

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 504 541**

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: **16.05.2008 E 08767783 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014 EP 2073860**

54 Título: **Recubrimientos que liberan fármacos para dispositivos médicos**

30 Prioridad:

19.10.2007 US 981380 P

19.10.2007 US 981384 P

19.11.2007 US 942452

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

08.10.2014

73 Titular/es:

LUTONIX, INC. (100.0%)

7351 KIRKWOOD LANE SUITE 138

MAPLE GROVE, MN 55369, US

72 Inventor/es:

WANG, LIXIANO

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 504 541 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

Recubrimientos que liberan fármacos para dispositivos médicos

5 **Campo de la invención**

Las realizaciones de la presente invención se refieren a dispositivos médicos recubiertos, y particularmente a catéteres de balón recubiertos, y a su uso para administrar rápidamente un agente terapéutico a un tejido o una luz corporal particular, para el tratamiento de enfermedad y particularmente para reducir la estenosis y la pérdida luminal tardía de una luz corporal. Las realizaciones de la presente invención también se refieren a métodos de fabricación de estos dispositivos médicos, a los recubrimientos proporcionados sobre estos dispositivos médicos, a las disoluciones para preparar esos recubrimientos, y a métodos para tratar una luz corporal tal como la vasculatura, incluyendo particularmente vasculatura arterial, por ejemplo, usando estos dispositivos médicos recubiertos.

15 **Antecedentes de la invención**

Se ha vuelto cada vez más común tratar una variedad de estados médicos introduciendo un dispositivo médico en el sistema vascular u otra luz dentro de un paciente humano o veterinario tal como el esófago, la tráquea, el colon, el tracto biliar o el tracto urinario. Por ejemplo, los dispositivos médicos usados para el tratamiento de enfermedad vascular incluyen endoprótesis, catéteres, catéteres de balón, hilos guía, cánulas y similares. Aunque estos dispositivos médicos parecen ser inicialmente satisfactorios, los beneficios se ven a menudo comprometidos por la aparición de complicaciones, tales como trombosis tardía, o reaparición de la enfermedad, tal como estenosis (reestenosis), tras tal tratamiento.

La reestenosis, por ejemplo, implica una respuesta fisiológica a la lesión vascular provocada por angioplastia. Con el tiempo, la desendotelización y lesión en células de músculo liso da como resultado deposición de trombos, infiltración de leucocitos y macrófagos, proliferación/migración de células de músculo liso, fibrosis y deposición de matriz extracelular. La inflamación desempeña un papel fundamental vinculando la lesión vascular temprana con la consecuencia final de crecimiento de la neointima y que se vea comprometida la luz. En arterias lesionadas con balón, el reclutamiento de leucocitos está restringido a infiltración de neutrófilos tempranos, mientras que en arterias con endoprótesis, al reclutamiento de neutrófilos tempranos le sigue una acumulación de macrófagos prolongada. El uso extendido de endoprótesis coronarias ha alterado la respuesta vascular a la lesión provocando un estado inflamatorio más intenso y prolongado, debido a irritación crónica del cuerpo foráneo implantado, y en el caso de una endoprótesis de elución de fármaco (*drug eluting stent*, DES), por la biocompatibilidad insuficiente del recubrimiento de polímero.

A lo largo de los últimos varios años, se han desarrollado numerosos sistemas de administración de fármacos locales para el tratamiento y/o la prevención de la reestenosis tras angioplastia de balón o implantación de endoprótesis. Los ejemplos incluyen catéteres de administración de fármacos locales, catéteres de balón de administración y endoprótesis recubiertas con fármacos poliméricos. Dado que muchas enfermedades afectan a un órgano o sitio local específico dentro del cuerpo, es ventajoso tratar preferentemente sólo la zona afectada. Esto evita altos niveles sistémicos de fármaco, que pueden dar como resultado efectos secundarios adversos, y concentra los agentes terapéuticos en la zona local donde se necesitan. Tratando tan sólo el tejido enfermo, la cantidad total de fármaco usado puede reducirse significativamente. Además, la administración de fármaco local puede permitir el uso de determinados agentes terapéuticos eficaces, que se han considerado anteriormente demasiado tóxicos o no específicos para usarlos de manera sistémica.

Un ejemplo de un sistema de administración local es una endoprótesis de elución de fármaco (DES). La endoprótesis se recubre con un polímero en el que está impregnado el fármaco. Cuando se inserta la endoprótesis en un vaso sanguíneo, el polímero se degrada y el fármaco se libera lentamente. La lenta liberación del fármaco, que tiene lugar a lo largo de un periodo de semanas a meses, se ha notificado como una de las principales ventajas del uso de DES. Sin embargo, aunque la liberación lenta puede ser ventajosa en el caso en el que se despliega un cuerpo foráneo, tal como una endoprótesis, que es una fuente de irritación e inflamación crónicas, si no se implanta un cuerpo foráneo es ventajoso en su lugar administrar rápidamente el fármaco al tejido vascular en el momento del tratamiento para inhibir la inflamación y proliferación celular tras la lesión aguda. Por tanto, una desventaja considerable de una DES, o cualquier otro dispositivo médico implantado diseñado para la liberación sostenida de un fármaco, es que el fármaco no puede liberarse rápidamente al vaso.

El documento WO 2004/026357 describe un dispositivo que contiene una pluralidad de orificios conteniendo cada orificio un agente terapéutico incluido en una capa de agente terapéutico y una capa protectora que impide que el agente terapéutico se libere hasta que la capa protectora se ha erosionado sustancialmente. Las capas de agente terapéutico pueden estar hechas de polímeros farmacéuticamente aceptables, y el copolímero preferido para la capa de agente terapéutico son polímeros de poli(lactida-co-glicolida) (PLGA).

El documento US 2005/123582 describe una endoprótesis que tiene una sustancia biológica cargada con fármaco adherida sobre la misma. Aunque no está claro con qué rapidez eluye el fármaco, D2 describe que la sustancia

biológica está configurada y adaptada para una liberación de fármaco lenta.

El documento US 2003/235602 describe dispositivos médicos recubiertos que proporcionan una liberación controlada de un agente terapéutico. La capa de liberación comprende un copolímero de estireno y un polímero adicional y regula la velocidad de liberación del agente terapéutico desde el dispositivo médico tras la implantación o inserción del dispositivo en un paciente.

El documento US 2005/209664 describe composiciones para recubrir implantes médicos o dispositivos médicos eléctricos implantables de modo que puedan administrarse agentes terapéuticos seleccionados. Se describen varios polímeros preferidos usados en el sistema de liberación de fármacos y el periodo de liberación preferido oscila entre 1-180 días o hasta 6 meses.

Los documentos EP 1586 338 y US 2005/222191 describen el uso de antioxidantes para impedir la oxidación y reducir la degradación de fármacos en dispositivos médicos de elución de fármacos. La composición para recubrir la superficie de un dispositivo médico implantable usa una combinación de dos polímeros químicamente diferentes para lograr un recubrimiento que proporciona una barrera química y física a la liberación de fármacos. Se usan copolímeros de polifluoro, lo que conduce a una administración prolongada (de 1 a 2.000 horas) del fármaco.

El documento WO 2007/149161 propone separar una capa de recubrimiento en una capa de liberación rápida y lenta. Aunque esto permite controlar la liberación en estallido inicial y la posterior elución a largo plazo, el recubrimiento descrito en ese documento continúa eluyendo el fármaco a lo largo de muchos días.

El documento US 2004/202712 describe una emulsión de alfa-tocoferol, estabilizada mediante tensioactivos compatibles, como vehículo o portador para fármacos terapéuticos, que está sustancialmente libre de etanol y que puede administrarse a animales o seres humanos mediante diversas vías se da a conocer.

El documento US 2004/0127551 describe composiciones a base de taxano y métodos de uso de las mismas para lograr niveles en sangre objetivo de un taxano en un mamífero, por ejemplo, para tratar enfermedades malignas y no malignas sensibles a taxano.

Adicionalmente, aunque inicialmente se mostró que las endoprótesis de elución de fármaco constituían una técnica eficaz para reducir y evitar la reestenosis, recientemente se han cuestionado su eficacia y su seguridad. Ha surgido una complicación potencialmente mortal de la tecnología, la trombosis tardía, como preocupación principal. Las endoprótesis de elución de fármaco producen una alteración sustancial de la cicatrización arterial, caracterizada por una falta de reendotelización completa y una persistencia de fibrina cuando se comparan con las endoprótesis de metal desnudo (BMS), que se entiende que es la causa subyacente de la trombosis tardía por DES. También han surgido preocupaciones en relación con que la matriz polimérica en la endoprótesis en la que está incluido el agente anti-proliferativo podría empeorar la inflamación y la trombosis, puesto que los polímeros usados no son suficientemente biocompatibles. Estos sistemas poliméricos están diseñados para facilitar la liberación sostenida a largo plazo del fármaco a lo largo de un periodo de días, meses o años, no a lo largo de un periodo de segundos o minutos. Estos recubrimientos de fármacos poliméricos de dispositivos médicos no liberan el polímero, que permanece en el dispositivo incluso una vez liberado el fármaco. Incluso si se usan polímeros biodegradables, el polímero y el fármaco no se liberan al mismo tiempo. No es posible la liberación rápida del fármaco, un intento de las realizaciones de la presente invención, a partir de estos sistemas poliméricos. Por tanto, la combinación de un agente terapéutico con un polímero en un recubrimiento de dispositivo médico puede tener desventajas significativas.

Otra limitación importante de la DES es que los fármacos insolubles en agua no se distribuyen uniformemente en la matriz polimérica del recubrimiento. Además, el fármaco y el polímero se concentran en los puntos de fijación de la endoprótesis, pero no en los huecos entre los puntos de fijación. La distribución no uniforme del fármaco produce la liberación no uniforme del fármaco al tejido de las paredes de vasos. Esto puede producir daño tisular y trombosis en zonas expuestas al fármaco en exceso y zonas de hiperplasia y reestenosis que quedan sin tratar. Por tanto, existe una necesidad de mejorar la uniformidad de la administración de fármacos a tejidos diana mejorando la solubilidad de los fármacos en recubrimientos de dispositivos médicos mediante el aumento de la compatibilidad de los fármacos con portadores en los recubrimientos, tales como una matriz polimérica, eliminando o reduciendo de ese modo el tamaño de partículas cristalinas de fármaco en la matriz polimérica u otro recubrimiento para crear una distribución de fármaco uniforme en el recubrimiento de fármacos en el dispositivo médico.

Aún otra limitación importante de la DES es que sólo puede cargarse una cantidad limitada de un agente activo en el área superficial relativamente pequeña de la endoprótesis.

Los sistemas de administración local no basados en endoprótesis, tales como catéteres de balón, también han sido eficaces en el tratamiento y la prevención de la reestenosis. El balón está recubierto con un agente activo, y cuando el vaso sanguíneo se dilata, se presiona el balón contra la pared del vaso para administrar el agente activo. Por tanto, cuando se usan catéteres de balón, es ventajoso que el fármaco en el recubrimiento se libere y se absorba rápidamente por los tejidos del vaso sanguíneo. Cualquier componente del recubrimiento que inhiba la liberación

rápida, tal como un lípido o polímero o una partícula de encapsulación, es necesariamente desventajoso para el uso pretendido del catéter de balón, que se infla durante un periodo de tiempo muy breve y luego se retira del cuerpo.

5 Se ha notificado que los fármacos hidrófilos, tales como heparina, pueden administrarse mediante catéteres de balón recubiertos con hidrogel polimérico. Sin embargo, un recubrimiento con hidrogel polimérico no puede administrar eficazmente fármacos insolubles en agua (tales como paclitaxel y rapamicina), porque no pueden mezclarse con recubrimiento de hidrogel. Además, cuando se libera el fármaco, el hidrogel polimérico reticulado permanece en el balón una vez liberado el fármaco. Se ha usado el agente de contraste de yodo iopromida con paclitaxel para recubrir catéteres de balón y ha tenido cierto éxito en el tratamiento de la reestenosis. Se notificó que
10 el agente de contraste mejora la adhesión de paclitaxel a la superficie del balón. Sin embargo, los agentes de contraste yodados adolecen de varias desventajas bien conocidas. Cuando se usan para procedimientos de diagnóstico, pueden tener tasas de complicación del 5-30%. Estos agentes se asocian con el riesgo de bradicardia, arritmia ventricular, hipotensión, bloqueo cardíaco, parada sinusal, taquicardia sinusal y fibrilación. Los agentes de contraste de yodo también pueden inducir insuficiencia renal, y como resultado hay esfuerzos significativos para
15 eliminar estos agentes de contraste del sistema vascular tras los procedimientos de diagnóstico.

Además, la Food and Drug Administration (FDA) publicó un segundo comunicado sobre la salud pública en 2006 sobre una reacción adversa tardía grave a agentes de contraste conocida como fibrosis sistémica nefrogénica o dermatopatía fibrosante nefrogénica. Dada la amplitud de acontecimientos adversos asociados con la administración intravascular de los agentes de contraste, son necesarios dispositivos médicos mejorados con recubrimientos que no administran de manera inherente a un paciente un agente de contraste adicional con el fin de administrar un agente terapéutico deseado.
20

Los agentes de contraste de rayos X yodados son moléculas esféricas hidrófilas grandes. Se caracterizan por una distribución extracelular y filtración glomerular y excreción renal rápidas. No pueden atravesar las bicapas lipídicas de las membranas para entrar en las células de la vasculatura porque son moléculas grandes, polares, hidrófilas. Por tanto, no son eficaces de manera óptima en llevar fármacos hidrófobos tales como paclitaxel dentro de las células, y el porcentaje de paclitaxel que se notifica que se lleva por el tejido vascular tras el despliegue de estos dispositivos es sólo del 5-20%. Además, la compatibilidad o la miscibilidad del paclitaxel y la iopromida no es buena, y la integridad y la uniformidad del recubrimiento son escasas. Las partículas del recubrimiento se descascarillan y se pierden fácilmente durante el manejo. Estas deficiencias afectan adversamente a la cantidad y la uniformidad del fármaco administrado al tejido diana. Por tanto, son necesarios recubrimientos mejorados, recubrimientos que no sólo eviten dosis innecesarias de contraste, sino que también mantengan la integridad durante el manejo y que administren de manera más eficaz y uniforme el fármaco y faciliten su absorción por el tejido.
25
30
35

Alternativamente, se notifica que los catéteres de balón se han recubierto con agentes terapéuticos hidrófobos que se han mezclado con aceites o lípidos o se han encapsulado en partículas tales como liposomas o polímeros. Todas estas formulaciones de administración de fármacos tienen desventajas significativas. A diferencia de los agentes de contraste hidrófilos, los aceites y lípidos se mezclan bien con los fármacos insolubles en agua tales como paclitaxel o rapamicina, pero los tamaños de partícula de los aceites usados para solubilizar los agentes terapéuticos son relativamente inestables, oscilando en una amplia distribución de tamaño de partícula desde varios cientos de nanómetros hasta varios micrómetros de diámetro.
40

La capacidad de carga de las micelas convencionales es baja. Otra desventaja de las formulaciones de liposomas a base de aceite es la dependencia de la absorción del fármaco de la tasa y el grado de lipólisis. La lipólisis de los triglicéridos a base de aceite es difícil y dependiente de muchos factores, y los triglicéridos deben digerirse y el fármaco liberarse con el fin de absorberse por el tejido enfermo. La cantidad de fármaco hidrófobo administrado a los tejidos por estos agentes será baja, porque los liposomas y las micelas no pueden liberar eficazmente el fármaco hidrófobo, que llevan antes de que se absorba por los tejidos. Por tanto, los aceites y los lípidos no son eficaces a la hora de facilitar de manera rápida y eficaz la captación del fármaco por el tejido durante un tiempo muy breve de despliegue del dispositivo, y ningún informe ha mostrado que estos tipos de recubrimientos son eficaces. La razón de fármaco con respecto a lípido en estas formulaciones es normalmente de 0,2-0,3, puesto que los fármacos están encapsulados en las partículas, micelas o liposomas, lo que requiere una concentración significativamente superior de lípido que de fármaco. Estas tecnologías implican formar las partículas de fármaco/lípido en primer lugar y luego recubrir los dispositivos médicos con las partículas preparadas. Hay varios informes que muestran que la liberación del fármaco de estas formulaciones de aceite/lípido se produce en el intervalo de días a semanas o meses. Esta propiedad no es deseable para situaciones en las que la liberación del fármaco tiene lugar en el intervalo de segundos a minutos. Por tanto, es necesario mejorar significativamente la tecnología para la formulación de aceite/lípido con el fin de que sea útil en tales situaciones.
45
50
55
60

El fármaco que se encapsula en partículas poliméricas puede tardar incluso más tiempo en difundir del recubrimiento (el intervalo notificado es de meses a años) y tendrá dificultad adicional en permear a los tejidos diana rápidamente. Las microesferas formadas con materiales poliméricos, tales como poliésteres, cuando se usan para encapsular fármacos insolubles en agua, no pueden liberar el fármaco hasta que se degrada el material polimérico. Por tanto, estas microesferas poliméricas son útiles para la liberación sostenida del fármaco a lo largo de un largo periodo de tiempo, pero no pueden liberar rápidamente el fármaco ni facilitar la captación por el tejido.
65

Combinar fármacos y dispositivos médicos es un área de tecnología complicada. Implica los retos de formulación habituales, tales como los de los productos farmacéuticos orales o inyectables, junto con el reto añadido de mantener la adherencia del fármaco al dispositivo médico hasta que alcanza el sitio diana y posteriormente administrar el fármaco a los tejidos diana con las cinéticas de liberación y absorción deseadas. Los recubrimientos de fármacos de dispositivos médicos también deben tener propiedades de manera que no se agrieten con la expansión y contracción del dispositivo, por ejemplo, de un catéter de balón o una endoprótesis. Además, los recubrimientos no deben alterar el rendimiento funcional tal como la presión de estallido y la adaptabilidad de los balones o la resistencia radial de las endoprótesis autoexpandidas o expandidas por balón. El grosor del recubrimiento también debe mantenerse en un mínimo, puesto que un recubrimiento grueso aumentaría el perfil del dispositivo médico y conduciría a escasa capacidad de seguimiento y colocación. Estos recubrimientos generalmente casi no contienen productos químicos líquidos, que normalmente se usan a menudo para estabilizar los fármacos. Por tanto, las formulaciones que son eficaces con píldoras o inyectables podrían no funcionar en absoluto con recubrimientos de dispositivo médico. Si el fármaco se libera del dispositivo demasiado fácilmente, puede perderse durante la colocación del dispositivo antes de que pueda desplegarse en el sitio diana, o puede salirse del dispositivo durante la fase inicial de inflado y ser arrastrado antes de presionarse en contacto con el tejido diana de una pared luminal corporal. Si el fármaco se adhiere demasiado fuertemente, puede que se extraiga el dispositivo antes de que el fármaco pueda liberarse y absorberse por los tejidos en los tejidos diana.

