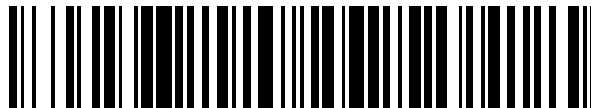


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 134**

51 Int. Cl.:

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2010 E 10771781 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2560696**

54 Título: **Formulaciones mejoradas para dispositivos médicos recubiertos de fármaco**

30 Prioridad:

19.04.2010 EP 10160349

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.08.2014

73 Titular/es:

**INNORA GMBH (100.0%)
Robert-Koch-Platz 4
10115 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**SPECK, ULRICH y
BERG, MADELEINE CAROLINE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 488 134 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones mejoradas para dispositivos médicos recubiertos de fármaco.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a la transferencia de paclitaxel débilmente adherente a la superficie de un catéter de balón a un lugar interno del cuerpo, habitualmente en un vaso sanguíneo enfermo. La aplicación más frecuente es la terapia farmacológica local durante la angioplastia transluminal percutánea (ATP) o angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Estas intervenciones se llevan a cabo para restaurar el flujo sanguíneo en vasos sanguíneos estenóticos u ocluidos, habitualmente en arterias. Se introduce un catéter en una arteria importante. En el extremo distal, el catéter es portador de un balón cilíndrico en estado plegado de diámetro muy reducido. En este estado, el balón puede penetrar o pasar el segmento estenótico u ocluido del vaso sanguíneo. Tras ubicarlo en el segmento estrechado, se hincha el balón a alta presión con el fin de agrandar la luz del vaso sanguíneo hasta su diámetro original. *Simultáneamente*, puede transferirse un fármaco a la pared del vaso para prevenir el reestrechamiento precoz debido a la hiperproliferación de la pared dañada del vaso.

Antecedentes

Los dispositivos médicos pueden contener fármacos para mejorar la tolerancia, eficacia o tiempo de vida *in vivo* del dispositivo o actuando el dispositivo como portador para el fármaco. En cualquier caso, la densidad de la dosis (por ejemplo los mg de fármaco/mg de dispositivo o mg de fármaco/mm² de superficie de dispositivo), estabilidad química, adherencia, tasa de liberación y cantidad total liberada son importantes y con frecuencia características cruciales de la formulación farmacológica. Estas propiedades resultan más cruciales cuanto más varíen o incluso sean contradictorios los requisitos durante la producción y aplicación del dispositivo. Los catéteres para angioplastia recubiertos de fármaco son ejemplos típicos: el recubrimiento de fármaco debe adherirse firmemente a fin de tolerar tensiones mecánicas durante la producción, incluyendo el plegamiento de los balones, el prensado de los estents, el empaquetado, el transporte hasta el cliente y durante la aplicación final, que implica el paso por una válvula hemostática estrecha, una vaina de introducción o catéter-guía y una distancia variable por vasos sanguíneos posiblemente tortuosos y estrechos. Al inflarse el balón el fármaco debería resultar liberado dentro de un minuto o menos, tan rápida y completamente como resulte posible. El problema ha sido demostrado por Cremers *et al.* (Cremers B., Biedermann M., Mahnkopf D., Böhm M., Scheller B. Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. Clin. Res. Cardiol. 98:325-330, 2009), quienes recuperaron hasta 50% de la dosis de los balones tras la expansión durante un minuto en arterias coronarias de cerdos, mientras que otros catéteres recubiertos con el mismo fármaco y dosis aunque en una formulación diferente liberaron más de 95%. Se han conseguido resultados prácticamente perfectos (es decir, con pérdidas de tan sólo 10% de la dosis y fármaco residual sobre el balón tras la expansión en una arteria de aproximadamente 10%) con un balón prototipo rígido (Scheller B., Speck U., Abramjuk C., Bernhardt U., Böhm M., Nickenig G. Paclitaxel balloon coating - a novel method for prevention and therapy of restenosis. Circulation 110:810-814, 2004). La aplicación de la misma composición de recubrimiento a catéteres de balón modernos más flexibles resultó en problemas, es decir, una pérdida prematura mayor del fármaco.