Por tanto, todavía existe una necesidad de desarrollar recubrimientos altamente especializados para dispositivos médicos que puedan administrar rápidamente agentes terapéuticos, fármacos o materiales bioactivos directamente a una zona tisular localizada durante o tras un procedimiento médico, para tratar o prevenir enfermedades vasculares y no vasculares tales como reestenosis. El dispositivo debe liberar rápidamente el agente terapéutico de una manera eficaz y eficiente en la ubicación diana deseada, donde el agente terapéutico debe permear rápidamente al tejido diana para tratar la enfermedad, por ejemplo, para aliviar la estenosis y prevenir la reestenosis y la pérdida luminal tardía de una luz corporal.

Sumario de la invención

El presente inventor ha encontrado que recubrir la superficie exterior de un dispositivo médico, y particularmente de un catéter de balón o una endoprótesis, por ejemplo, con una capa que comprende un agente terapéutico y un aditivo que tiene tanto una parte hidrófila como una parte de afinidad por el fármaco es útil para resolver los problemas asociados con los recubrimientos comentados anteriormente. La parte de afinidad por el fármaco es una parte hidrófoba y/o tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals. Sorprendentemente, el presente inventor ha encontrado que el al menos un aditivo según las realizaciones de la presente invención, que comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en combinación con un agente terapéutico, forma un recubrimiento de administración de fármaco eficaz en un dispositivo médico sin el uso de aceites y lípidos, evitando de ese modo la dependencia de la lipólisis y otras desventajas de las formulaciones de recubrimiento a base de aceite convencionales. Además, los aditivos según las realizaciones de la presente invención facilitan la rápida elución del fármaco y la permeación superior del fármaco dentro de los tejidos en un sitio de enfermedad. Por tanto, los recubrimientos según las realizaciones de la presente invención proporcionan una tasa y/o grado de absorción potenciados del agente terapéutico hidrófobo en tejidos enfermos de la vasculatura u otra luz corporal. En las realizaciones de la presente invención, el dispositivo recubierto administra el agente terapéutico al tejido durante un tiempo de despliegue muy breve inferior a 2 minutos y reduce la estenosis y pérdida luminal tardía de una luz corporal.

La presente invención se refiere a un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el dispositivo una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico. El dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, un catéter de infusión tal como un tubo de infusión de fármaco perforado distal, un balón perforado, doble balón separado, balón poroso y balón rezumante, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, un injerto de endoprótesis, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula. Además, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, tracto biliar, tracto urinario, próstata y vías cerebrales.

La presente invención se define mediante las reivindicaciones y se refiere a un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el dispositivo una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, comprendiendo la capa un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo incluye una combinación o mezcla tanto de un tensioactivo como de un compuesto químico, en el que el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. El tensioactivo se elige de PEG-ésteres grasos, PEG-ésteres, éter y alcoholes grasos omega-3, PEG-ésteres grasos de glicerilo, PEG-ésteres grasos de sorbitano, PEG-ésteres de azúcar y derivados de los mismos. El compuesto químico se elige de los definidos en las reivindicaciones e incluyen meglumina, ácido lactobiónico, sorbitol, xilitol, 2-etoxietanol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y derivados y combinaciones de los mismos. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, tracto biliar, tracto urinario, próstata y vías cerebrales. Aún en otro aspecto de

esta realización, el dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, catéter de infusión, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, un injerto de endoprótesis, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula.

5 En una realización, el aditivo se elige de Tween® 20/sorbitol, Tween® 20/ácido lactobiónico, Tween® 20/azúcar o derivados de azúcar y N-octanoil-N-metilglucamina.

10 Muchas realizaciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar una enfermedad vascular y para reducir la estenosis y la pérdida luminal tardía, o son útiles en la fabricación de dispositivos para ese fin.

Se entiende que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son únicamente a modo de ejemplo y de explicación y no son limitativas de la presente invención tal como se reivindica.

15 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización a modo de ejemplo de un catéter de balón según la presente invención.

20 Las figuras 2A-2C son vistas en sección transversal de diferente realizaciones de la parte distal del catéter de balón de la figura 1, tomadas a lo largo de la línea A-A, que muestran capas de recubrimiento a modo de ejemplo.

Descripción detallada de realizaciones a modo de ejemplo

25 Las realizaciones de la presente invención se refieren a dispositivos médicos, incluyendo particularmente catéteres de balón y endoprótesis, que tienen un recubrimiento que libera fármacos rápidamente y a métodos para preparar tales dispositivos recubiertos. El agente terapéutico según las realizaciones de la presente invención no requiere una liberación retardada o a largo plazo y en cambio preferiblemente el agente terapéutico y el aditivo se liberan en un periodo de tiempo muy corto para proporcionar un efecto terapéutico tras el contacto con el tejido. Un objeto de las
30 realizaciones de la presente invención es facilitar la captación rápida y eficaz del fármaco por el tejido diana durante el despliegue transitorio del dispositivo en un sitio diana.

Tal como se muestra en la figura 1, en una realización, el dispositivo médico es un catéter de balón. El catéter de balón puede ser cualquier catéter adecuado para el uso deseado, incluyendo catéteres de balón convencionales conocidos por un experto habitual en la técnica. Por ejemplo, el catéter 10 de balón puede incluir un balón 12 inflable, expansible en un extremo distal del catéter 10, un conjunto 16 de asidero en un extremo proximal del catéter 10 y un elemento 14 flexible alargado que se extiende entre los extremos proximal y distal. El conjunto 16 de asidero puede conectarse a y/o recibir uno o más dispositivos médicos adecuados, tales como una fuente de medios de inflado (por ejemplo, aire, solución salina o medios de contraste). El elemento 14 flexible puede ser un tubo
40 compuesto por material biocompatible adecuado y que tiene una o más luces en el mismo. Al menos una de las luces está configurada para alojar medios de inflado y pasar tales medios al balón 12 para su expansión. El catéter de balón puede ser un catéter de intercambio rápido o por hilo y está compuesto por cualquier material biocompatible adecuado.

45 En una realización, la presente invención proporciona un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido. El dispositivo incluye una capa aplicada a una superficie exterior del dispositivo médico, tal como un catéter de balón o endoprótesis, por ejemplo. La capa incluye un agente terapéutico y un aditivo. Por ejemplo, tal como se muestra en la realización representada en la figura 2A, el balón 12 está recubierto con una capa 20 que incluye un agente terapéutico y un aditivo. En algunas realizaciones, la capa consiste esencialmente en un agente terapéutico y un aditivo, es decir, la capa incluye sólo el agente terapéutico y el aditivo, sin ningún otro componente materialmente significativo. En algunas realizaciones, el dispositivo puede incluir opcionalmente una capa adherente. Por ejemplo, tal como se muestra en la realización representada en la figura 2B, el balón 12 está recubierto con una
50 capa 22 adherente. Una capa 24 que incluye un agente terapéutico y un aditivo está superpuesta sobre la capa adherente. La capa adherente, que es una capa separada que subyace a la capa de recubrimiento de fármacos, mejora la adherencia de la capa de recubrimiento de fármacos a la superficie exterior del dispositivo médico y protege la integridad del recubrimiento. Por ejemplo, si el fármaco y el aditivo difieren en su adherencia al dispositivo médico, la capa adherente puede impedir la pérdida diferencial de componentes y mantener la razón de fármaco con respecto a aditivo en el recubrimiento durante el tránsito a un sitio diana para la intervención terapéutica. Además, la capa adherente puede funcionar para facilitar la liberación rápida de los componentes de la capa de recubrimiento
55 de la superficie del dispositivo tras el contacto con tejidos en el sitio diana. En otras realizaciones, el dispositivo puede incluir una capa superior. La capa superior puede reducir la pérdida de la capa de fármaco antes de entrar en contacto con tejidos diana, por ejemplo durante el tránsito del balón 12 al sitio de intervención terapéutica o durante los primeros momentos de inflado del balón 12 antes de que se presione la capa 20 de recubrimiento en contacto directo con el tejido diana.

60 En una realización, la densidad de concentración del al menos un agente terapéutico aplicado a la superficie del
65

dispositivo médico es de desde aproximadamente 1 hasta 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, o más preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta 6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. La razón en peso del agente terapéutico con respecto al aditivo es de desde aproximadamente 0,5 hasta 100, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 hasta 5, desde 0,5 hasta 3, y adicionalmente por ejemplo, desde aproximadamente 0,8 hasta 1,2. Si la razón (en peso) del agente terapéutico con respecto al aditivo es demasiado baja, entonces el fármaco puede liberarse prematuramente, y si la razón es demasiado alta, entonces el fármaco no puede eluir ni absorberse de manera suficientemente rápida por el tejido cuando se despliega en el sitio diana.

En otra realización, la capa comprende un agente terapéutico y un aditivo, en la que el agente terapéutico es paclitaxel y análogos del mismo o rapamicina y análogos de la misma, y el aditivo se elige de sorbitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, xilitol, 2-etoxietanol, azúcares, galactosa, glucosa, manosa, xilosa, sacarosa, lactosa, maltosa, Tween 20, Tween 40, Tween 60 y sus derivados, en la que la razón en peso del agente terapéutico con respecto al aditivo es desde 0,5 hasta 3. Si la razón de fármaco con respecto a aditivo está por debajo de 0,5, entonces el fármaco puede liberarse prematuramente, y si la razón está por encima de 3, entonces el fármaco no puede eluir o absorberse de manera suficientemente rápida por el tejido cuando se despliega en el sitio diana. En otras realizaciones, la capa puede incluir un agente terapéutico y más de un aditivo. Por ejemplo, un aditivo puede servir para mejorar la adhesión del balón de otro aditivo o aditivos que son superiores en promover la liberación del fármaco o la captación del fármaco por el tejido.

En otras realizaciones, la capa puede incluir al menos un agente terapéutico, al menos un aditivo y al menos un portador polimérico para recubrir un dispositivo médico tal como una endoprótesis o un balón. El agente terapéutico no está encapsulado en partículas de polímero. El aditivo en la capa mejora la compatibilidad del fármaco y el portador polimérico. Reduce el tamaño o elimina las partículas cristalinas del fármaco en la matriz polimérica del recubrimiento. La distribución uniforme del fármaco en el recubrimiento mejora los desenlaces clínicos mediante la administración de manera más uniforme del fármaco a los tejidos diana.

En otra realización, el dispositivo comprende dos capas aplicadas a una superficie exterior del dispositivo médico, y particularmente a un catéter de balón, por ejemplo. La primera capa comprende un agente terapéutico. La primera capa puede comprender opcionalmente un aditivo o aditivos. La segunda capa comprende un aditivo o aditivos. La segunda capa puede incluir opcionalmente al menos un agente terapéutico. Cuando las capas primera y segunda contienen ambas un agente terapéutico, el contenido del agente terapéutico en la segunda capa es inferior que el contenido del agente terapéutico en la primera capa. En una realización, la segunda capa está superpuesta sobre la primera capa. En esta disposición, la segunda capa puede impedir la pérdida de fármaco durante el despliegue del dispositivo médico dentro de los conductos corporales, por ejemplo, cuando un catéter de balón atraviesa la anatomía sinuosa hacia un sitio tisular en la vasculatura.

En otra realización, el dispositivo comprende dos capas aplicadas a una superficie exterior del dispositivo médico, y particularmente un catéter de balón, por ejemplo. La primera capa comprende un agente terapéutico. La primera capa puede comprender opcionalmente un aditivo o aditivos. La segunda capa comprende un aditivo o aditivos. La segunda capa puede incluir opcionalmente al menos un agente terapéutico. Cuando las capas primera y segunda contienen ambas un agente terapéutico, el contenido del agente terapéutico en la primera capa es inferior que el contenido del agente terapéutico en la segunda capa. En una realización, la segunda capa está superpuesta sobre la primera capa. Esta disposición es útil, por ejemplo, en el caso de un agente terapéutico que se adhiere demasiado estrechamente a la superficie del balón para eluir rápidamente del balón cuando se infla en el sitio diana. En esta disposición, la primera capa funciona para facilitar la liberación rápida de la mayor parte del fármaco, que está en la segunda capa, de la superficie del dispositivo mientras se infla en el sitio diana de intervención terapéutica.

En otras realizaciones, se usan dos o más agentes terapéuticos en combinación en la capa de fármaco-aditivo.

En una realización adicional, el dispositivo que tiene un recubrimiento de dos capas puede incluir opcionalmente una capa adherente. La capa adherente no contiene un agente terapéutico. Por ejemplo, tal como se muestra en la realización representada en la figura 2C, el balón 12 está recubierto con una capa 22 adherente. Una primera capa 26 que comprende un agente terapéutico y opcionalmente un aditivo o aditivos está superpuesta sobre la capa 22 adherente. Una segunda capa 28 que comprende un aditivo y opcionalmente un agente terapéutico está superpuesta sobre la primera capa 26. La capa adherente mejora la adherencia de la primera capa a la superficie exterior del dispositivo médico y protege la integridad de la primera capa. Por ejemplo, si el fármaco y el aditivo o aditivos en la primera capa difieren en su resistencia de adherencia al dispositivo médico, la capa adherente puede impedir la pérdida diferencial de componentes y mantener la razón de fármaco con respecto a aditivo y aditivo con respecto a aditivo en las capas primera y segunda durante el tránsito a un sitio diana para la intervención terapéutica. Además, la capa adherente puede funcionar para facilitar la rápida elución de la capa de recubrimiento de la superficie del dispositivo tras el contacto con tejidos en el sitio diana. En una realización, la primera capa, la segunda capa y la capa adherente contienen cada una un aditivo.

Opcionalmente, el tratamiento posterior con dimetilsulfóxido (DMSO) u otro disolvente puede ser ventajoso puesto que el DMSO puede mejorar adicionalmente la penetración y la absorción del fármaco dentro del tejido. El DMSO desplaza el agua de los dominios de proteínas y grupos de cabezas lipídicas de la bicapa lipídica de la membrana

de las células diana para aflojar indirectamente la estructura lipídica, acelerando la absorción y penetración de fármacos.

5 En una realización adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar cavidades o una luz corporal enferma tras procedimientos quirúrgicos o de intervención (PTCA, PTA, colocación de endoprótesis, escisión de tejido enfermo tal como cáncer, y alivio o tratamiento de estenosis), en la que la composición farmacéutica comprende un agente terapéutico y un aditivo, en la que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en la que la parte de afinidad por el fármaco es una parte hidrófoba y/o tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals y en la que el agente terapéutico no está encerrado en micelas ni encapsulado en partículas de polímero.

10 En otra realización, en un método de prevención de complicaciones o recaída de enfermedad (tal como cáncer o reestenosis) tras un procedimiento quirúrgico o de intervención tal como PTCA, PTA, despliegue de endoprótesis, eliminación de placa o estenosis mediante aterorreducción, aterectomía o procedimientos con láser, la composición farmacéutica se administra localmente en o cerca del sitio de intervención por medio de un dispositivo médico recubierto (tal como un balón recubierto con fármaco), o mediante pulverización, mediante inyección o mediante deposición. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede administrarse mediante pulverización, inyección, balón u otro método de deposición, dentro de cavidades creadas mediante la eliminación quirúrgica del tejido canceroso con el fin de reducir el riesgo de recaída. Como otro ejemplo, un método para administrar la composición farmacéutica comprende insertar un dispositivo médico (tal como un catéter guía o un catéter de infusión de fármacos) en la sangre para inyectar la composición farmacéutica tras una intervención vascular tal como PTCA, PTA, o la colocación de endoprótesis para impedir la reestenosis, en el que la composición farmacéutica comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es una parte hidrófoba y/o tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals y en la que el agente terapéutico no está encerrado en micelas ni encapsulado en partículas de polímero.