Antecedentes de la técnica: protección frente a la liberación prematura de fármaco

La liberación prematura de un fármaco a partir de un balón es un problema importante que ha sido estudiado mediante una diversidad de métodos. Algunos de ellos han sido mecánicos, por ejemplo la utilización de tubos de protección, vainas y cubiertas. Son ejemplos las patentes US nº 5.370.614, nº 6.306.166 y nº 6.616.650, las cuales dan a conocer diversas vainas protectoras que se retraen antes de inflar el balón; o la patente US nº 6.419.692, que propone una cubierta que estalla durante la expansión del balón. Se adopta un método diferente en la patente US nº 5.893.840, en la que se dan a conocer membranas de balón estructuradas con cavidades minúsculas; el documento WO94/23787 con membranas de balón rugosas para incrementar la adherencia del recubrimiento, o más recientemente la patente US nº 7.108.684, que propone una bolsa que protege la capa que contiene el fármaco sobre el balón, y el documento WO 2009/066330, que da a conocer métodos que sitúan el fármaco selectivamente bajo los pliegues de un balón plegado. Aunque eficaces, estos métodos adolecen de la desventaja de incrementar la complejidad y coste de la producción o de provocar que la manipulación de los dispositivos resulte más difícil o de incrementar el diámetro de los dispositivos (que debe mantenerse tan pequeño como resulte posible para facilitar el paso por lesiones estenóticas). En algunas formas de realización, las membranas protectoras o membranas perforadas impiden una transferencia homogénea del fármaco al tejido o incluso suponen un riesgo para el paciente.

Otros enfoques han utilizado métodos físicos o químicos para controlar la liberación de fármacos a partir de una superficie de balón, por ejemplo la patente US nº 5.304.121 describe un hidrogel que libera el fármaco sólo tras la exposición a un agente inductor; la patente US nº 5.199.951 se basa en la activación térmica; según la patente US nº 7.445.792, un "inhibidor de hidratación" lipófilo protege los fármacos solubles en agua frente a la liberación prematura, y según la patente US nº 5.370.614, una matriz viscosa protege el fármaco frente a la liberación prematura; sin embargo, la matriz viscosa debe protegerse con una vaina durante el paso por el segmento estenótico de vaso. Ninguno de los métodos ha sido sometido a ensayo en la práctica ni se ha demostrado que

satisfaga los requisitos para una transferencia rápida, fiable y completa del fármaco hasta el tejido diana.

Numerosos métodos de liberación sostenida de fármaco son conocidos y han sido utilizados en la práctica con éxito aunque no son aplicables a dispositivos médicos que se ponen en contacto con el tejido diana durante únicamente unos cuantos segundos o minutos. La liberación sostenida de fármaco habitualmente se consigue incluyendo el fármaco en un polímero que restringe la tasa de difusión a la superficie y de esta manera controla la transferencia hacia el interior del tejido contiguo.

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de un método o formulación que proteja el recubrimiento de pérdidas prematuras durante la producción, la manipulación y de camino a la lesión y todavía permite la liberación inmediata y completa del principio activo en una localización y punto del tiempo determinado por el usuario.

Una manera ventajosa de controlar la adherencia y liberación de un fármaco a partir de un dispositivo médico, por ejemplo un balón para angioplastia, es la selección de una formulación y recubrimiento adecuados, que no requieran de protección mecánica o de una interacción física o química adicional con el recubrimiento, excepto por la operación habitual del dispositivo, por ejemplo el hinchado de un balón plegado para inducir la liberación del fármaco. Aunque resulta deseable y se intenta frecuentemente, los objetivos en conflicto de adherencia perfecta antes del uso y de liberación inmediata en el sitio de acción, dificultan la tarea. Una gran diversidad de solicitudes de patente dan a conocer de manera imprecisa medidas, composiciones y dispositivos para resolver este problema, mediante la selección de fármacos, la elección de procedimientos específicos de recubrimiento o de formulaciones que contienen diversos aditivos. Se han copiado largas listas de compuestos a partir de libros de texto de química, farmacología o farmacia, y sin embargo con amplia experimentación las exposiciones no son suficientemente claras para permitir que el experto en la materia pueda alcanzar una solución satisfactoria sin actividad inventiva. Son ejemplos de la técnica anterior el documento US 2008/0118544, que menciona un número excesivo de sustancias y clases de sustancia, incluyendo el paclitaxel y la rapamicina, y aditivos que pueden ser los antioxidantes palmitato de ascorbilo o procubcol, o la patente US nº 7.445.795, que da a conocer la utilización de "inhibidores de hidratación" no aplicables a la clase preferida de fármacos muy lipófilos que requieren "intensificadores de hidratación" o "intensificadores de dispersión y disolución", tales como los dados a conocer, por ejemplo, en el documento WO 2004/028582. Aunque los aditivos hidrófilos (que pueden considerarse "intensificadores de hidratación") funcionan bastante bien sobre determinadas membranas de balón (Scheller B., Speck U., Abramjuk C., Bernhardt U., Böhm M., Nickenig G. Paclitaxel ballon coating - a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation* 110:810-814, 2004), la adherencia del fármaco mezclado con estos excipientes a diversos balones modernos de PTA o PTCA es excesivamente débil o excesivamente fuerte, resultando en una pérdida prematura de una proporción mayor del fármaco o en la liberación incompleta en el sitio diana.