15 Muchas realizaciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar la enfermedad vascular y para reducir la estenosis y la pérdida luminal tardía, o son útiles en la fabricación de dispositivos para ese fin o en métodos de tratamiento de esa enfermedad.

Aditivo

20 El aditivo de las realizaciones de la presente invención tiene dos partes. Una parte es hidrófila y la otra parte es una parte de afinidad por el fármaco. La parte de afinidad por el fármaco es una parte hidrófoba y/o tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals. La parte de afinidad por el fármaco del aditivo puede unirse al fármaco lipófilo, tal como rapamicina o paclitaxel. La parte hidrófila acelera la difusión y aumenta la permeación del fármaco dentro del tejido. Puede facilitar el movimiento rápido del fármaco fuera del dispositivo médico durante el despliegue en el sitio diana impidiendo que las moléculas hidrófobas del fármaco se aglutinen entre sí y al dispositivo, aumentando la solubilidad del fármaco en los espacios intersticiales y/o acelerando el paso del fármaco a través de grupos de cabezas polares a la bicapa lipídica de las membranas celulares de tejidos diana. Los aditivos de las realizaciones de la presente invención tienen dos partes que funcionan juntas para facilitar la liberación rápida del fármaco de la superficie del dispositivo y la captación por el tejido diana durante el despliegue (acelerando el contacto del fármaco con los tejidos por los que el fármaco tiene afinidad elevada) mientras que se impide la liberación prematura del fármaco de la superficie del dispositivo antes del despliegue del dispositivo en el sitio diana.

25 En las realizaciones de la presente invención, el agente terapéutico se libera rápidamente una vez que el dispositivo médico entra en contacto con el tejido y se absorbe fácilmente. Por ejemplo, determinadas realizaciones de dispositivos de la presente invención incluyen catéteres de balón recubiertos con fármacos que administran un producto farmacéutico antiproliferativo lipófilo (tal como paclitaxel o rapamicina) al tejido vascular a través de un contacto de presión directa, breve a alta concentración del fármaco durante la angioplastia de balón. El fármaco lipófilo queda retenido preferiblemente en el tejido diana en el sitio de administración, donde inhibe la hiperplasia y la reestenosis permitiendo todavía la endotelialización. En estas realizaciones, las formulaciones de recubrimiento de la presente invención no sólo facilitan la liberación rápida del fármaco de la superficie del balón y la transferencia del fármaco dentro de los tejidos diana durante el despliegue, sino que también impiden que el fármaco difunda del dispositivo durante el tránsito a través de una anatomía arterial sinuosa antes de alcanzar el sitio diana y la explosión del dispositivo durante la fase inicial del inflado del balón, antes de que se presione el recubrimiento de fármacos en contacto directo con la superficie de la pared del vaso.

30 Tal como se conoce bien en la técnica, los términos "hidrófilo" e "hidrófobo" son términos relativos. Para funcionar como un aditivo en las realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, el compuesto incluye restos hidrófilos cargados o polares así como restos hidrófobo no polares (lipófilos).

35 Un parámetro empírico usado comúnmente en la química médica para caracterizar la hidrofobicidad e hidrofiliidad relativas de los compuestos farmacéuticos es el coeficiente de reparto, P, la razón de concentraciones del

compuesto no ionizado en las dos fases de una mezcla de dos disolventes inmiscibles, habitualmente octanol y agua, de manera que $P = \frac{[\text{soluto}]_{\text{octanol}}}{[\text{soluto}]_{\text{agua}}}$. Los compuestos con log P superiores son más hidrófobos, mientras que los compuestos con log P inferiores son más hidrófilos. La regla de Lipinski sugiere que los compuestos farmacéuticos que tienen $\log P < 5$ normalmente tienen más permeabilidad a través de la membrana.

5 Para los fines de determinadas realizaciones de la presente invención, es preferible que el aditivo tenga un log P menor que el log P del fármaco que va a formularse (como ejemplo, el log P de paclitaxel es 7,4). Una mayor diferencia de log P entre el fármaco y el aditivo puede facilitar la separación de fases del fármaco. Por ejemplo, si el log P del aditivo es mucho más inferior que el log P del fármaco, el aditivo puede acelerar la liberación del fármaco en un entorno acuoso de la superficie de un dispositivo al que en cualquier caso podría estar adherido

10 estrechamente el fármaco, acelerando de ese modo la administración del fármaco al tejido durante el breve despliegue en el sitio de intervención. En determinadas realizaciones de la presente invención, el log P del aditivo es negativo. En otras realizaciones, el log P del aditivo es menor que el log P del fármaco. Aunque el coeficiente de reparto octanol-agua de un compuesto, P o log P, es útil como medición de la hidrofiliidad e hidrofobicidad relativas es meramente una guía aproximada que puede ser útil para definir aditivos adecuados para su uso en las

15 realizaciones de la presente invención.

Tensioactivos

20 Los tensioactivos a menudo tienen una o más cadenas alifáticas largas tales como ácidos grasos que pueden insertarse directamente en bicapas lipídicas de membranas celulares para formar parte de la estructura lipídica, mientras que otros componentes de los tensioactivos aflojan la estructura lipídica y mejoran la absorción y penetración de fármacos. El agente de contraste iopromida no tiene estas propiedades.

25 Un parámetro empírico usado comúnmente para caracterizar la hidrofiliidad e hidrofobicidad relativas de los tensioactivos es el equilibrio hidrófilo-lipófilo (valor de "HLB"). Los tensioactivos con valores de HLB inferiores son más hidrófobos y tienen mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con valores de HLB superiores son más hidrófilos y tienen mayor solubilidad en disoluciones acuosas. Usando los valores de HLB como una guía aproximada, se considera en general que los tensioactivos hidrófilos son aquellos compuestos que tienen un valor de HLB mayor de aproximadamente 10, así como los compuestos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos para los que la escala de HLB no es aplicable en general. De manera similar, los tensioactivos hidrófobos son compuestos que

30 tienen un valor de HLB menor de aproximadamente 10. En determinadas realizaciones de la presente invención, se prefiere un valor de HLB superior, puesto que la hidrofiliidad aumentada puede facilitar la liberación del fármaco hidrófobo de la superficie del dispositivo. En una realización, el HLB del aditivo tensioactivo es superior a 10. En otra realización, el HLB del aditivo es superior a 14. Alternativamente, pueden preferirse tensioactivos que tienen HLB inferior cuando se usan para impedir la pérdida de fármaco antes del despliegue del dispositivo en el sitio diana, por ejemplo en un recubrimiento superior sobre una capa de fármaco que tiene un aditivo muy hidrófilo.

35 Debe entenderse que el valor de HLB de un tensioactivo es meramente una guía aproximada usada en general para permitir la formulación de emulsiones industriales, farmacéuticas y cosméticas, por ejemplo. Para muchos tensioactivos importantes, incluyendo varios tensioactivos polietoxilados, se ha notificado que los valores de HLB pueden diferir en hasta aproximadamente 8 unidades de HLB, dependiendo del método empírico elegido para determinar el valor de HLB (Schott, J. Pharm. Sciences, 79(1), 87-88 (1990)). Teniendo en cuenta estas dificultades inherentes y usando los valores de HLB como guía, pueden identificarse tensioactivos que tienen hidrofiliidad o hidrofobicidad adecuada para su uso en las realizaciones de la presente invención, tal como se describe en el

40 presente documento.

PEG-ácidos grasos y PEG-mono y diésteres de ácidos grasos

45 Aunque el polietilenglicol (PEG) por sí mismo no funciona como un tensioactivo, una variedad de PEG-ésteres de ácidos grasos tienen propiedades de tensioactivo útiles. Entre los PEG-monoésteres de ácidos grasos, los ésteres de ácido láurico, ácido oleico y ácido esteárico son los más útiles en las realizaciones de la presente invención. Los tensioactivos hidrófilos preferidos incluyen PEG-8-laurato, PEG-8-oleato, PEG-8-estearato, PEG-9-oleato, PEG-10-laurato, PEG-10-oleato, PEG-12-laurato, PEG-12-oleato, PEG-15-oleato, PEG-20-laurato y PEG-20-oleato. Los valores de HLB están en el intervalo de 4-20.

50 Los diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol también son adecuados para su uso como tensioactivos en las composiciones de las realizaciones de la presente invención. La mayoría los tensioactivos hidrófilos preferidos incluyen PEG-20-dilaurato, PEG-20-dioleato, PEG-20-diestearato, PEG-32-dilaurato y PEG-32-dioleato. Los valores de HLB están en el intervalo de 5-15.

55 En general, mezclas de tensioactivos también son útiles en las realizaciones de la presente invención, incluyendo mezclas de dos o más tensioactivos comerciales así como mezclas de tensioactivos con otro aditivo o aditivos. Varios PEG-ésteres de ácidos grasos se comercializan como mezclas o mono y diésteres.

Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol

Los tensioactivos hidrófilos preferidos son PEG-20-laurato de glicerilo, PEG-30-laurato de glicerilo, PEG-40-laurato de glicerilo, PEG-20-oleato de glicerilo y PEG-30-oleato de glicerilo.

Productos de transesterificación de alcohol-aceite

5 Pueden prepararse un gran número de tensioactivos de diferentes grados de hidrofobicidad o hidrofiliidad mediante la reacción de alcoholes o polialcohol con una variedad de aceites naturales y/o hidrogenados. Lo más comúnmente, los aceites usados son aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o un aceite vegetal comestible tal como aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de palma, aceite de semilla de albaricoque o aceite de almendra. Los alcoholes preferidos incluyen glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol y pentaeritritol. Entre estos tensioactivos transesterificados de alcohol-aceite, los tensioactivos hidrófilos preferidos son PEG-35-aceite de ricino (Incrocas-35), PEG-40-aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40), PEG-25-trioleato (TAGAT.RTM. TO), PEG-60-glicéridos de maíz (Crovol M70), PEG-60-aceite de almendra (Crovol A70), PEG-40-aceite de semilla de palma (Crovol PK70), PEG-50-aceite de ricino (Emalex C-50), PEG-50-aceite de ricino hidrogenado (Emalex HC-50), PEG-8-glicéridos caprílicos/cápricos (Labrasol) y PEG-6-glicéridos caprílicos/cápricos (Softigen 767). Los tensioactivos hidrófobos preferidos en esta clase incluyen PEG-5-aceite de ricino hidrogenado, PEG-7-aceite de ricino hidrogenado, PEG-9-aceite de ricino hidrogenado, PEG-6-aceite de maíz (Labrafil.RTM. M 2125 CS), PEG-6-aceite de almendra (Labrafil.LRTM. M 1966 CS), PEG-6-aceite de semilla de albaricoque (Labrafil.RTM. M 1944 CS), PEG-6-aceite de oliva (Labrafil. RTM. M 1980 CS), PEG-6-aceite de cacahuete (Labrafil.RTM. M 1969 CS), PEG-6-aceite de semilla de palma hidrogenado (Labrafil. RTM. M 2130 BS), PEG-6-aceite de semilla de palma (Labrafil. RTM. M 2130 CS), PEG-6-trioleína (Labrafil.RTM.b M 2735 CS), PEG-8-aceite de maíz (Labrafil.RTM. WL 2609 BS), PEG-20-glicéridos de maíz (Crovol M40) y PEG-20-glicéridos de almendra (Crovol A40).

Ácidos grasos de poliglicerilo

Los ésteres de ácidos grasos de poliglicerol también son tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Entre los ésteres de ácidos grasos de poliglicerilo, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen oleato de poliglicerilo (Plurol Oleique), dioleato de poliglicerilo-2 (Nikkol DGDO), triooleato de poliglicerilo-10, estearato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo y linoleato de poliglicerilo. Los tensioactivos hidrófilos preferidos incluyen laurato de poliglicerilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-L), oleato de poliglicerilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-O) y mono, dioleato de poliglicerilo-10 (Caprol.RTM. PEG 860), estearato de poliglicerilo-10, laurato de poliglicerilo-10, miristato de poliglicerilo-10, palmitato de poliglicerilo-10, linoleato de poliglicerilo-10, estearato de poliglicerilo-6, laurato de poliglicerilo-6, miristato de poliglicerilo-6, palmitato de poliglicerilo-6 y linoleato de poliglicerilo-6. Los poliiricinoleatos de poliglicerilo (Polimuls) también son tensioactivos preferidos.

Ésteres de ácidos grasos de propilenglicol

40 Los ésteres de propilenglicol y ácidos grasos son tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. En esta clase de tensioactivos, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol FCC), ricinoleato de propilenglicol (Propymuls), monooleato de propilenglicol (Myverol P-06), dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Captex.RTM. 200) y dioctanoato de propilenglicol (Captex.RTM. 800).

Esterol y derivados de esteroles

Los esteroides y derivados de esteroides son tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Los derivados preferidos incluyen los derivados de polietilenglicol. Un tensioactivo preferido en esta clase es PEG-24-éster de colesterol (Solulan C-24).

Ésteres de ácidos grasos de sorbitano de polietilenglicol

Una variedad de PEG-ésteres de ácidos grasos de sorbitano están disponibles y son adecuados para su uso como tensioactivos en las realizaciones de la presente invención. Entre los PEG-ésteres de ácidos grasos de sorbitano, los tensioactivos preferidos incluyen PEG-20-monolaurato de sorbitano (Tween-20), PEG-20-monopalmitato de sorbitano (Tween-40), PEG-20-monoestearato de sorbitano (Tween-60). Se prefieren los ésteres de laurato porque tienen una cadena lipídica corta en comparación con los ésteres de oleato, aumentando la absorción de fármacos.

Alquil éteres de polietilenglicol

60 Los éteres de polietilenglicol y alcoholes alquílicos son tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Los éteres preferidos incluyen PEG-3-oleil éter (Volpo 3) y PEG-4-lauril éter (Brij 30).

Azúcar y sus derivados

65 Los derivados de azúcar son tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Los

5 tensioactivos preferidos en esta clase incluyen monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil-β-D-glucopiranosido, n-decil-β-D-maltopiranosido, n-dodecil-β-D-glucopiranosido, n-dodecil-β-D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil-β-D-glucopiranosido, n-heptil-β-D-tiogluconósido, n-hexil-β-D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-noil-β-D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil-β-D-glucopiranosido y octil-β-D-tiogluconósido.

Alquilfenoles de polietilenglicol

10 Están disponibles varios tensioactivos de PEG-alkilfenol, tales como PEG-10-100-nonilfenol y PEG-15-100-octilfenol éter, tiloxapol, octoxinol, nonoxinol, y son adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención.

Copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno (POE-POP)

15 Los copolímeros de bloque de POE-POP son una clase única de tensioactivos poliméricos. La estructura única de los tensioactivos, con restos de POE hidrófilo y POP hidrófobo en razones y posiciones bien definidas, proporciona una amplia variedad de tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Estos tensioactivos están disponibles con diversos nombres comerciales, incluyendo serie Synperonic PE (ICI); serie Pluronic.RTM. (BASF), Emkalyx, Lutrol (BASF), Supronic, Monolan, Pluracare y Plurodac. El término genérico para
20 estos polímeros es "poloxámero" (CAS 9003-11-6). Estos polímeros tienen la fórmula:

$HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$ donde "a" y "b" indican el número de unidades de polioxietileno y polioxipropileno, respectivamente.

25 Los tensioactivos hidrófilos preferidos de esta clase incluyen los poloxámeros 108, 188, 217, 238, 288, 338 y 407. Los tensioactivos hidrófobos preferidos en esta clase incluyen los poloxámeros 124, 182, 183, 212, 331 y 335.

Ésteres de ácidos grasos de sorbitano

30 Los ésteres de ácidos grasos de sorbitano son tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Entre estos ésteres, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen monolaurato de sorbitano (Arlacel 20), monopalmitato de sorbitano (Span-40) y monooleato de sorbitano (Span-80), monoestearato de sorbitano.

35 El monopalmitato de sorbitano, un derivado anfifilo de la vitamina C (que tiene actividad de vitamina C), puede servir para dos funciones importantes en los sistemas de solubilización. En primer lugar, posee grupos polares eficaces que pueden modular el microentorno. Estos grupos polares son los mismos grupos que hacen que la propia vitamina C (ácido ascórbico) sea uno de los compuestos sólidos orgánicos más hidrosolubles disponibles: el ácido ascórbico es hidrosoluble hasta aproximadamente el 30% p/p (muy próximo a la solubilidad del cloruro de sodio, por ejemplo).
40 Y en segundo lugar, cuando el pH aumenta para convertir una fracción del palmitato de ascorbilo en una sal más soluble, tal como palmitato de ascorbilo y sodio.