Antecedentes de la técnica: antioxidantes

En teoría, los antioxidantes proporcionan un tratamiento a una característica prácticamente universal del tejido enfermo: las "especies de oxígeno reactivo", y debería presentar amplias aplicaciones médicas. En la práctica, sólo unos pocos ensayos clínicos controlados han demostrado efectos beneficiosos de los antioxidantes (Suzuki K. Antioxidants for therapeutic use: Why are only a few drugs in clinical use?. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 61:287-289, 2009). Los antioxidantes son mencionados como fármacos potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades vasculares focales, tales como la estenosis, la restenosis, las placas ateroscleróticas y placas vulnerables y similares, en el documento US 2009/0136560 sin ningún aditivo; en la patente US nº 5.571.523, a modo de agentes inductores de apoptosis en las células de músculo liso vasculares, en el documento WO 2004/022124, como fármacos activos o como "inhibidores de hidratación". En el documento US 2008/0241215, el probucol, un fármaco autorizado para el tratamiento de la hiperlipidemia, un factor de riesgo conocido de aterosclerosis, es propuesto como el principio activo en el recubrimiento de estents, solo o en combinación con rapamicina u otro agente antirestenótico en una formulación de liberación lenta. La patente US nº 6.211.247 reivindica composiciones farmacéuticas que contienen una dosis eficaz de resveratrol para la prevención o el tratamiento de diversas patologías vasculares tras la intervenciones coronarias. De manera similar, el documento US 2007/0037739 da a conocer sistemas de administración local que comprenden diversos agentes bioactivos, incluyendo resveratrol, que solos o en las combinaciones especificadas resultan adecuados para el tratamiento o la prevención de la proliferación anormal de células lumbales. El documento US 2006/0240014 da a conocer composiciones farmacéuticas basadas en mesilato de imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa, en combinación con, por ejemplo, rapamicina, taxol y otras sustancias con supuesta actividad farmacológica como el resveratrol. Los estents están destinados a la administración dirigida de estas composiciones. Ninguno de los documentos anteriormente mencionados contiene datos que apoyen la utilización como aditivos a un fármaco lipófilo para reducir la tasa de liberación del fármaco, y no se da a conocer ninguna composición específica que resuelva los problemas anteriormente indicados de adhesión de un fármaco antes de alcanzar la lesión diana y la liberación inmediata cuando se requiera.

Se utilizan comúnmente proporciones pequeñas de antioxidantes para proteger a los fármacos o a los nutrientes de la descomposición por el oxígeno, u oxidación; una aplicación que también ha sido propuesta para los fármacos de recubrimiento de dispositivos médicos implantables, tales como estents. El documento US 2007/0020380 da a conocer métodos para contrarrestar la pérdida de antioxidantes volátiles, tales como el hidroxitolueno butilado, que

se utilizan para proteger los fármacos y otros componentes de determinados dispositivos médicos implantables frente a la oxidación. El documento US 2009/0246253 da a conocer métodos para proteger un polímero biodegradable sensible a la oxidación o a la mezcla del polímero y un fármaco, frente a la descomposición oxidativa prematura durante la fabricación o almacenamiento. El documento US 2005/0037048 da a conocer dispositivos médicos, incluyendo catéteres de balón, que contienen un fármaco de sensibilidad a la oxidación definida más un antioxidante para proteger dicho fármaco; se menciona una gran diversidad de fármacos y antioxidantes. Sin embargo, los antioxidantes se utilizan comúnmente en proporciones inferiores a 1% en peso en relación a 100% en peso del fármaco. Normalmente se pretende utilizar la mínima cantidad posible de antioxidante, es decir, menos de 0,1% en peso en relación a 100% en peso del fármaco (Voigt R. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. 5. Edition, Verlag Chemie, Weinheim - Deerfield Beach, Florida - Basel, 1984). El documento US 2005/0037048 da a conocer un ejemplo específico que se refiere a un fármaco seleccionado en una matriz polimérica que requiere una proporción inusualmente elevada de antioxidantes. El documento US 2005/0064011 A1 da a conocer dispositivos médicos que incluyen catéteres de balón que contienen un fármaco de sensibilidad a la oxidación definida más un antioxidante para proteger dicho fármaco. Se mencionan proporciones más altas de antioxidante, pero dicho documento da a conocer además dos listados extensos de fármacos y antioxidantes.

Nuevamente, ninguno de los documentos anteriormente mencionados proporciona ninguna sugerencia de una ventaja de la utilización de antioxidantes en combinación con fármacos estables (es decir, resistentes a la oxidación) y/o a niveles de dosis que no proporcionen ninguna acción terapéutica o profiláctica.

Presente invención

El problema subyacente a la presente invención consiste en proporcionar un dispositivo médico con una adherencia mejorada del fármaco sin ningún efecto negativo sobre la liberación del fármaco en el sitio diana.

El problema ha sido resuelto mediante un dispositivo médico según la reivindicación 1. En otras palabras, el problema ha sido resuelto mediante un catéter de balón portador por lo menos sobre una parte de su superficie de paclitaxel o una preparación de paclitaxel libre de polímero y por lo menos un antioxidante lipófilo en una proporción de entre 3% y 100% de por lo menos un antioxidante en relación a 100% en peso del paclitaxel y el antioxidante o antioxidantes lipófilos se seleccionan de entre ácido nordihidroguayarático, resveratrol y galato de propilo, y en el que se excluyen los balones de incisión o de corte como catéteres de balón. "Libre de polímero" significa que ningún polímero adicional es parte del recubrimiento. Se dan a conocer formas de realización preferidas en las reivindicaciones dependientes. Habitualmente se utilizan antioxidantes para estabilizar los fármacos sensibles a la oxidación frente a la degradación por el oxígeno. Se consideran inútiles a este respecto en el caso de que el fármaco sea estable frente a la degradación oxidativa.

Durante la experimentación de una gran diversidad de métodos de recubrimiento, aditivos y combinaciones de fármacos, se realizó el inesperado descubrimiento de que determinados antioxidantes lipófilos añadidos al paclitaxel en una proporción de masas definida incrementan significativamente la adherencia del paclitaxel a una diversidad de membranas de balón del estado de la técnica durante la manipulación y de camino a la lesión diana aunque la lesión diana se encuentre situada lejos del sitio por el que se introduce en primer lugar el dispositivo en una vaina de introducción llena de sangre, catéter-guía o vaso que contiene sangre en flujo rápido. De esta manera, se utiliza por lo menos un antioxidante lipófilo en una cantidad de entre 3% y 100% en peso como mejorante de la adherencia para el paclitaxel de recubrimiento de un catéter de balón durante esta etapa inicial de introducción del catéter de balón en la vasculatura. La expresión "por lo menos un antioxidante lipófilo" incluye antioxidantes individuales, aunque también mezclas de diferentes antioxidantes. Pueden añadirse otras sustancias o compuestos farmacéuticos para ajustar adicionalmente las propiedades del producto a la demanda de estabilidad o de otros requisitos farmacéuticos y la tolerancia, etc.

Los catéteres de balón de incisión o de corte se encuentran explícitamente excluidos como dispositivos médicos.

El paclitaxel debe utilizarse en un intervalo de dosis que proporcione el efecto deseado sin comprometer las características técnicas del balón recubierto, tales como la flexibilidad. Un intervalo de dosis preferido es de entre 1 y 10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de superficie de balón, siendo más preferido hasta 6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

Los antioxidantes lipófilos son sólidos a temperaturas de hasta 40°C. Resultan preferidos el ácido nordihidroguayarático, el galato de propilo o el resveratrol; más preferidos, el ácido nordihidroguayarático o el resveratrol y todavía más preferido, el resveratrol. El probucol no es un aditivo preferido. Tal como se ha expuesto anteriormente, la expresión "por lo menos un antioxidante lipófilo" incluye antioxidantes individuales, aunque también mezclas de diferentes antioxidantes.