Tensioactivos iónicos

45 Los tensioactivos iónicos, incluyendo los tensioactivos catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos, son tensioactivos hidrófilos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Los tensioactivos iónicos preferidos incluyen sales de amonio cuaternario, sales de ácidos grasos y sales biliares. Específicamente, los tensioactivos iónicos preferidos incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquilmetilbencilamonio, cloruro de edrofonio, bromuro de domifeno, dialquilésteres de ácido sulfosuccínico de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, colato de sodio y taurocolato de sodio. Estas sales de amonio cuaternario son aditivos preferidos. Pueden disolverse tanto en
50 disolventes orgánicos (tales como etanol, acetona y tolueno) como en agua. Esto es especialmente útil para recubrimientos de dispositivos médicos porque simplifica el procedimiento de preparación y recubrimiento y tiene buenas propiedades adhesivas. Los fármacos insolubles en agua se disuelven comúnmente en disolventes orgánicos.
55

Algunos de los tensioactivos descritos en el presente documento son muy estables con calentamiento. Sobreviven a un proceso de esterilización con óxido de etileno. No reaccionan con fármacos tales como paclitaxel o rapamicina en el proceso de esterilización. Se prefieren los grupos hidroxilo, éster, amida, porque es poco probable que reaccionen con el fármaco, mientras que los grupos amina y ácido a menudo sí reaccionan con paclitaxel o rapamicina durante la esterilización. Además, los aditivos tensioactivo mejoran la integridad y calidad de la capa de recubrimiento, de modo que las partículas no se sueltan durante el manejo. Cuando los tensioactivos descritos en el presente documento se formulan con paclitaxel, protegen en experimentación al fármaco de la liberación prematura durante el proceso de colocación del dispositivo mientras que facilitan la liberación y elución rápidas del paclitaxel durante un
60 tiempo de despliegue muy breve de 0,2 a 2 minutos en el sitio diana. La absorción del fármaco por los tejidos en el sitio diana es inesperadamente alta en experimentación.
65

Compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster

Los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster incluyen amino alcoholes, ácido, éster y anhídridos hidroxicarboxílicos, hidroxicetona, hidroxilactona, hidroxíster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcoholes y ácidos orgánicos, y sus moléculas sustituidas. Se prefieren los compuestos químicos hidrófilos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster que tienen un peso molecular menor de 5.000-10.000 en determinadas realizaciones. En otras realizaciones, el peso molecular del aditivo con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster es preferiblemente menor de 1000-5.000, o más preferiblemente menor de 750-1.000, o lo más preferiblemente menor de 750. En estas realizaciones, se prefiere que el peso molecular del aditivo sea menor que el del fármaco que va a administrarse. Además, se prefiere que el peso molecular del aditivo sea superior a 80 puesto que las moléculas con peso molecular menor de 80 se evaporan muy fácilmente y no permanecen en el recubrimiento de un dispositivo médico. Las moléculas pequeñas pueden difundir rápidamente. Pueden liberarse por sí mismas fácilmente del balón de administración, acelerando la liberación del fármaco y pueden difundir del fármaco cuando el fármaco se une al tejido de la luz corporal.

En determinadas realizaciones, se prefieren más de cuatro grupos hidroxilo, por ejemplo en el caso de un aditivo de alto peso molecular. Las moléculas grandes difunden lentamente. Si el peso molecular del aditivo o el compuesto químico es alto, por ejemplo si el peso molecular está por encima de 800, por encima de 1000, por encima de 1200, por encima de 1500 o por encima de 2000; las moléculas grandes pueden eluir de la superficie del dispositivo médico demasiado lentamente como para liberar el fármaco en menos de 2 minutos. Si estas moléculas grandes contienen más de cuatro grupos hidroxilo tienen propiedades hidrófilas aumentadas, lo que es necesario para que las moléculas relativamente grandes liberen el fármaco rápidamente. La hidrofiliidad aumentada ayuda a eluir el recubrimiento del balón, acelera la liberación del fármaco y mejora o facilita el movimiento del fármaco a través de la barrera de agua y los grupos de cabezas polares de las bicapas lipídicas para penetrar en los tejidos. Se prefiere el grupo hidroxilo como resto hidrófilo porque es poco probable que reaccione con un fármaco insoluble en agua, tal como paclitaxel o rapamicina. En algunas realizaciones, el compuesto químico que tiene más de cuatro grupos hidroxilo tiene un punto de fusión de 120°C o menos. En algunas realizaciones, el compuesto químico que tiene más de cuatro grupos hidroxilo tiene tres grupos hidroxilo adyacentes que en estereoconfiguración están todos en un lado de la molécula. Por ejemplo, sorbitol y xilitol tienen tres grupos hidroxilo adyacentes que en estereoconfiguración están todos en un lado de la molécula, mientras que el galactitol no. La diferencia afecta a las propiedades físicas de los isómeros, tales como la temperatura de fusión. La estereoconfiguración de los tres grupos hidroxilo adyacentes puede mejorar la unión del fármaco. Esto conducirá a una compatibilidad mejorada del fármaco insoluble en agua y el aditivo hidrófilo, y a una captación de tejido y absorción del fármaco mejoradas.

Algunos de los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster descritos en el presente documento son muy estables con calentamiento. Sobreviven a un proceso de esterilización con óxido de etileno y no reaccionan con los fármacos insolubles en agua paclitaxel o rapamicina durante la esterilización. El ácido L-ascórbico y su sal y dietanolamina, por otra parte, no sobreviven necesariamente a un proceso de esterilización de este tipo y reaccionan con paclitaxel. Por tanto, se prefiere un método de esterilización diferente para el ácido L-ascórbico y la dietanolamina. Se prefiere los grupos hidroxilo, éster y amida porque es poco probable que reaccionen con los agentes terapéuticos tales como paclitaxel o rapamicina. En ocasiones, los grupos amina y ácido sí reaccionan con paclitaxel, por ejemplo, en experimentación, el ácido benzoico, ácido gentísico, dietanolamina y ácido ascórbico no eran estables en esterilización con óxido de etileno, calentamiento y proceso de envejecimiento y reaccionaban con paclitaxel. Cuando los compuestos químicos descritos en el presente documento se formulan con paclitaxel, puede ser ventajosa una capa de recubrimiento superior con el fin de impedir la pérdida prematura de fármaco durante el proceso de colocación del dispositivo antes del despliegue en el sitio diana, puesto que las moléculas pequeñas hidrófilas en ocasiones liberan el fármaco demasiado fácilmente. Los compuestos químicos en el presente documento eluyen rápidamente fármaco del balón durante el despliegue en el sitio diana. Sorprendentemente, aun cuando se pierda parte del fármaco durante el tránsito del dispositivo al sitio diana cuando el recubrimiento contiene estos aditivos, en experimentación la absorción del fármaco por el tejido es inesperadamente alta tras sólo 0,2-2 minutos de despliegue, por ejemplo, con los aditivos hidroxilactonas tales como lactona del ácido ribónico y gluconolactona.

Vitaminas hidrosolubles y sales de las mismas

Las vitaminas A, D, E y K en muchas de sus diversas formas y formas de provitamina se consideran vitaminas liposolubles y además de ellas, otras diversas vitaminas y fuentes de vitaminas o compuestos relacionados cercanos también son liposolubles y tienen grupos polares y coeficientes de reparto de octanol-agua relativamente altos. Claramente, la clase general de tales compuestos tiene una historia de uso seguro y alta razón de beneficio-riesgo, convirtiéndolos en útiles como aditivos en las realizaciones de la presente invención.

Los siguientes ejemplos de derivados y/o fuentes de vitaminas liposolubles también son útiles como aditivos: Alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, acetato de tocoferol, ergosterol, 1-alfa-hidroxicolecalciferol, vitamina D2, vitamina D3, alfa-caroteno, beta-caroteno, gamma-caroteno, vitamina A,

fursultiamina, metilolriboflavina, octotiamina, prosultiamina, riboflavina, vintiamol, diacetato de menadiol, dibutirato de menadiol, disulfato de menadiol, menadiol, vitamina K1, óxido de vitamina K1, vitaminas K2, y vitamina K-S(II). El ácido fólico también es de este tipo, y aunque es hidrosoluble a pH fisiológico, puede formularse en la forma de ácido libre. Otros derivados de vitaminas liposolubles útiles en las realizaciones de la presente invención pueden obtenerse fácilmente a través de reacciones químicas bien conocidas con moléculas hidrófilas.

Vitaminas hidrosolubles y sus derivados anfífilos

Las vitaminas B, C, U, el ácido pantoténico, el ácido fólico y algunas de las vitaminas/provitaminas relacionadas con menadiona en muchas de sus diversas formas se consideran vitaminas hidrosolubles. También pueden conjugarse o complejarse con restos hidrófobos o iones multivalentes dando lugar a formas anfífilas que tienen coeficientes de reparto octanol-agua relativamente altos y grupos polares. De nuevo, tales compuestos pueden ser de baja toxicidad y alta razón de beneficio-riesgo, convirtiéndolos en útiles como aditivos en las realizaciones de la presente invención. Los ejemplos de vitaminas hidrosolubles y derivados incluyen, sin limitación, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico, cetotiamina, cicotiamina, dexpantenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito sódico de menadiona, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U. Además, tal como se mencionó anteriormente, el ácido fólico es, a lo largo de un amplio intervalo de pH que incluye el pH fisiológico, hidrosoluble, como sal.

Los compuestos en los que está presente un grupo amino u otro grupo básico pueden modificarse fácilmente mediante una simple reacción ácido-base con un ácido que contiene grupos hidrófobos tales como un ácido graso (especialmente ácido láurico, oleico, mirístico, palmítico, esteárico o 2-etilhexanoico), un aminoácido de baja solubilidad, ácido benzoico, ácido salicílico o una vitamina liposoluble ácida (tal como riboflavina). Podrían obtenerse otros compuestos haciendo reaccionar un ácido de este tipo con otro grupo en la vitamina tal como un grupo hidroxilo para formar un enlace tal como un enlace éster, etc. Pueden generarse derivados de una vitamina hidrosoluble que contiene un grupo ácido en reacciones con un reactivo que contiene grupos hidrófobos tal como estearilamina o riboflavina, por ejemplo, para crear un compuesto que es útil en las realizaciones de la presente invención. El enlace de una cadena de palmitato con vitamina C proporciona palmitato de ascorbilo.

Aminoácidos y sus sales

Alanina, arginina, asparaginas, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, prolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina y derivados de los mismos son otros aditivos útiles en las realizaciones de la invención.

Determinados aminoácidos, en su forma zwitteriónica y/o en una forma de sal con un ion monovalente o multivalente, tienen grupos polares, coeficientes de reparto octanol-agua relativamente altos y son útiles en las realizaciones de la presente invención. En el contexto de la presente descripción se entiende que "aminoácido de baja solubilidad" quiere decir un aminoácido que tiene una solubilidad en agua no tamponada inferior a aproximadamente el 4% (40 mg/ml). Éstos incluyen cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina.

También son útiles dímeros de aminoácido, conjugados con azúcar y otros derivados. A través de reacciones sencillas bien conocidas en la técnica pueden unirse moléculas hidrófilas a aminoácidos hidrófobos, o moléculas hidrófobas a aminoácidos hidrófilos, para obtener aditivos adicionales útiles en las realizaciones de la presente invención.

Las catecolaminas, tales como dopamina, levodopa, carbidopa y DOPA, también son útiles como aditivos.

Oligopéptidos, péptidos y proteínas

Los oligopéptidos y los péptidos son útiles como aditivos, puesto que los aminoácidos hidrófobos e hidrófilos pueden acoplarse fácilmente y pueden someterse a prueba diversas secuencias de aminoácidos para facilitar de manera máxima la permeación del tejido por el fármaco.

Las proteínas también son útiles como aditivos en las realizaciones de la presente invención. La albúmina sérica, por ejemplo, es un aditivo particularmente preferido puesto que es hidrosoluble y contiene partes hidrófobas significativas para unirse al fármaco: paclitaxel se une a proteínas en del 89% al 98% tras la infusión intravenosa humana, y rapamicina se une a proteínas en un 92%, principalmente (el 97%) a albúmina. Además, la solubilidad de paclitaxel en PBS aumenta en más de 20 veces con la adición de BSA. La albúmina está presente de manera natural a altas concentraciones en suero y por tanto es muy segura para el uso intravascular humano.

Otras proteínas útiles incluyen, sin limitación, otras albúminas, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas,

lisozimas, inmunoglobinas, α -2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas y similares.

Ácidos orgánicos y sus ésteres y anhídridos

5 Los ejemplos son ácido y anhídrido acético, ácido y anhídrido benzoico, dianhídrido de ácido dietilentriaminapentaacético, dianhídrido etilendiaminatetraacético, ácido y anhídrido maleico, ácido y anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido nicotínico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico y 2-pirrolidona.

10 Estos ésteres y anhídridos son solubles en disolventes orgánicos tales como etanol, acetona, metil etil cetona, acetato de etilo. Los fármacos insolubles en agua pueden disolverse en disolventes orgánicos con estos ésteres y anhídridos, luego pueden recubrirse fácilmente sobre el dispositivo médico, luego hidrolizarse en condiciones de pH alto. Los anhídridos o ésteres hidrolizados son ácidos o alcoholes, que son solubles en agua y pueden llevar eficazmente los fármacos del dispositivo dentro de las paredes de vasos.

15 Otros compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster

Ejemplos son ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, alcoholes de amina, ácido glucoheptónico, ácido glucómico, hidroxicetona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, sorbitol, glucitol, fosfatos de azúcar, fosfato de glucopiranos, sulfatos de azúcar, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metil parabeno, propilparabeno, xilitol, 2-etoxietanol, azúcares, galactosa, glucosa, ribosa, manosa, xilosa, sacarosa, lactosa, maltosa, arabinosa, lisosa, fructosa, ciclodextrina, (2-hidroxiopropil)-ciclodextrinas, paracetamol, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y aminas descritas anteriormente, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, y derivados y combinaciones de los mismos.

La combinación o mezcla del tensioactivo y la molécula hidrosoluble pequeña (los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster) tiene ventajas. Las formulaciones que comprenden mezclas de los dos aditivos con el fármaco insoluble en agua en determinados casos son superiores a las mezclas que incluyen cualquier aditivo solo. Los fármacos hidrófobos se unen a moléculas pequeñas extremadamente hidrosolubles más escasamente que los tensioactivos. A menudo presentan separación de fases de las moléculas hidrosoluble pequeñas, lo que puede conducir a una uniformidad e integridad del recubrimiento subóptimas. El fármaco insoluble en agua tiene un Log P superior tanto al del tensioactivo como al de las moléculas hidrosolubles pequeñas. Sin embargo, el Log P del tensioactivo normalmente es superior al Log P de los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster. El tensioactivo tiene un Log P relativamente alto (habitualmente por encima de 0) y las moléculas hidrosolubles tienen un Log P bajo (habitualmente por debajo de 0). Algunos tensioactivos, cuando se usan como aditivos en las realizaciones de la presente invención, se adhieren tan fuertemente al fármaco insoluble en agua y a la superficie del dispositivo médico que el fármaco no puede liberarse rápidamente de la superficie del dispositivo médico en el sitio diana. Por otra parte, algunas de las moléculas pequeñas hidrosolubles (con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster) se adhieren tan escasamente al dispositivo médico que liberan el fármaco antes de alcanzar el sitio diana, por ejemplo, en el suero durante el tránsito de un catéter de balón recubierto al sitio seleccionado como diana para intervención. Sorprendentemente, mediante el ajuste la razón de las concentraciones de la molécula hidrófila pequeña y el tensioactivo en la formulación, el inventor ha encontrado que la estabilidad del recubrimiento durante el tránsito y la rápida liberación del fármaco cuando se infla y se presiona contra tejidos de la pared luminal en el sitio diana de intervención terapéutica en determinados casos es superior a una formulación que comprende cualquier aditivo solo. Además, la miscibilidad y la compatibilidad del fármaco insoluble en agua y las moléculas altamente hidrosolubles se mejoran por la presencia del tensioactivo. El tensioactivo también mejora la uniformidad y la integridad del recubrimiento por su buena adhesión al fármaco y las moléculas pequeñas. La parte hidrófoba de cadena larga del tensioactivo se une al fármaco estrechamente mientras que la parte hidrófila del tensioactivo se une a las moléculas pequeñas hidrosolubles.

60 Los tensioactivos en la mezcla o la combinación incluyen tensioactivos descritos en el presente documento para su uso en las realizaciones de la invención. Los ésteres grasos de PEG, PEG-alcoholes y ésteres grasos omega-3, PEG-ésteres grasos de glicerilo, PEG-ésteres grasos de sorbitano, PEG-ésteres de azúcar, PEG-laurato, PEG-oleato, PEG-estearato, PEG-laurato de glicerilo, PEG-oleato de glicerilo, PEG-estearato de glicerilo, PEG-monolaurato de sorbitano, PEG-monolaurato de sorbitano, PEG-monooleato de sorbitano, PEG-estearato de sorbitano, PEG-oleil éter, PEG-laurail éter, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 y sus derivados.

65 Las moléculas grandes difunden lentamente. Si el peso molecular del aditivo o el compuesto químico es alto, por

ejemplo si el peso molecular está por encima de 800, por encima de 1000, por encima de 1200, por encima de 1500 o por encima de 2000; las moléculas grandes pueden eluir de la superficie del dispositivo médico demasiado lentamente como para liberar el fármaco en menos de 2 minutos. Si estas moléculas grandes contienen más de cuatro grupos hidroxilo tienen propiedades hidrófilas aumentadas, lo que es necesario para que las moléculas relativamente grandes liberen el fármaco rápidamente. La hidrofiliidad aumentada ayuda a eluir el recubrimiento del balón, acelera la liberación del fármaco y mejora o facilita el movimiento del fármaco a través de la barrera de agua y los grupos de cabezas polares de las bicapas lipídicas para penetrar en los tejidos. Se prefiere el grupo hidroxilo como resto hidrófilo porque es poco probable que reaccione con un fármaco insoluble en agua, tal como paclitaxel o rapamicina.

El compuesto químico con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster en la mezcla se elige de meglumina, ácido lactobiónico, sorbitol, xilitol, 2-etoxietanol, galactosa, glucosa, ribosa, manosa, xilosa, sacarosa, lactosa, maltosa, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, y derivados y combinaciones de los mismos.

Las mezclas o combinaciones de un tensioactivo y una molécula pequeña hidrosoluble confieren las ventajas de ambos aditivos. El fármaco insoluble en agua a menudo tiene una escasa compatibilidad con compuestos químicos altamente hidrosolubles, y el tensioactivo mejora la compatibilidad. El tensioactivo también mejora la calidad, uniformidad e integridad del recubrimiento, y las partículas no se sueltan del balón durante el manejo. El tensioactivo reduce la pérdida de fármaco durante el tránsito a un sitio diana. El compuesto químico hidrosoluble mejora la liberación del fármaco del balón y la absorción del fármaco en el tejido. En experimentación, la combinación fue sorprendentemente eficaz en prevenir la liberación del fármaco durante el tránsito y en lograr altos niveles de fármaco en el tejido tras un despliegue muy breve de 0,2-2 minutos. Además, en estudios con animales redujo eficazmente la estenosis arterial y la pérdida luminal tardía.

Algunas de las mezclas o combinaciones de tensioactivos y moléculas pequeñas hidrosolubles son muy estables con calentamiento. Sobreviven a un proceso de esterilización con óxido de etileno y no reaccionan con el fármaco insoluble en agua paclitaxel o rapamicina durante la esterilización. Se prefieren los grupos hidroxilo, éster, amida, porque es poco probable que reaccionen con agentes terapéuticos tales como paclitaxel o rapamicina. En ocasiones los grupos amina y ácido sí reaccionan con paclitaxel y no son estables en esterilización con óxido de etileno calentamiento y envejecimiento. Cuando las mezclas o combinaciones descritas en el presente documento se formulan con paclitaxel, puede ser ventajosa una capa de recubrimiento superior con el fin de proteger la capa de fármaco y la pérdida prematura de fármaco durante el dispositivo.

Desde un punto de vista estructural, estos aditivos comparten similitudes estructurales y son compatibles con fármacos insolubles en agua (tales como paclitaxel y rapamicina). A menudo contienen dobles enlaces tales como C=C, C=N, C=O en estructuras aromáticas o alifáticas. Estos aditivos también contienen grupos amina, alcohol, éster, amida, anhídrido, ácido carboxílico y/o hidroxilo. Pueden formar puentes de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals con el fármaco. También son útiles en la capa superior en el recubrimiento. Los compuestos que contienen uno o más grupos hidroxilo, carboxilo o amina, por ejemplo, son especialmente útiles como aditivos puesto que facilitan la liberación del fármaco de la superficie del dispositivo y desplazan fácilmente el agua junto a los grupos de cabezas polares y proteínas de superficie de las membranas celulares y de ese modo pueden eliminar esta barrera a la permeabilidad de fármacos hidrófobos. Aceleran el movimiento de un fármaco hidrófobo desde el balón hacia la capa lipídica de las membranas celulares y los tejidos por los que tiene afinidad muy alta. También pueden llevar o acelerar el movimiento del fármaco desde el balón al interior de entornos más acuosos tales como el espacio intersticial, por ejemplo, de tejidos vasculares que se han lesionado por expansión de endoprótesis o angioplastia de balón. Aditivos tales como ésteres grasos de poliglicerilo, éster ascórbico de ácidos grasos, ésteres de azúcar, alcoholes y éteres de ácidos grasos tienen cadenas grasas que pueden integrarse en la estructura lipídica de las membranas del tejido diana, llevando el fármaco a las estructuras lipídicas. Algunos de los aminoácidos, vitaminas y ácidos orgánicos tienen grupos C=N aromáticos así como componentes amino, hidroxilo y carboxílicos en su estructura. Tienen partes estructurales que pueden unirse o complejarse con el fármaco hidrófobo, tal como paclitaxel o rapamicina, y también tienen partes estructurales que facilitan la penetración en tejido eliminando las barreras entre el fármaco hidrófobo y la estructura lipídica de las membranas celulares.

Por ejemplo, isononilfenilpoliglicidol (Olin-10 G y tensioactivo-10G), PEG-monooleato de glicerilo, monolaurato de sorbitano (Arlacel 20), monopalmitato de sorbitano (Span-40), monooleato de sorbitano (Span-80), monoestearato de sorbitano, oleato de poliglicerilo-10, laurato de poliglicerilo-10, palmitato de poliglicerilo-10 y estearato de poliglicerilo-10 tendrán más de cuatro grupos hidroxilo en su parte hidrófila. Estos grupos hidroxilo tienen una afinidad muy buena por la pared del vaso y pueden desplazar moléculas de agua unidas por puentes de hidrógeno. Al mismo tiempo, tienen cadenas largas de ácido graso, alcohol, éter y éster que pueden tanto complejarse con el fármaco hidrófobo como integrarse en la estructura lipídica de las membranas celulares para formar la parte de la estructura lipídica. Esta deformación o aflojamiento de la membrana lipídica de las células diana puede acelerar adicionalmente la permeación del fármaco hidrófobo al interior del tejido.

Como otro ejemplo, ácido L-ascórbico, tiamina, ácidos maleicos, niacinamida y ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico tienen todos ellos una solubilidad en etanol y en agua muy alta y un peso molecular bajo y un tamaño pequeño. También tienen componentes estructurales que incluyen grupos aromáticos C=N, amino, hidroxilo y carboxílico.

Estas estructuras tienen una compatibilidad muy buena con paclitaxel y rapamicina y pueden aumentar la solubilidad en agua de estos fármacos insolubles en agua y mejorar su absorción dentro de los tejidos. Sin embargo, a menudo tienen escasa adhesión a la superficie de los dispositivos médicos. Por tanto se usan preferiblemente en combinación con otros aditivos en la capa de fármaco y la capa superior donde son útiles para mejorar la absorción del fármaco. Las vitaminas D2 y D3 son especialmente útiles porque ellas mismas tienen efectos antirreestenóticos y reducen la trombosis, especialmente cuando se usan en combinación con paclitaxel.

En las realizaciones de la presente invención, el aditivo es soluble en disolventes acuosos y es soluble en disolventes orgánicos. Los compuestos extremadamente hidrófobos que carecen de partes hidrófilas suficientes y son insolubles en disolventes acuosos, tales como el colorante Rojo Sudán, no son útiles como aditivos en estas realizaciones. Rojo Sudán también es genotóxico.

En una realización, la densidad de concentración del al menos un agente terapéutico aplicado a la superficie del dispositivo médico es desde aproximadamente 1 hasta 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, o más preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta 6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. En una realización, la concentración del al menos un aditivo aplicado a la superficie del dispositivo médico es desde aproximadamente 1 hasta 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. La razón de los aditivos con respecto al fármaco en peso en la capa de recubrimiento en las realizaciones de la presente invención es de aproximadamente 20 a 0,05, preferiblemente de aproximadamente 10 a 0,5, o más preferiblemente de aproximadamente 5 a 0,8.

La cantidad relativa del agente terapéutico y el aditivo en la capa de recubrimiento puede variar dependiendo de las circunstancias aplicables. La cantidad óptima del aditivo puede depender de, por ejemplo, el agente terapéutico particular y el aditivo seleccionado, la concentración micelar crítica del modificador de superficie si forma micelas, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de un tensioactivo o el coeficiente de reparto octano-agua de un aditivo (P), el punto de fusión del aditivo, la solubilidad en agua del aditivo y/o agente terapéutico, la tensión superficial de disoluciones acuosas del modificador de superficie, etc.

Los aditivos están presentes en las composiciones de recubrimiento a modo de ejemplo de las realizaciones de la presente invención en cantidades de manera que con la dilución con una disolución acuosa, el portador forma una dispersión o emulsión o disolución acuosa, transparente, que contiene el agente terapéutico hidrófobo en disoluciones acuosas y orgánicas. Cuando la cantidad relativa de tensioactivo es demasiado grande, la dispersión resultante es visiblemente "turbia".

La transparencia óptica de la dispersión acuosa puede medirse usando técnicas cuantitativas convencionales para la evaluación de la turbidez. Un procedimiento conveniente para medir la turbidez es medir la cantidad de luz de una longitud de onda dada transmitida por la disolución, usando, por ejemplo, un espectrofotómetro UV-visible. Usando esta medida, la transparencia óptica corresponde a alta transmitancia, puesto que las disoluciones más turbias dispersarán más radiación incidente, dando como resultado mediciones de transmitancia inferiores.

Otro método de determinar la transparencia óptica y la capacidad de difusión del portador a través de la capa límite acuosa es medir cuantitativamente el tamaño de las partículas de las que está compuesta la dispersión. Estas mediciones pueden realizarse en analizadores del tamaño de partícula disponibles comercialmente.

Otras consideraciones darán información adicionalmente sobre la elección de proporciones específicas de aditivos diferentes. Estas consideraciones incluyen el grado de bioaceptabilidad de los aditivos y la dosificación deseada del agente terapéutico hidrófobo que va a proporcionarse.

Agente terapéutico

Los fármacos o materiales biológicamente activos, que se usan en la presente invención, son aquellas sustancias o agentes terapéuticos tal como se define en la reivindicación 1. Los fármacos pueden estar en diversos estados físicos, por ejemplo, distribución molecular, formas cristalinas o formas de agregados. Los fármacos insolubles en agua sustancialmente lipófilos, tales como paclitaxel, rapamicina, daunorubicina, doxorubicina, lapachona, vitaminas D2 y D3 son especialmente adecuados para su uso en un recubrimiento sobre un catéter de balón usado para tratar tejido de la vasculatura.

Otros fármacos que pueden ser útiles en las realizaciones de la presente invención incluyen, sin limitación, glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona, betametasona), hirudina, angiopeptina, aspirina, factores de crecimiento, agentes antisentido, agentes anticancerígenos, agentes antiproliferativos, oligonucleótidos y, más generalmente, antiagregantes plaquetarios, agentes anticoagulantes, agentes antimitóticos, antioxidantes, agentes antimetabolitos, agentes antiqumiotácticos y agentes antiinflamatorios.

También son útiles en las realizaciones de la presente invención polinucleótidos, antisentido, ARNi o ARNip, por ejemplo, que inhiben la inflamación y/o la proliferación de fibroblastos o células del músculo liso.

Los antiagregantes plaquetarios pueden incluir fármacos tales como aspirina y dipiridamol. La aspirina se clasifica como un fármaco analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario. El dipiridamol es un fármaco

similar a la aspirina porque tiene características de antiagregante plaquetario. El dipiridamol también se clasifica como vasodilatador coronario. Los agentes anticoagulantes para su uso en las realizaciones de la presente invención pueden incluir fármacos tales como heparina, protamina, hirudina y proteína anticoagulante de garrapata. Los agentes antioxidantes pueden incluir probucol. Los agentes antiproliferativos pueden incluir fármacos tales como amlodipino y doxazosina. Los agentes antimetabólicos y los agentes antimitóticos que pueden usarse en las realizaciones de la presente invención incluyen fármacos tales como metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, 5-fluorouracilo, adriamicina y mutamicina. Los agentes antibióticos para su uso en las realizaciones de la presente invención incluyen penicilina, cefoxitina, oxacilina, tobramicina y gentamicina. Los antioxidantes adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención incluyen probucol. Adicionalmente, pueden usarse genes o ácidos nucleicos o partes de los mismos como el agente terapéutico en las realizaciones de la presente invención. Además, pueden usarse inhibidores de la síntesis de colágeno, tales como tranilast, como agente terapéutico en las realizaciones de la presente invención.

Los agentes de fotosensibilización para terapia fotodinámica o radioterapia, que incluyen diversos compuestos de porfirina tales como porfímero, por ejemplo, también son útiles como fármacos en las realizaciones de la presente invención.

Los fármacos para su uso en las realizaciones de la presente invención también incluyen everolimús, somatostatina, tacrolimús, roxitromicina, dunaimicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, claritromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, etopósido, tenipósido, nimustina, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxiciclofosfamida, estramustina, melfalán, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, bendamustina, dacarbazina, busulfano, procarbazona, treosulfano, temozolomida, tiotepa, daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrona, idarubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomomicina, metotrexato, fludarabina, fludarabina-5'-dihidrogenofosfato, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracilo, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, amsacrina, irinotecán, topotecán, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, aldesleukina, tretinoína, asparaginasa, pegaspargasa, anastrozol, exemestano, letrozol, formestano, aminoglutetimida, adriamicina, azitromicina, espiramicina, cefarantina, inhibidor-2w de la proliferación de smc, epotilona A y B, mitoxantrona, azatioprina, micofenolato de mofetilo, antisentido de c-myc, antisentido de b-myc, ácido betulínico, camptotecina, lapachol, beta-lapachona, podofilotoxina, betulina, ácido podofílico, 2-etilhidrazida, molgramostim (rhuGM-CSF), peg-interferón α -2b, lenograstim (r-HuG-CSF), filgrastim, macrogol, dacarbazina, basiliximab, daclizumab, selectina (antagonista de citocina), inhibidor de CESTP, cadherinas, inhibidores de citocinina, inhibidor de COX-2, NFkB, angiopeptina, ciprofloxacino, camptotecina, fluroblastina, anticuerpos monoclonales, que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1,11-dimetoxicantín-6-ona, 1-hidroxi-11-metoxicantín-6-ona, escopoletina, colchicina, donadores de NO tales como tetranitrato de pentaeritrol y sindnoeimasina, S-nitrosoderivados, tamoxifeno, estaurosporina, beta-estradiol, α -estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurina y otros terpenoides, que se aplican en la terapia del cáncer, verapamilo, inhibidores de tirosina cinasa (tirfostinas), ciclosporina A, 6- α -hidroxipaclitaxel, bacatina, taxotere y otros oligómeros macrocíclicos de subóxido de carbono (MCS) y derivados de los mismos, mofebutazona, acemetacina, diclofenaco, lonazolaco, dapsona, ácido o-carbamioilfenoxicético, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, fosfato de cloroquina, penicilamina, hidroxicloroquina, auranofina, aurotiomato de sodio, oxaceprol, celecoxib, beta-sitosterina, ademetionina, mirtacaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, benzocaína, aescina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, proteína S 100, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de guanidil ciclasa, inhibidor tisular de metaloproteínasa 1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores virales, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor del activador de plasminógeno 1, inhibidor del activador de plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de los antibióticos tales como cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefotaxim, tobramicina, gentamicina, penicilinas tales como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, antitrombóticos tales como argatroban, aspirina, abciximab, antitrombina sintética, bivalirudina, Coumadin, enoxaparina, heparina desulfurada y N-reacetilada, activador de plasminógeno tisular, receptor de la membrana plaquetaria de GpIIb/IIIa, anticuerpo anti-inhibidor del factor Xa, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, prourocinasa, estreptocinasa, warfarina, urocinasa, vasodiladores tales como dipiridamol, trapidilo, nitroprúsidos, antagonistas de PDGF tales como triazolopirimidina y seramina, inhibidores de ACE tales como captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartán, inhibidores de tiol proteasa, prostaciclina, vapiroprost, interferón α , beta y γ , antagonistas de histamina, bloqueantes de serotonina, inhibidores de apoptosis, reguladores de apoptosis tales como p65 NF-kB o Bcl-xL, oligonucleótidos antisentido, halofuginona, nifedipina, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, ácidos boswélicos y derivados de los mismos, leflunomida, anakinra, etanercept, sulfasalazina, etopósido, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainamida, ácido retinoico, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotalol, amidorona, esteroides naturales y obtenidos de manera sintética tales como briofilina A, inotodiol, maquirósido A, galakinósido, mansonina, estreblósido, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas (AINE) tales como fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona y otros agentes antivirales tales como aciclovir, ganciclovir y zidovudina, antimicóticos tales como clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprozoarios tales como cloroquina, mefloquina, quinina, además terpenoides naturales tales como hipocoesulina,

barringtogenol-C21-angelato, 14-deshidroagrostistaquina, agrosquerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatodiólidos, ácido 4,7-oxicicloanisomélico, bacarinoides B1, B2, B3 y B7, tubeimósido, bruceanol A, B y C, bruceantinósido C, yadanziosidos N y P, isodesoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, zeorina, iso-iridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longicaurina B, esculponeatina C, camebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidro-6- α -senecioiloxichaparrina, taxamairina A y B, regenilol, triptólido, además cimarina, apocimarina, ácido aristolóquico, anopterina, hidroxianopterina, anemonina, protoanemonina, berberina, cloruro de queliburina, cictoxina, sinococulina, bombrestatina A y B, cudraiso flavona A, curcumina, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-beta-hidroxipregnadien-3,20-diona, bilobol, ginkgol, ácido ginkgólico, helenalina, indicina, N-óxido de indicina, lasiocarpina, inotodiol, glicósido 1a, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirósido A, marcantina A, maitansina, licoricidina margetina, pancratistatina, liriodenina, bispartenolidina, oxoushinsunina, aristolactam-All, bispartenolidina, periplocósido A, galaquinósido, ácido ursólico, desoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, esfateliacromeno, estizofilina, mansonina, estreblósido, akagerina, dihidrousambarina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, berberina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, laricresinol, metoxilaricresinol, siringaresinol, umbeliferona, afromosón, acetilvismiona B, desacetilvismiona A y vismiona A y B.