Las combinaciones de dichos antioxidantes con paclitaxel mostraban una adherencia mejorada. Diferentes combinaciones, especialmente con otros fármacos insensibles a la oxidación, no mostraron una adherencia significativamente mejorada o requirieron cantidades muy elevadas del antioxidante que perjudican las características mecánicas de los balones (mucho más de 100% en peso en relación a 100% en peso del fármaco).

El término "antioxidante lipófilo" implica que el coeficiente de partición del antioxidante entre n-butanol y agua es >1 , más preferentemente >10 y todavía más preferentemente, >100 .

A la densidad de dosis utilizada, el antioxidante seleccionado no muestra efectos terapéuticos o profilácticos relevantes con respecto a la enfermedad que se trata mediante el catéter de balón recubierto ni se selecciona la cantidad relativa del antioxidante con el fin de proteger al fármaco de la descomposición oxidativa. Esto implica que resulta preferida una dosis no bioactiva del antioxidante. La densidad de dosis y la relación de masas de antioxidante a paclitaxel se optimizan únicamente con respecto a la adherencia del paclitaxel y a la liberación del mismo a partir de la superficie del catéter de balón. La dosis de antioxidante sobre el catéter de balón es excesivamente baja para proporcionar el efecto farmacológico deseado, es decir, resulta ineficaz por sí solo. El antioxidante sobre el catéter de balón no resulta necesario para proteger al paclitaxel frente a la descomposición oxidativa durante la producción, la esterilización y el almacenamiento; por lo tanto no resulta necesario a la dosis o a la concentración aplicada según la presente invención. La expresión "no resulta necesario" se refiere a que paclitaxel es suficientemente estable sin el antioxidante o a una dosis o a una densidad de dosis de antioxidante o a una proporción respecto al paclitaxel, inferior a la dosis según la presente invención. La expresión "suficiente estabilidad" se refiere a que menos de 5% del paclitaxel se pierde debido a la descomposición oxidativa entre el recubrimiento del catéter de balón y la utilización en el paciente un año después de la producción en caso de almacenarse a temperatura ambiente (=paclitaxel, exposición al oxígeno en el aire no excluida). En conclusión, la invención se refiere a una combinación de un antioxidante con un fármaco que no requiere protección frente a la descomposición oxidativa o con por lo menos una dosis del antioxidante que supera la cantidad de antioxidante requerida para proteger al fármaco frente a la oxidación por su acción antioxidante. El antioxidante sirve como aditivo o excipiente que no funciona como estabilizador para un ingrediente (fármaco) biológicamente activo no sensible a la oxidación y que tampoco muestra un efecto terapéutico o profiláctico por sí solo a la dosis seleccionada.

La dosis del antioxidante sobre la superficie de un catéter de balón puede definirse con respecto al paclitaxel. Las proporciones preferidas (peso/peso) de paclitaxel son de entre 3% y 100% de antioxidante respecto al peso de paclitaxel. Por ejemplo, en el caso de que la densidad de dosis de paclitaxel sea de $5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de superficie de dispositivo, la cantidad de antioxidante será de entre 0,15 y $5,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. Pueden seleccionarse proporciones más elevadas del antioxidante en el caso de que el paclitaxel se aplique a una dosis inferior a $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de superficie de dispositivo o se mejore adicionalmente la adherencia del paclitaxel a la superficie del dispositivo. La carga de antioxidante del dispositivo puede alcanzar $10 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. Resulta posible una carga más elevada. Otros intervalos preferidos para la proporción de antioxidante a paclitaxel en peso/peso son de entre 5% y 100%, más preferentemente de entre 10% y 100%, y todavía más preferentemente de entre 20% y 100%, y todavía más preferentemente de entre 50% y 100% en relación a 100% de paclitaxel. Especialmente el intervalo de entre 50% y 100% en peso/peso incrementa la adherencia significativamente. Las cantidades inferiores mejoran la adherencia correspondientemente menos, es decir, a más antioxidante, mejor es la adherencia, mostrando una correlación en el intervalo preferido. Sin embargo, más de 50% mejora la adherencia más de lo que se esperaría considerando una correlación lineal. La relación también puede definirse respecto a los moles: en una forma de realización preferida, el antioxidante se encuentra presente en un intervalo de proporciones de entre 10% molar respecto al fármaco y 200% molar. Pueden resultar útiles cantidades más elevadas del antioxidante; podrán excluirse únicamente en el caso de que muestren por sí solas efectos farmacológicos profilácticos o terapéuticos significativos con respecto a la enfermedad que debe tratarse.