También puede usarse una combinación de fármacos en las realizaciones de la presente invención. Algunas de las combinaciones tienen efectos aditivos porque tienen un mecanismo diferente, tal como paclitaxel y rapamicina, paclitaxel y vitamina D activa, paclitaxel y lapachona, rapamicina y vitamina D activa, rapamicina y lapachona. Debido a los efectos aditivos, la dosis del fármaco también puede reducirse. Estas combinaciones pueden reducir las complicaciones de usar una alta dosis del fármaco.

Capa adherente

La capa adherente, que es una capa opcional que se superpone a la capa de recubrimiento de fármacos, mejora la adherencia de la capa de recubrimiento de fármacos a la superficie exterior del dispositivo médico y protege la integridad del recubrimiento. Si el fármaco y el aditivo difieren en su adherencia al dispositivo médico, la capa adherente puede prevenir la pérdida diferencial (durante el tránsito) o elución (en el sitio diana) de los componentes de la capa de fármaco con el fin de mantener una razón de fármaco con respecto a aditivo o de fármaco con respecto a fármaco constante en la capa de fármaco y la administración terapéutica en el sitio diana de intervención. Además, la capa adherente puede funcionar para facilitar la liberación de los componentes de la capa de recubrimiento que de otro modo podrían adherirse demasiado fuertemente al dispositivo para la elución durante el breve contacto con los tejidos en el sitio diana. Por ejemplo, en el caso en que un fármaco particular se une al dispositivo médico estrechamente, se incorporan componentes más hidrófilos en la capa adherente con el fin de disminuir la afinidad del fármaco a la superficie del dispositivo.

Tal como se describió anteriormente, la capa adherente comprende un polímero o un aditivo o mezclas de ambos. Los polímeros que son útiles para formar la capa adherente son aquellos que son biocompatibles y evitan la irritación del tejido corporal. Algunos ejemplos de polímeros que son útiles para formar la capa adherente son polímeros que son bioestables, tales como poliuretanos, siliconas y poliésteres. Otros polímeros que son útiles para formar la capa adherente incluyen polímeros que pueden disolverse y polimerizarse en el dispositivo médico.

Algunos ejemplos de polímeros que son útiles en la capa adherente de las realizaciones de la presente invención incluyen poliolefinas, poliisobutileno, copolímeros de etileno- α -olefina, polímeros y copolímeros acrílicos, poli(cloruro de vinilo), poli(vinil metil éter), poli(fluoruro de vinilideno) y poli(cloruro de vinilideno), poli(acrilonitrilo), polivinil cetona, poliestireno, poli(acetato de vinilo), copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS, nailon 12 y sus copolímeros de bloque, policaprolactona, polioximetilenos, poliéteres, resinas epoxídicas, poliuretanos, triacetato de rayón, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, ésteres de celulosa, carboximetilcelulosa, quitinas, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico)-poli(óxido de etileno), polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico) mezclas y copolímeros de bloque de los mismos.

Puesto que el dispositivo médico se somete a manipulación mecánica, es decir, expansión y contracción, los ejemplos de polímeros que son útiles en la capa adherente incluyen polímeros elastoméricos, tales como siliconas (por ejemplo, polisiloxanos y polisiloxanos sustituidos), poliuretanos, elastómeros termoplásticos, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, elastómeros de poliolefina y cauchos de EPDM. Debido a la naturaleza elástica de estos polímeros, cuando se usan estos polímeros, el recubrimiento se adhiere mejor a la superficie del dispositivo médico cuando el dispositivo se somete a fuerzas o tensión.

La capa adherente también puede comprender uno o más de los aditivos descritos anteriormente, u otros componentes, con el fin de mantener la integridad y la adherencia de la capa de recubrimiento al dispositivo y para facilitar tanto la adherencia de los componentes de fármaco y aditivo durante el tránsito como la rápida elución durante el despliegue en el sitio de intervención terapéutica.

Capa superior

Con el fin de proteger adicionalmente la integridad de la capa de fármaco, puede aplicarse una capa superior opcional para impedir la pérdida de fármaco durante el tránsito a través de la anatomía sinuosa al sitio diana o durante la expansión inicial del dispositivo antes de que el recubrimiento entre en contacto directo con el tejido diana. La capa superior puede liberarse lentamente en la luz corporal mientras que protege la capa de fármaco. La capa superior se erosionará más lentamente si comprende aditivos más hidrófobos, de alto peso molecular. Los tensioactivos son ejemplos de estructuras más hidrófobas con cadenas grasas largas, tales como Tween 20 y oleato de poliglicerilo. Los aditivos de alto peso molecular incluyen poli(óxido de etileno), polietilenglicol y polivinilpirrolidona. El propio fármaco hidrófobo puede actuar como un componente de la capa superior. Por ejemplo, paclitaxel o rapamicina son hidrófobos. Pueden usarse en la capa superior. Por otra parte, la capa superior no puede erosionarse demasiado lentamente o realmente podría ralentizar la liberación de fármaco durante el despliegue en el sitio diana. Otros aditivos útiles en el recubrimiento superior incluyen aditivos que interaccionan fuertemente con el fármaco o con la capa de recubrimiento, tales como p-isononilfenoxipoliglicidol, PEG-laurato, Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60, PEG-oleato, PEG-estearato, PEG-laurato de glicerilo, PEG-oleato de glicerilo, PEG-estearato de glicerilo, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo-6, oleato de poliglicerilo-6, miristato de poliglicerilo-6, palmitato de poliglicerilo-6, laurato de poliglicerilo-10, oleato de poliglicerilo-10, miristato de poliglicerilo-10, palmitato de poliglicerilo-10, PEG-monolaurato de sorbitano, PEG-monolaurato de sorbitano, PEG-monooleato de sorbitano, PEG-estearato de sorbitano, PEG-oleil éter, PEG-laurail éter, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil-β-D-glucopiranosido, n-decil-β-D-maltopiranosido, n-dodecil-β-D-glucopiranosido, n-dodecil-β-D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil-β-D-glucopiranosido, n-heptil-β-D-tioglucoósido, n-hexil-β-D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-noil-β-D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil-β-D-glucopiranosido, octil-β-D-tioglucopiranosido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina; anhídrido acético, anhídrido benzoico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, carboxilato sódico de pirrolidona, dianhídrido etilendiaminatetraacético, anhídrido maleico, anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; cicotiamina, dexpanthenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito sódico de menadiona, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U; albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, α-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de doceciltrimetilamonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquilmetilbencilamonio y dialquilésteres del ácido sulfosuccínico de sodio, ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucómico, hidroxicetona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, paracetamol, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, y derivados y combinaciones de los mismos.

45 Disolventes

Los disolventes para preparar la capa de recubrimiento pueden incluir, como ejemplos, cualquier combinación de uno o más de los siguientes: (a) agua, (b) alcanos tales como hexano, octano, ciclohexano y heptano, (c) disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, (d) alcoholes tales como etanol, propanol e isopropanol, dietilamida, monoetil éter de etilenglicol, Trascutol y alcohol bencílico (e) éteres tales como dioxano, dimetil éter y tetrahidrofurano, (f) ésteres/acetatos tales como acetato de etilo y acetato de isobutilo, (g) cetonas tales como acetona, acetonitrilo, dietil cetona y metil etil cetona, y (h) mezcla de agua y disolventes orgánicos tales como agua/etanol, agua/acetona, agua/metanol, agua/tetrahidrofurano. Un disolvente preferido en la capa de recubrimiento superior es acetona.

Los disolventes orgánicos, tales como alcohol de cadena corta, dioxano tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, etc., son disolventes particularmente útiles y preferidos en las realizaciones de la presente invención porque estos disolventes orgánicos generalmente alteran los agregados coloidales y cosolubilizan todos los componentes en la disolución de recubrimiento.

El agente terapéutico y el aditivo o aditivos pueden dispersarse en, solubilizarse o mezclarse de otro modo en el disolvente. El porcentaje en peso del fármaco y los aditivos en el disolvente puede estar en el intervalo del 0,1-80% en peso, preferiblemente el 2-20% en peso.

65 Otra realización de la invención se refiere a un método para preparar un dispositivo médico, particularmente, por

- ejemplo, un catéter de balón o una endoprótesis. En primer lugar, se prepara una disolución o suspensión de recubrimiento que comprende al menos un disolvente, al menos un agente terapéutico y al menos un aditivo. En al menos una realización, la disolución o suspensión de recubrimiento incluye sólo estos tres componentes. El contenido del agente terapéutico en la disolución de recubrimiento puede ser de desde el 0,5-50% en peso basado en el peso total de la disolución. El contenido del aditivo en la disolución de recubrimiento puede ser de desde el 1-45% en peso, del 1 al 40% en peso, o desde el 1-15% en peso basado en el peso total de la disolución. La cantidad de disolvente usado depende del procedimiento y la viscosidad del recubrimiento. Afectará a la uniformidad del recubrimiento de fármaco-aditivo pero se evaporará.
- 5
- 10 En otras realizaciones, pueden usarse dos más disolventes, dos o más agentes terapéuticos y/o dos o más aditivos en la disolución de recubrimiento.
- En otras realizaciones, puede usarse un agente terapéutico, un aditivo y material polimérico en la disolución de recubrimiento, por ejemplo en un recubrimiento de endoprótesis. En el recubrimiento, el agente terapéutico no está encapsulado en partículas de polímero.
- 15
- Pueden usarse diversas técnicas para aplicar una disolución de recubrimiento a un dispositivo médico tal como colado, hilatura, pulverización, sumergido (inmersión), impresión por chorro de tinta, técnicas electrostáticas y combinaciones de estos procedimientos. La elección de una técnica de aplicación depende principalmente de la viscosidad y de la tensión superficial de la disolución. En las realizaciones de la presente invención, se prefieren el sumergido y la pulverización porque facilita controlar la uniformidad del grosor de la capa de recubrimiento así como la concentración del agente terapéutico aplicado al dispositivo médico. Independientemente de si el recubrimiento se aplica mediante pulverización o mediante sumergido o mediante otro método o combinación de métodos, cada capa se deposita habitualmente sobre el dispositivo médico en múltiples etapas de aplicación con el fin de controlar la uniformidad y la cantidad de sustancia terapéutica y aditivo aplicados al dispositivo médico.
- 20
- 25
- Cada capa aplicada tiene desde aproximadamente 0,1 micrómetros hasta 15 micrómetros de grosor. El número total de capas aplicadas al dispositivo médico está en un intervalo de desde aproximadamente 2 hasta 50. El grosor total del recubrimiento es de desde aproximadamente 2 hasta 200 micrómetros.
- 30
- Tal como se comentó anteriormente, la pulverización y el sumergido son técnicas de recubrimiento particularmente útiles para su uso en las realizaciones de la presente invención. En una técnica de pulverización, se prepara una disolución o suspensión de recubrimiento de una realización de la presente invención y luego se transfiere a un dispositivo de aplicación para aplicar la disolución o suspensión de recubrimiento a un catéter de balón.
- 35
- Un dispositivo de aplicación que puede usarse es un bote de pintura unido a un aerógrafo, tal como un dispositivo Badger Modelo 150, suministrado con una fuente de aire presurizado a través de un regulador (Norgren, 0-160 psi). Cuando se usa un dispositivo de aplicación de este tipo, una vez que el tubo flexible del aerógrafo se une a la fuente de aire comprimido aguas abajo del regulador, se aplica el aire. La presión se ajusta a aproximadamente 15-25 psi y el estado de la boquilla se comprueba apretando el gatillo.
- 40
- Antes de pulverizar, ambos extremos del balón relajado se fijan al elemento de fijación mediante dos elementos de retención elásticos, es decir, pinzas de cocodrilo, y se ajusta la distancia entre las pinzas de modo que el balón se mantenga en un estado desinflado, plegado o en uno inflado o parcialmente inflado, desplegado. Entonces se activa el rotor y se ajusta la velocidad de rotación a la velocidad de recubrimiento deseada, aproximadamente 40 rpm.
- 45
- Con el balón rotando en un plano sustancialmente horizontal, se ajusta la boquilla de pulverización de modo que la distancia desde la boquilla hasta el balón sea de aproximadamente 1-4 pulgadas. En primer lugar, se pulveriza la disolución de recubrimiento de manera sustancialmente horizontal dirigiéndose el aerógrafo a lo largo del balón desde el extremo distal del balón hasta el extremo proximal y luego desde el extremo proximal hasta el extremo distal en un movimiento de barrido a una velocidad manera que se produce un ciclo de pulverización en aproximadamente tres rotaciones del balón. El balón se pulveriza repetidamente con la disolución de recubrimiento, seguido por secado, hasta que se deposita una cantidad eficaz del fármaco sobre el balón.
- 50
- 55 En una realización de la presente invención, se infla o se infla parcialmente el balón, se aplica la disolución de recubrimiento al balón inflado, por ejemplo mediante pulverización, y luego se desinfla y se pliega el balón antes del secado. El secado puede realizarse a vacío.
- 60 Debe entenderse que esta descripción de un dispositivo de aplicación, elemento de fijación y técnica de pulverización es únicamente a modo de ejemplo. Puede usarse cualquier otro medio de pulverización adecuado u otra técnica para recubrir el dispositivo médico, particularmente para recubrir el balón de un catéter de balón o sistema de colocación de endoprótesis o endoprótesis.
- 65 Una vez que se pulveriza el dispositivo médico con la disolución de recubrimiento, se somete el balón recubierto a un secado en el que se evapora el disolvente en la disolución de recubrimiento. Esto produce una matriz de recubrimiento sobre el balón que contiene el agente terapéutico. Un ejemplo de una técnica de secado es colocar un

balón recubierto en un horno a aproximadamente 20°C o superior durante aproximadamente 24 horas. Puede usarse cualquier otro método adecuado de secar la disolución de recubrimiento. El tiempo y la temperatura pueden variar con los aditivos y agentes terapéuticos particulares.

5 Postratamiento opcional

Tras depositar la capa que contiene el fármaco-aditivo sobre el dispositivo de determinadas realizaciones de la presente invención, puede aplicarse dimetilsulfóxido (DMSO) u otro disolvente, mediante sumergido, pulverización u otro método, a la superficie terminada del recubrimiento. El DMSO disuelve fácilmente los fármacos y penetra fácilmente en membranas y puede mejorar la absorción tisular.

Se contempla que los dispositivos médicos de las realizaciones de la presente invención tienen aplicabilidad para tratar bloqueos y oclusiones de cualquier conducto corporal, incluyendo, entre otros, la vasculatura, incluyendo vasculatura coronaria, periférica y cerebral, el tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon, las vías respiratorias pulmonares, incluyendo la tráquea, los bronquios, los bronquiolos, el seno, el tracto biliar, el tracto urinario, la próstata y las vías cerebrales. Son especialmente adecuados para tratar tejido de la vasculatura, por ejemplo, con un catéter de balón o una endoprótesis.

Aún otra realización de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de un vaso sanguíneo. El método incluye insertar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento en un vaso sanguíneo. La capa de recubrimiento comprende un agente terapéutico y un aditivo. En esta realización, el dispositivo médico puede estar configurado teniendo al menos una parte expansible. Algunos ejemplos de dispositivos de este tipo incluyen catéteres de balón, catéteres de balón de perfusión, un catéter de infusión tal como catéteres de infusión de fármacos perforados distales, un balón perforado, doble balón separado, balón poroso y balón rezumante, catéteres de balón de corte, catéteres de balón ranurados, endoprótesis autoexpandidas y expandidas por balón, catéteres guía, hilos guía, dispositivos de protección embólica y diversos dispositivos de obtención de imágenes.