En el caso de que se utilice más de un antioxidante, el peso total de los antioxidantes o el número total de moles de antioxidantes servirá como base para el cálculo de la cantidad de antioxidantes.

Pueden aplicarse otros aditivos y/o excipientes bien tolerados y autorizados para mejorar adicionalmente las propiedades mecánicas o farmacéuticas del recubrimiento. Resultan preferidas las composiciones de recubrimiento libres de polímero. Es una ventaja especial de las presentes composiciones que no requieren la utilización de polímeros para impedir la liberación prematura del fármaco. Sin embargo, pueden añadirse cantidades pequeñas de polímeros farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos poliacrílicos, por ejemplo para mejorar la distribución del fármaco sobre el balón o la adherencia del recubrimiento seco durante la manipulación. Cantidades pequeñas se refiere a aproximadamente 1% a 20% en peso respecto a 100% en peso del fármaco o fármacos. En el caso de que se utilicen polímeros, resultarán preferidas las sustancias de peso molecular bajo a moderado, es decir, de entre 2.000 y 50.000 D.

Habitualmente se utilizan fármacos y mezclas de fármacos para recubrir los dispositivos médicos en forma de formulaciones líquidas en solventes volátiles, según la presente invención preferentemente sin la adición de un polímero, es decir, libres de polímero. La elección de solvente es importante para la estructura del recubrimiento en estado seco y la adherencia y liberación del fármaco a partir de la superficie. Los solventes orgánicos preferidos son la acetona, el tetrahidrofurano y diversos alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico (isopropanol). Habitualmente se añade entre 1% y 30% (volumen/volumen) de agua. El paclitaxel y el antioxidante pueden aplicarse simultáneamente disueltos en el mismo solvente o mezcla de solventes. Alternativamente, pueden disolverse separadamente en el mismo solvente o en solventes diferentes y aplicarse secuencialmente. La solución o soluciones se encuentran libres de polímero en cualquier caso. En una forma de realización preferida, el catéter de balón se ha recubierto sin polímero con paclitaxel y por lo menos un antioxidante lipófilo tanto disuelto en

tetrahidrofurano como con una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de tetrahidrofurano o cada uno disuelto separadamente, seleccionando opcionalmente un solvente diferente para el antioxidante o antioxidantes lipofílicos. Otra forma de realización preferente se basa en un catéter de balón que ha sido recubierto sin polímero con paclitaxel y por lo menos un antioxidante lipófilo tanto conjuntamente disueltos en acetona o en una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de acetona, o cada uno disuelto separadamente, seleccionando opcionalmente un solvente diferente para el antioxidante o antioxidantes lipofílicos. Todavía otra forma de realización preferida es un catéter de balón que ha sido recubierto con paclitaxel y por lo menos un antioxidante lipofílico, tanto conjuntamente disueltos en isopropanol o en una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de isopropanol, o cada uno disuelto separadamente, seleccionando opcionalmente un solvente diferente para el antioxidante o antioxidantes lipofílicos. Resulta posible el recubrimiento con partículas secas, tales como micropartículas o nanopartículas, cristales, cápsulas, etc., o partículas suspendidas en una preparación líquida. El recubrimiento con partículas puede facilitarse con una superficie rugosa o pegajosa del dispositivo médico.

Se conocen diversos procedimientos de recubrimiento que proporcionan capas más o menos uniformes sobre dispositivos médicos, a partir de la literatura y dados a conocer en solicitudes de patente. Entre ellos se incluyen la simple inmersión, la pulverización y métodos que proporcionan dosis exactas y distribuciones homogéneas (por ejemplo el documento WO 2009/018816). El recubrimiento puede aplicarse en etapas, en forma de múltiples capas de la misma composición o de capas de diferente composición, por ejemplo el fármaco en primer lugar y el antioxidante en segundo lugar, o en el orden contrario. La totalidad de dichos métodos puede aplicarse a las formulaciones de la presente invención. El recubrimiento secuencial con, por ejemplo, (a) el fármaco en primer lugar y (b) en segundo lugar el antioxidante disuelto en un solvente en el que el fármaco es pobremente soluble mediante, por ejemplo, pulverización, resultan en capas sustancialmente separadas. Esto es completamente diferente de la aplicación de antioxidantes para la protección química de los fármacos sensibles a la oxidación que requiere una mezcla homogénea del antioxidante con el fármaco. De esta manera, una forma de realización preferida es un catéter de balón que ha sido recubierto secuencialmente sin polímero con paclitaxel y por lo menos un antioxidante lipófilo de manera que el paclitaxel y el antioxidante no están homogéneamente mezclados.