Tal como se mencionó anteriormente, un ejemplo de un dispositivo médico que es particularmente útil en la presente invención es un catéter de balón recubierto. Un catéter de balón normalmente tiene un tubo largo, estrecho, hueco dotado de un balón en miniatura, desinflado. En las realizaciones de la presente invención, el balón está recubierto con una disolución de fármaco. Entonces, se hace maniobrar el balón a través del sistema cardiovascular hacia el sitio de un bloqueo, oclusión y otro tejido que requiere un agente terapéutico. Una vez en la posición apropiada, se infla el balón y entra en contacto con las paredes del vaso sanguíneo y/o un bloqueo u oclusión. Un objeto de las realizaciones de la presente invención es administrar rápidamente el fármaco a y facilitar la absorción por el tejido diana. Es ventajoso administrar eficazmente el fármaco al tejido en un periodo de tiempo lo más breve posible mientras se despliega el dispositivo en el sitio diana. El agente terapéutico se libera dentro de tal tejido, por ejemplo paredes de vasos, en aproximadamente de 0,1 a 30 minutos, por ejemplo, o de manera preferible aproximadamente de 0,1 a 10 minutos, o de manera más preferible aproximadamente de 0,2 a 2 minutos, o de la manera más preferible, aproximadamente de 0,1 a 1 minutos, de tiempo de inflado de balón presionando el recubrimiento de fármacos en contacto con el tejido vascular enfermo.

Dado que puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco mediante las realizaciones de la presente invención al interior de, por ejemplo, la pared arterial, en algunos casos puede eliminarse la necesidad de una endoprótesis, obviando las complicaciones de fractura y trombosis asociadas con ella.

Si todavía se desea la colocación de una endoprótesis, un uso particularmente preferido para las realizaciones de la presente invención es enganchar una endoprótesis, tal como una endoprótesis de metal desnudo (BMS), por ejemplo, sobre el balón recubierto con fármaco descrito en las realizaciones en el presente documento. Cuando el balón se infla para desplegar la endoprótesis en el sitio de la vasculatura enferma, se administra una cantidad eficaz de fármaco dentro de la pared arterial para prevenir o disminuir la gravedad de la reestenosis u otras complicaciones. Alternativamente, la endoprótesis y el balón pueden recubrirse juntos, o puede recubrirse la endoprótesis y luego engancharse en un balón.

Además, el catéter de balón puede usarse para tratar tejido vascular/enfermedad solo o en combinación con otros métodos para tratar la vasculatura, por ejemplo, terapia fotodinámica o aterectomía. La aterectomía es un procedimiento para eliminar placa de las arterias. Específicamente, la aterectomía elimina placa de arterias periféricas y coronarias. El dispositivo médico usado para la aterectomía periférica o coronaria puede ser un catéter láser o un dispositivo de aterectomía rotacional o un dispositivo de aterectomía directo en el extremo de un catéter. El catéter se inserta en el cuerpo y se hace avanzar a través de una arteria hacia la zona de estrechamiento. Una vez que la aterectomía ha eliminado parte de la placa, puede realizarse la angioplastia de balón usando el balón recubierto de las realizaciones de la presente invención. Además, la implantación de la endoprótesis puede realizarse después, o simultáneamente con la expansión del balón recubierto tal como se describió anteriormente. La terapia fotodinámica es un procedimiento donde se usa energía irradiada o luz para destruir células diana en un paciente. Puede administrarse un fármaco de fotosensibilización activado por luz a zonas específicas de tejido mediante las realizaciones de la presente invención. Una fuente de luz o radiación dirigida, activa selectivamente el fármaco para producir una respuesta citotóxica y mediar un efecto antiproliferativo terapéutico.

En algunas de las realizaciones de capas y recubrimientos que contienen fármacos según la presente invención, la capa o el recubrimiento no incluye polímeros, aceites o lípidos. Y, además, el agente terapéutico no está encapsulado en partículas de polímero, micelas o liposomas. Tal como se describió anteriormente, tales formulaciones tienen desventajas significativas y pueden inhibir la liberación rápida, eficaz pretendida y la penetración tisular pretendidas del agente, especialmente en el entorno de tejido enfermo de la vasculatura.

Aunque se ilustran y describen específicamente diversas realizaciones en el presente documento, se apreciará que las modificaciones y variaciones de la presente invención están cubiertas por las enseñanzas anteriores y están dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas sin apartarse del espíritu y el alcance pretendido de la invención.

Aparte de los ejemplos de funcionamiento, o cuando se indique otra cosa, ha de entenderse que todos los números que expresan cantidades de componentes en una capa, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente" Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que van a obtenerse mediante la presente descripción.

Preparación

El dispositivo médico y las capas de recubrimiento de las realizaciones de la presente invención pueden prepararse según diversos métodos. Por ejemplo, la disolución de recubrimiento puede prepararse dispersando, disolviendo, difundiendo o mezclando de otro modo todos los componentes, tales como un agente terapéutico, un aditivo y un disolvente, juntos simultáneamente. Además, la disolución de recubrimiento puede prepararse añadiendo secuencialmente cada componente basándose en la solubilidad o cualquier otro parámetro. Por ejemplo, la disolución de recubrimiento puede prepararse añadiendo en primer lugar el agente terapéutico al disolvente y añadiendo luego el aditivo. Alternativamente, puede añadirse el aditivo al disolvente en primer lugar y luego puede añadirse más tarde el agente terapéutico. Si el disolvente usado no disuelve suficientemente el fármaco, es preferible añadir en primer lugar el aditivo al disolvente, luego el fármaco, puesto que el aditivo aumentará la solubilidad del fármaco en el disolvente.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, se usan las formulaciones 19 y 20 para preparar las realizaciones de la invención. Se proporcionan otras formulaciones con fines de referencia.

Ejemplo 1.

Preparación de disoluciones de recubrimiento:

Formulación 1 – Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 25-100 mg de palmitato de ascorbilo, 25-100 mg de ácido L-ascórbico y 0,5 ml de etanol.

Formulación 2 - Se mezclaron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina, 2-6 ml de acetona (o etanol), 50-200 mg de oleato de poliglicerilo-10 y 0,5 ml de etanol.

Formulación 3 – Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 50-200 mg de octoxinol-9 y 0,5 ml de etanol.

Formulación 4 – Se mezclaron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina, 2-6 ml de acetona (o etanol), 50-200 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol y 0,5 ml de etanol.

Formulación 5 - Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 50-200 mg de tiloxapol y 0,5 ml de etanol.

Formulación 6 – Se prepararon 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina en 2-6 ml de acetona (o etanol), 50-150 mg de ácido L-ascórbico en 1 ml de agua o etanol, luego se mezclaron ambas.

Formulación 7 – Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 50-150 mg de niacinamida en 1 ml de agua o etanol.

Formulación 8 – Se mezclaron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina, 2-6 ml de acetona (o etanol), 50-200 mg de ácido nicotínico en 1 ml de agua o etanol.

Formulación 9 - Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de etanol (o acetona), 150 mg de clorhidrato de tiamina en 1 ml de agua, y 0,5 ml.

ES 2 504 541 T3

- Formulación 10 - Se mezclaron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina, 2-6 ml de acetona o etanol, 150 mg de ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico en 1 ml de agua o etanol.
- 5 Formulación 11 - Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 75 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol, 75 mg de niacinamida en 1 ml de agua o etanol y 0,5 ml de etanol.
- Formulación 12 - Se mezclaron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina, 2-6 ml de acetona (o etanol), 75 mg de octoxinol- 9, 75 mg de clorhidrato de tiamina en 1 ml de agua o etanol y 0,5 ml de etanol.
- 10 Formulación 13 - Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 75 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol, 75 mg de ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico en 1 ml de agua o etanol y 0,5 ml de etanol.
- Formulación 14 - Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 75 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol, 75 mg de ácido nicotínico en 1 ml de agua o etanol y 0,5 ml de etanol.
- 15 Formulación 15 – Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 75 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol, 75 mg de ácido L-ascórbico en 1 ml de agua o etanol y 0,5 ml de etanol.
- Formulación 16 – Se disolvieron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel en 5-10 ml de cloruro de metileno. Se añadió la disolución a 30 ml de disolución de albúmina sérica humana (al 5% p/v). Entonces se homogeneizó la disolución durante 5 minutos a velocidad baja para formar una emulsión. Entonces se sonicó la emulsión a 40 kHz a potencia del 50-90% a de 0 a 5°C durante de 1 a 5 min.
- 20 Formulación 17 - Se disolvieron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina en 5-10 ml de cloruro de metileno y 10-30 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol. Se añadió la disolución a 30 ml de disolución de albúmina sérica humana (al 5% p/v). Entonces se homogeneizó la disolución durante 5 minutos a velocidad baja para formar una emulsión. Entonces se sonicó la emulsión a 40 kHz a potencia del 50-90% a de 0 a 5°C durante de 1 a 5 min.
- 25 Formulación 18 – Se mezclaron 50-100 mg (0,06-0,12 mmol) de paclitaxel, 1-1,6 ml de acetona, 1-1,6 ml de etanol, 0,4-1,0 ml de agua y 50-200 mg de gluconolactona.
- 30 Formulación 19 – Se mezclaron 35-70 mg (0,042-0,084 mmol) de paclitaxel, 0,5-1,0 ml de acetona, 0,5-1,0 ml de etanol, 35-70 mg de Tween® 20 y 35-70 mg de N-octanoil-N-metilglucamina.
- 35 Formulación 20 - Se mezclaron 35-70 mg (0,042-0,084 mmol) de paclitaxel, 0,4-1,0 ml de acetona, 0,4-1,0 ml de etanol, 0,2-0,4 ml de agua, 35-70 mg de Tween® 20 y 35-70 mg de sorbitol.
- Formulación 21 - Se mezclaron 40-80 mg (0,048-0,096 mmol) de paclitaxel. 0,5-1,0 ml de acetona, 0,5-1,0 ml de etanol, 40-80 mg de meglumina y 32-64 mg de ácido gentsílico (razón molar igual que meglumina).
- 40 Formulación 22 - Se mezclaron 35-70 mg (0,042-0,084 mmol) de paclitaxel, 0,4-0,8 ml de acetona, 0,4-0,8 ml de etanol, 0,25-0,50 ml de agua, 35-70 mg de ácido lactobiónico y 10-20 mg de dietanolamina (razón molar igual que ácido lactobiónico).
- 45 Formulación 23 - Se mezclaron 35-70 mg (0,042-0,084 mmol) de paclitaxel, 0,5-1,0 ml de acetona, 0,5-1,0 ml de etanol y 70-140 mg de N-octanoil-N-metilglucamina.
- Formulación 24 - Se mezclaron 35-70 mg (0,042-0,084 mmol) de paclitaxel, 0,4-0,8 ml de acetona, 0,4-0,8 ml de etanol, 0,2-0,4 ml de agua, 35-70 mg de meglumina y 18-36 mg de ácido láctico (razón molar igual que meglumina).
- 50 Formulación 25 – Se mezclaron 50-100 mg (0,06-0,12 mmol) de paclitaxel, 0,8-1,6 ml de acetona, 0,8-1,6 ml de etanol, 0,4-1,0 ml de agua, 50-100 mg de ácido gentsílico y 30-60 mg de dietanolamina (razón molar igual que ácido gentsílico).
- 55 Formulación 26 - Disolución de comparación – Se mezclaron 50 mg (0,06 mmol) de paclitaxel, 1 ml de etanol, 0,2 ml de acetona, 0,042 ml de Ultravist 370.
- Formulación 27 - Disolución de comparación – Se mezclaron 40 mg (0,048 mmol) de paclitaxel, 0,5 ml de etanol, 0,5 ml de acetona.
- 60 Formulación 28 - Se mezclaron 35-70 mg (0,042-0,084 mmol) de paclitaxel, 0,5-1,0 ml de acetona, 0,5-1,0 ml de etanol, 35-70 mg de Triton X-100 y 35-70 mg de N-heptanoil-N-metilglucamina.
- 65 Ejemplo 2
- Se plegaron 5 catéteres de balón para PTCA (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud) con tres alas a vacío. Se

pulverizó o se sumergió el balón plegado a vacío en una formulación (1-17) en el ejemplo 1. Entonces el balón plegado se secó, pulverizó o sumergió de nuevo, se secó de nuevo, y se pulverizó o sumergió de nuevo hasta que se obtuvo suficiente cantidad de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Entonces se volvió a envolver y se esterilizó el balón plegado recubierto para pruebas en animales.

5

Ejemplo 3

Se plegaron 5 catéteres de balón para PTCA (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud) con tres alas a vacío. Se pulverizó o se sumergió el balón plegado a vacío en una formulación (1-5) en el ejemplo 1. Entonces el balón plegado se secó, pulverizó o sumergió de nuevo en una formulación (6-10), se secó, y se pulverizó o sumergió de nuevo hasta que se obtuvo suficiente cantidad de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Entonces se volvió a envolver y se esterilizó el balón plegado recubierto para pruebas en animales.

10

Ejemplo 4

15

Se pulverizaron o sumergieron 5 catéteres de balón para PTCA enganchados con endoprótesis coronaria de metal desnudo (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud) en una formulación (1-5) en el ejemplo 1. Entonces el sistema de colocación de endoprótesis se secó, pulverizó o sumergió de nuevo en una formulación (6-10), se secó y se pulverizó o sumergió de nuevo hasta que se obtuvo suficiente cantidad de fármaco sobre la endoprótesis y el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Entonces se esterilizó el sistema de colocación de endoprótesis plegado recubierto para pruebas en animales.

20

Ejemplo 5

25

Se insertaron catéteres de balón recubiertos con fármaco y catéteres de balón no recubiertos (como control) en arterias coronarias en cerdos. Se dilató en exceso el balón (1:1,2) y se mantuvo el balón inflado en el vaso durante 60 segundos para liberar el fármaco y el aditivo, entonces se desinflaron y se extrajeron del cerdo. Se sometieron los animales a angiografía tras 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Se midió la cantidad de fármaco en los tejidos arteriales de los animales sacrificados tras 60 minutos, 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.

30

Ejemplo 6

35

Se recubrieron por pulverización o sumergido 5 endoprótesis coronarias (3 mm de diámetro y 18 mm de longitud) con la formulación (1-17) en el ejemplo 1. Entonces las endoprótesis se secaron, pulverizaron o sumergieron de nuevo, y se secaron de nuevo hasta que se obtuvo una cantidad suficiente de fármaco sobre la endoprótesis (3 microgramos por mm cuadrado). Entonces se enganchó la endoprótesis recubierta en catéteres de balón para PTCA (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud). Entonces se esterizaron las endoprótesis recubiertas con catéteres de balón para pruebas en animales.

40

Ejemplo 7

45

Se insertaron la endoprótesis recubierta con fármaco y la endoprótesis no recubierta (como control) en arterias coronarias en cerdos, entonces se dilató en exceso el balón (1:1,2). Se implantó la endoprótesis y se liberó el fármaco y el aditivo, y se desinfló y se extrajo el balón del cerdo. Entonces se sometieron los animales a angiografía tras 5, 30, 60 minutos, 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Se midió la cantidad de fármaco en los tejidos arteriales de los animales sacrificados 60 minutos, 1 día, 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.

50

Ejemplo 8

55

Se pulverizaron o sumergieron 5 catéteres de balón para PTCA en la formulación (1-17) en el ejemplo 1, se secaron, y se pulverizaron o sumergieron y se secaron de nuevo hasta que se obtuvo suficiente cantidad de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Se enganchó una endoprótesis coronaria de metal desnudo (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud) en cada balón recubierto. Entonces se envolvieron y se esterizaron los balones recubiertos con endoprótesis de metal desnudo enganchadas para pruebas en animales.

Ejemplo 9

60

Se pulverizaron o sumergieron 5 catéteres de balón para PTCA en una formulación (1-5) en el ejemplo 1, se secaron, y se pulverizaron o sumergieron de nuevo en una formulación (6-10). Entonces los balones se secaron y se pulverizaron o sumergieron de nuevo hasta que se obtuvo suficiente cantidad de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Se enganchó una endoprótesis coronaria de metal desnudo (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud) en cada balón recubierto. Entonces se envolvieron y se esterizaron los balones recubiertos con endoprótesis de metal desnudo enganchadas para pruebas en animales.

65

Ejemplo 10

Se insertaron la endoprótesis de metal desnudo expansible por balón recubierta con fármaco de los ejemplos 8 y 9 y la endoprótesis de metal desnudo expansible por balón sencilla (como control) en arterias coronarias en cerdos, y se dilató en exceso el balón (1:1,2). Se implantó la endoprótesis y se mantuvo inflado el balón durante 60 segundos para liberar el fármaco y el aditivo, y se desinfló y se extrajo el balón del cerdo. Entonces se sometieron los animales a angiografía tras 5, 30, 60 minutos, 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Se mide la cantidad de fármaco en los tejidos arteriales de los animales sacrificados tras 60 minutos, 1 día, 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.

Ejemplo 11

Se mezclaron 150 mg (0,18 mmol) de paclitaxel, 5 ml de acetona (o acetato de etilo o metil etil cetona), 150 mg de anhídrido acético o anhídrido maleico o anhídrido diglicólico y 0,5 ml de etanol, entonces se agitó hasta que se obtuvo una disolución. Se pulverizaron o sumergieron 5 catéteres de balón para PTCA en la disolución, se secaron y se pulverizaron o sumergieron de nuevo hasta que se obtuvo suficiente cantidad de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Entonces se trató el balón recubierto en condiciones de pH alto (intervalo de pH 8-11,5) para hidrolizar el anhídrido. Esto puede confirmarse mediante el método de IR. Ahora estaba aumentada la hidrofiliidad del recubrimiento. Entonces se esterilizaron los balones recubiertos para la prueba en animales.