Además, los dispositivos médicos recubiertos pueden secarse bajo condiciones diferentes, tales como la temperatura, flujo de aire, composición de gases y presión en diferentes etapas del procedimiento de producción. Pueden almacenarse en sellos herméticos al vapor de agua con un agente absorbente del agua separadamente incluido dentro del sello.

Los dispositivos médicos son catéteres de balón, por ejemplo catéteres para angioplastia o angioplastia coronaria, excepto los catéteres de balón de incisión o de corte. Los dispositivos médicos más preferidos son los catéteres de balón para el uso de corta duración durante una terapia intervencional guiada por imágenes. El uso de corta duración se refiere a que el dispositivo no se implanta sino que se elimina del cuerpo al finalizar el procedimiento, habitualmente en menos de 10 minutos, y nunca después de unas cuantas horas, preferentemente 5, tras la finalización del procedimiento. Los catéteres pueden contener membranas de balón realizadas en diversos polímeros y copolímeros, poliamidas (nilón-12, pebax), polietilenos, poliuretanos, diversos polivinilos y similares. Con independencia del tipo de material, la adherencia y las propiedades de liberación de los fármacos resultan mejoradas por la adición de antioxidantes lipofílicos.

El catéter de balón es portador de paclitaxel y de antioxidante o antioxidantes lipofílicos por lo menos sobre una parte de la superficie del mismo que está destinada a entrar en contacto estrecho con el tejido que debe tratarse, por ejemplo un balón en la parte distal de un fiador de catéter. Lo anterior implica que se recubre por lo menos 5%, preferentemente más de 50%, más preferentemente más de 90% de la superficie. Preferentemente, el recubrimiento se encuentra presente por lo menos sobre la superficie del dispositivo en la que presenta el diámetro más ancho. En el caso de que se recubra menos de 100% de la superficie del dispositivo, preferentemente se omiten las partes que parten del diámetro más pequeño del dispositivo. Sin embargo, algunas partes, tales como las sujeciones/asas o mangos se omiten *per se*. Un balón como parte de un catéter de balón presenta una parte cilíndrica central y dos extremos cónicos opuestos. En el caso de que se recubra menos de 100% de la superficie del catéter de balón, resulta preferido recubrir la parte cilíndrica y que por lo menos partes de los extremos cónicos, o la totalidad de los mismos, se deje sin recubrir.

A continuación se describe la invención mediante Ejemplos.

Ejemplo 1

Se recubrieron balones para angioplastia coronaria transluminal percutánea tipo F con paclitaxel solo o en combinación con iopromida (agente de contraste yodado según el documento WO 02/076509) o hidroxitolueno butilado (BHT) o ácido nordihidroguayarático. Los balones recubiertos se sometieron a ensayo con respecto a la pérdida de paclitaxel durante el paso por una válvula hemostática, catéter-guía Medtronic Launcher JL 3.5 6F, y en sangre bajo agitación (37°C) durante un minuto. Al mezclarla a concentración suficiente con la solución de recubrimiento, los antioxidantes lipofílicos mejoraron la adhesión del paclitaxel.

Solución de recubrimiento	Marcado	Pérdida de camino a la lesión (% de dosis)
Sin aditivo: acetona/etanol/H ₂ O	Control	51 ± 15
BHT al 24%=0,24 mg de BHT/mg de paclitaxel; Acetona/etanol/H ₂ O	D	31 ± 16
Ácido nordihidroguayarático al 35%=0,35 mg/mg de paclitaxel; Acetona/etanol/H ₂ O	E	3,0 ± 4,9

Ejemplo 2

- 5 Se recubrieron membranas de tipo P con pigmento soluble en agua sin resveratrol o en combinación con resveratrol. Se sometieron a ensayo las membranas recubiertas con respecto a la pérdida de pigmento durante 5 minutos en solución salina bajo agitación a 37°C. El resveratrol mejoró significativamente la adhesión del pigmento a pesar de su solubilidad en agua.

Solución de recubrimiento	Marcado	Pérdida de pigmento durante 5 minutos en solución salina bajo agitación %
Pigmento en solvente acetona/etanol/H ₂ O	Control	91
Pigmento + resveratrol 1,0 mg/ml Acetona/etanol/H ₂ O	R 1	1
Pigmento + resveratrol 5,2 mg/ml Acetona/etanol/H ₂ O	R 5	0

10

Ejemplo 3

- 15 Se recubrieron balones para angioplastia coronaria transluminal percutánea tipo F en estado ya plegado utilizando paclitaxel sin ningún aditivo o diversos aditivos. Aunque es conocido a partir del Ejemplo 1 que el ácido nordihidroguayarático (NDGA) mejora la adherencia del paclitaxel al balón, el impacto sobre la distribución no resultó favorable. Ni el ácido poliacrílico (peso molecular de aproximadamente 6.000 D (Polysciences Inc., USA)) ni el glicerol mejoraron la adhesión ni modificaron significativamente la distribución del fármaco sobre el balón. En combinación con NDGA se observó un efecto favorable en la distribución del paclitaxel sobre el balón, en particular con respecto a la penetración del fármaco entre los pliegues.

20

Solución de recubrimiento	Marcado	Distribución sobre los balones
Paclitaxel en acetona/tetrahidrofurano/H ₂ O	Control	Distribución prácticamente homogénea
0,2 mg de NDGA/mg de paclitaxel en acetona/tetrahidrofurano/H ₂ O	NDGA	Extensión limitada a las superficies directamente accesibles
0,15 mg de ácido poliacrílico + 0,06 mg de glicerol/mg de paclitaxel en acetona/tetrahidrofurano/H ₂ O	Polímero	Distribución prácticamente homogénea
0,2 mg de NDGA + 0,15 mg de ácido poliacrílico + 0,06 mg de glicerol/mg de paclitaxel en acetona/tetrahidrofurano/H ₂ O	NDGA+Polímero	Perfectamente homogénea

REIVINDICACIONES

- 5 1. Catéter de balón portador por lo menos sobre una parte de su superficie de paclitaxel libre de polímero o una preparación de paclitaxel libre de polímero y por lo menos un antioxidante lipófilo en una proporción de 3 a 100% en peso de dicho por lo menos un antioxidante respecto a 100% en peso del paclitaxel, y siendo dicho por lo menos un antioxidante lipófilo seleccionado de entre ácido nordihidroguayarácético, resveratrol y galato de propilo, en el que se encuentran excluidos los balones de incisión o de corte como catéteres de balón.
- 10 2. Catéter de balón según la reivindicación 1, en el que el dispositivo es un catéter de balón para angioplastia para una utilización de corta duración durante un procedimiento guiado por imágenes intervencionista.
3. Catéter de balón según la reivindicación 1 o 2, en el que dicho por lo menos un antioxidante lipófilo se encuentra contenido en una proporción de 5 a 100% respecto a 100% en peso del paclitaxel.
- 15 4. Catéter de balón según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho por lo menos un antioxidante lipófilo se encuentra contenido en una proporción de 10 a 100% en peso respecto a 100% en peso del paclitaxel.
- 20 5. Catéter de balón según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho por lo menos un antioxidante lipófilo se encuentra contenido en una proporción de 20 a 100% en peso respecto a 100% en peso del paclitaxel.
6. Catéter de balón según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho por lo menos un antioxidante lipófilo se encuentra contenido en una proporción de 50 a 100% en peso respecto a 100% en peso del paclitaxel.
- 25 7. Catéter de balón según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la carga de antioxidante es de hasta 10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de superficie de dispositivo revestida.
8. Catéter de balón según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el antioxidante lipófilo es el ácido nordihidroguayarácético o el resveratrol.
- 30 9. Catéter de balón según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el antioxidante lipófilo es el resveratrol.
- 35 10. Catéter de balón según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que ha sido recubierto secuencialmente sin polímero con paclitaxel y dicho por lo menos un antioxidante lipófilo de manera que el paclitaxel y el antioxidante no se mezclen homogéneamente.