Ejemplo 12

Se insertaron los catéteres de balón recubiertos con fármaco y catéteres de balón no recubiertos (como control) a través de un broncoscopio en las vías aéreas pulmonares en cerdos. Se dilató el balón y se mantuvo expandido el balón inflado en la luz durante 60 segundos para liberar el fármaco y el aditivo. Se desinfló y se extrajo el balón del cerdo. Entonces se examinaron los animales mediante broncoscopia y se tomaron muestras de tejido para determinar patología y cuantificación de la captación del fármaco tras 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.

Ejemplo 13

Se insertaron los catéteres de colocación de endoprótesis no recubierta en la luz vascular en cerdos. Se dilató el balón, se desplegó la endoprótesis y se extrajo el balón desinflado. Se inyectó la formulación farmacéutica 1-15 del ejemplo 1 (10-100 ml) (aproximadamente 5-15 mg de fármaco por cerdo) en el sitio de implantación de la endoprótesis. Entonces se absorbió el fármaco por el tejido lesionado. Entonces se examinaron los animales y se tomaron muestras de tejido para determinar patología.

Ejemplo 14

Se extirpó quirúrgicamente el tejido enfermo (cáncer de mama o próstata o ateroma o estenosis) de un cuerpo humano. Entonces se inyectó la formulación farmacéutica 1-15 del ejemplo 1 (10-100 ml de) en o sobre las cavidades quirúrgicas creadas por la intervención quirúrgica (aproximadamente 5-20 mg de fármaco). La administración de fármaco local incluyó inyección mediante aguja larga, catéteres guía, vaina introductora, tubo de infusión de fármaco y otros catéteres de administración de fármacos. Entonces se absorbió el fármaco por el tejido en el sitio diana.

Ejemplo 15

Se inflaron 6 catéteres de balón para PTCA (3,5 y 3,0 mm de diámetro y 20 mm de longitud) a 1-3 atm. Se cargó el balón inflado con una formulación 18-28 en el ejemplo 1. Se obtuvo una cantidad suficiente de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Se plegó el balón inflado, y luego se secó. Entonces se volvió a envolver y se esterilizó el balón plegado recubierto para pruebas en animales.

Se insertó el catéter de balón para PTCA recubierto en un sitio diana en la vasculatura coronaria (LAD, LCX y RCA) de un cerdo de 25-45 libras. Se infló el balón hasta aproximadamente 12 atm. La razón de estiramiento en exceso (la razón del diámetro del balón con respecto al diámetro del vaso) fue de aproximadamente 1,15-1,20. Se administró el fármaco dentro del tejido diana durante 30-60 segundos de inflado. Entonces se desinfló el catéter de balón y se extrajo del cuerpo del animal. Se recogió el vaso sanguíneo diana 0,25 - 24 horas tras el procedimiento. Se analizaron el contenido en fármaco en el tejido diana y el fármaco residual que quedaba sobre el balón mediante extracción del tejido y HPLC.

En algunos de estos estudios con animales, se enganchó una endoprótesis en los catéteres de balón recubiertos con fármaco antes del despliegue. En pruebas con animales crónicos, se realizó angiografía antes y después de todas las intervenciones y 28-35 días tras el procedimiento. Se midieron los diámetros lumbales y se calculó la pérdida luminal tardía. La pérdida luminal tardía es la diferencia entre el diámetro luminal mínimo medido tras un tiempo de periodo de seguimiento (habitualmente de semanas a meses tras una intervención, tal como angioplastia

y colocación de endoprótesis en el caso de este ejemplo) y el diámetro luminal mínimo medido inmediatamente tras la intervención. La reestenosis puede cuantificarse por el diámetro de la estenosis, que es la diferencia entre los diámetros lumbales medios en el seguimiento e inmediatamente después del procedimiento dividido entre el diámetro luminal medio inmediatamente después del procedimiento. Los resultados de la prueba en animales para las formulaciones 18-28 se notifican a continuación. Todos los datos son un promedio de cinco o seis puntos de datos experimentales.

5 El contenido en fármaco de la formulación 18 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,26 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 15,92 μg o el 2,3% del fármaco total cargado sobre el balón.
 10 El contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 64,79 μg o el 9,2% del contenido en fármaco total cargado originalmente sobre el balón. Cuando se desplegó una endoprótesis de 18 mm mediante el balón recubierto, el fármaco residual sobre el balón fue de 31,96 μg o el 4,5% de la carga de fármaco, y el contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 96,49 μg o el 13,7% de la carga de fármaco. La razón de estiramiento es de 1,3 en el procedimiento. La pérdida luminal tardía tras 28-35 días fue de 0,10 (de 0,2) mm. El diámetro de la estenosis es del 3,3%.

15 El contenido en fármaco de la formulación 19 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,08 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 80,58 μg o el 11,4% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 42,23 μg o el 6,0% de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,30 (de 0,23) mm. El diámetro de la estenosis fue del 5,4%.

20 El contenido en fármaco de la formulación 20 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,61 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 174,24 μg o el 24,7% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 83,83 μg o el 11,9% de la carga de fármaco total. Cuando se despliega con una endoprótesis de 18 mm enganchada previamente, el fármaco residual sobre el balón es de 114,53 μg o el 16,1% de la carga de fármaco total, y el contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 147,95 μg o el 18,1 % de la carga de fármaco total. La razón de estiramiento fue de 1,3 en el procedimiento. La pérdida luminal tardía tras 28-35 días fue de 0,10 (de 0,1) mm. El diámetro de la estenosis fue del 3,4%.

25 El contenido en fármaco de la formulación 21 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 4,71 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 44,39 μg o el 6,3% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 77,87 μg o el 11,0% de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,23 (de 0,44) mm. El diámetro de la estenosis fue del 7,3%.

30 El contenido en fármaco de la formulación 22 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,85 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 24,59 μg o el 3,5% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue 37,97 μg o el 5,4% de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,33(de 0,14) mm. El diámetro de la estenosis fue del 6,7%.

35 El contenido en fármaco de la formulación 23 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,75 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 0,82 μg o el 0,1% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 60 minutos tras el procedimiento fue de 45,23 μg o el 5,5% de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,49 (de 0,26) mm. El diámetro de la estenosis fue del 11,3%.

40 El contenido en fármaco de la formulación 24 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,35 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 62,07 μg o el 7,5% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 60 minutos tras el procedimiento fue de 40,55 μg o el 4,9% de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,47 (de 0,33) mm. El diámetro de la estenosis fue del 9,9%.

45 El contenido en fármaco de la formulación 25 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,41 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue 50,0 μg o el 6,0% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 60 minutos tras el procedimiento fue de 26,72 μg o el 3,2% de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,36 (de 0,41) mm. El diámetro de la estenosis fue del 9,3%.

50 El contenido en fármaco de la formulación 28 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue del 1,9% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 2 horas tras el procedimiento fue de 34,17 μg o el 5,0% de la carga de fármaco total. En el tejido recogido 24 horas tras el procedimiento, el contenido en fármaco en el tejido fue de 28,92 μg o el 4,2% de la carga de fármaco total.

El contenido en fármaco de la formulación control (balón no recubierto) sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 0,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue del 0% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 15 minutos tras el procedimiento fue de 0 μg . En el tejido recogido 24 horas tras el procedimiento, el contenido en fármaco en el tejido fue de 0 μg . Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,67 (de 0,27) mm. El diámetro de la estenosis es del 20,8%. En el segundo experimento repetido, la razón de estiramiento fue de 1,3. La pérdida luminal tardía fue de 1,1 (de 0,1). El diámetro de la estenosis fue del 37,5%.

El contenido en fármaco de la formulación de comparación 26 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,21 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 13,52 μg o el 1,9% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido fue de 28,32 μg o el 4,0% de la carga de fármaco total. Cuando se desplegó el balón con una endoprótesis de 18 mm enganchada previamente, el fármaco residual sobre el balón fue de 26,45 μg o el 3,7% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido fue de 113,79 μg o el 16,1% de la carga de fármaco. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,27 (de 0,15) mm. El diámetro de la estenosis fue del 7,1 %.

El contenido en fármaco de la formulación 27 (sin aditivo) sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 4,22 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 321,97 μg o el 45,6% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido fue de 12,83 μg o el 1,8% de la carga de fármaco total.

Sorprendentemente, la concentración de fármaco absorbida por el tejido de la arteria coronaria porcina tras el despliegue de los balones recubiertos con las formulaciones 18-25 y 28 según las realizaciones de la presente invención fue superior a la administrada por los balones recubiertos con la formulación de comparación 26 y superior a la de los recubiertos con fármaco solo, formulación 27. La pérdida luminal tardía tras un seguimiento de 28-35 días fue menor que la del control (balón no recubierto).

Ejemplo 16

Se inflaron 6 catéteres de balón para PTCA (3,5 y 3,0 mm de diámetro y 20 mm de longitud) a 1-3 atm. Se cargó el balón inflado con una formulación 18-25 y 28 en el ejemplo 1. Se obtuvo una cantidad suficiente (3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) de fármaco sobre la superficie del balón. Se secó el balón inflado. Entonces se cargó el balón recubierto con fármaco con un recubrimiento superior. Se escogió la formulación del recubrimiento superior en acetona o etanol de ácido gentsico, metilparabeno, ácido acético, Tween 20, vainillina y aspirina. Se secó el balón plegado recubierto, entonces se volvió a envolver y se esterilizó para pruebas en animales.

Se diseñó un experimento de flotación para someter a prueba cuánto fármaco se pierde durante la inserción del catéter de balón y el tránsito al sitio diana antes del inflado. Se recubrió un catéter de balón control con la formulación 18. También se prepararon catéteres con recubrimiento superior que tenían un recubrimiento superior de propilparabeno. Para los catéteres con recubrimiento superior, se recubrió el catéter de balón con la formulación 18, luego se secó, se recubrió con 25-50 mg de propilparabeno (aproximadamente el 50% de paclitaxel en peso) en acetona sobre el recubrimiento de la formulación 18. Se insertó cada uno de los catéteres de balón control y con recubrimiento superior en arterias de cerdo. El tiempo de flotación en la vasculatura arterial de cerdo fue de 1 minuto. Se liberaron el fármaco, el aditivo y el recubrimiento superior. Entonces se extrajo el catéter. Se analizó el fármaco residual sobre los catéteres de balón mediante HPLC. El contenido en fármaco residual de los catéteres de balón control fue del 53% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco residual del catéter de balón con recubrimiento superior fue del 88%. El recubrimiento superior redujo la pérdida de fármaco en la vasculatura durante condiciones que simulan el tránsito del dispositivo a un sitio de intervención terapéutica. Se realizaron las mismas pruebas en animales que en el ejemplo 15 con la formulación 18 recubierta en primer lugar sobre el balón, y propilparabeno como capa de recubrimiento superior que se superpone a la primera capa de recubrimiento. El contenido en fármaco sobre el catéter de balón de 3,5 mm fue de 3,39 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 64,5 μg o el 8,6% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido fue de 28,42 μg o el 4% de la carga de fármaco total.

Ejemplo 17

Se cargaron 6 componentes de balón para PTCA (3,5 y 3,0 mm de diámetro y 20 mm de longitud) con la formulación 18 proporcionada en el ejemplo 1. Se obtuvo una cantidad suficiente de fármaco (3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) sobre la superficie del balón. Se secó el balón.

Entonces se preparó una formulación para una capa de recubrimiento superior. La formulación de la capa de recubrimiento superior fue paclitaxel y un aditivo escogido de Tween[®] 20, Tween[®] 80, polipropilenglicol-425 (PPG-425) y polipropilenglicol-1000 (PPG-1000), en acetona. La superficie del balón de los catéteres control sólo se cargó con la formulación 18. Se recubrieron 25-50 mg de la formulación de recubrimiento superior (aproximadamente el 50% de paclitaxel en peso) en acetona sobre la capa de recubrimiento de formulación 18 sobre las otras superficies del balón. Se secaron los balones recubiertos para las pruebas de liberación de fármaco *in vitro*.

5 Se diseñó el experimento de liberación para someter a prueba cuánto fármaco se pierde durante el inflado del balón. Se infló cada uno de los balones recubiertos hasta 12 atm en disolución de BSA al 1% a 37°C durante 2 minutos. Se liberaron el fármaco, el aditivo y el recubrimiento superior. Se analizó el fármaco residual sobre los catéteres de balón mediante HPLC. El contenido en fármaco residual del catéter de balón control fue del 34% de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco residual del catéter de balón que incluía una capa de recubrimiento superior con Tween[®] 20, Tween[®] 80, polipropilenglicol-425 (PPG-425) o polipropilenglicol-1000 (PPG-1000) fue del 47%, 56%, 71 % y 81%, respectivamente. Por tanto, la capa de recubrimiento superior redujo la pérdida de fármaco en las pruebas *in vitro* durante el inflado de los componentes del balón.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el dispositivo una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, comprendiendo la capa un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo incluye una combinación o mezcla tanto de un tensioactivo como de un compuesto químico,
- 10 en el que el agente terapéutico se selecciona de paclitaxel, rapamicina, daunorubicina, doxorubicina, lapachona, vitamina D2 y vitamina D3;
- 15 en el que el tensioactivo se selecciona de PEG-ésteres grasos, PEG-ésteres y alcoholes grasos omega-3, PEG-ésteres grasos de glicerilo, PEG-ésteres grasos de sorbitano y PEG-ésteres de azúcar; y
- 20 en el que el compuesto químico se selecciona de N-octanoil-N-metilglucamina, meglumina, sorbitol, ácido lactobiónico, xilitol, 2-etoxietanol, galactosa, glucosa, ribosa, manosa, xilosa, sacarosa, lactosa, maltosa, dietilenglicol, trietilenglicol y tetraetilenglicol.
- 25 2. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, tracto biliar, tracto urinario, próstata y vías cerebrales.
- 30 3. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que el dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, un catéter de infusión, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, un injerto de endoprótesis, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula.
- 35 4. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico es paclitaxel o rapamicina.
- 40 5. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que el PEG-éster graso de sorbitano se selecciona de Tween[®] 20, Tween[®] 40, Tween[®] 60 o Tween[®] 80.
6. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que el tensioactivo es Tween 20 y el compuesto químico se selecciona de sorbitol o ácido lactobiónico.
7. Dispositivo médico según la reivindicación 1, que puede obtenerse pulverizando una disolución de recubrimiento sobre un catéter de balón y luego sometiendo el balón recubierto a una etapa de secado en la que se evapora el disolvente en la disolución de recubrimiento, en el que la disolución de recubrimiento se prepara mezclando 35-70 mg de paclitaxel, 0,4-1,0 ml de acetona, 0,4-1,0 ml de etanol, 0,2-0,4 ml de agua, 35-70 mg de Tween 20 y 35-70 mg de sorbitol.

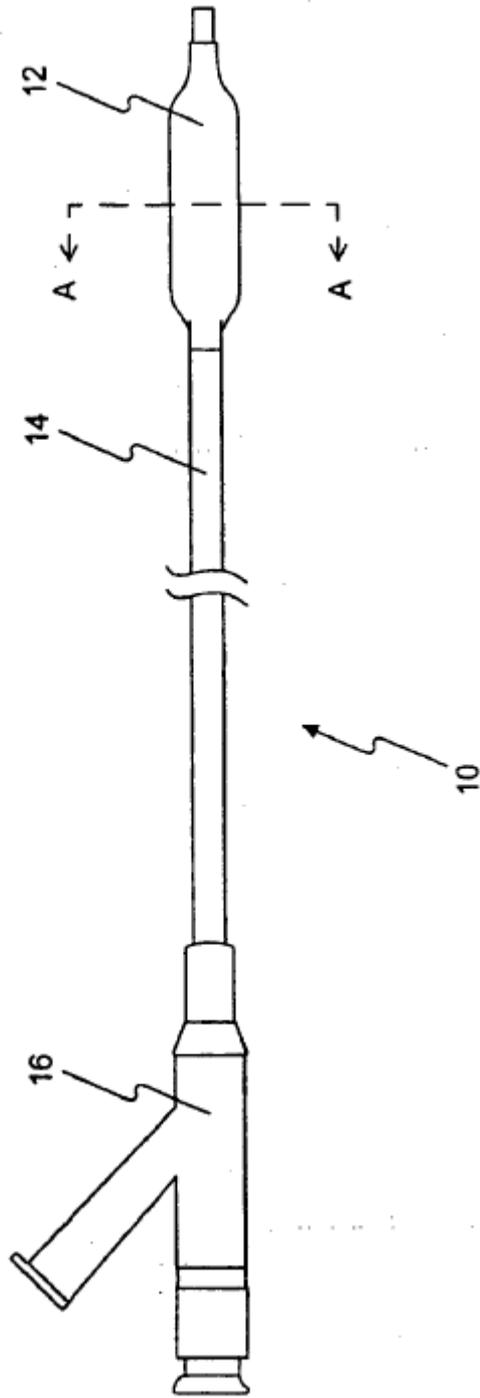


FIG. 1

