

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 248**

21 Número de solicitud: 201431178

51 Int. Cl.:

C07C 55/22 (2006.01)

C07C 31/125 (2006.01)

C08F 18/16 (2006.01)

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

01.08.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

04.12.2014

71 Solicitantes:

LVD BIOTECH S.L. (100.0%)
Camí de Can Ubach 11, Pol. Ind. Les Fallulles
08620 Sant Vicenç dels Horts (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

DUOCASTELLA CODINA, Luis;
MOLINA CRISOL, María;
GÓMEZ CASTEL, Alex;
PÉREZ SERRANOS, Isabel y
DURÁN PRIU, Marta

74 Agente/Representante:

FÀBREGA SABATÉ, Xavier

54 Título: **Balón liberador de paclitaxel y procedimiento de fabricación del mismo**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un catéter balón liberador de fármaco que presenta un recubrimiento que comprende paclitaxel. En particular, el recubrimiento se prepara a partir de una composición que comprende paclitaxel y un excipiente lipofílico. El catéter balón liberador de fármaco según la invención muestra excelentes resultados en el tratamiento de una estenosis y minimiza el riesgo de una restenosis.

DESCRIPCIÓN

BALÓN LIBERADOR DE PACLITAXEL Y PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DEL MISMO

5

CAMPO DE LA INVENCION

[001] La presente invención se refiere a un novedoso balón liberador de paclitaxel y un procedimiento para la fabricación del mismo. En particular, se trata de un balón liberador de paclitaxel que presenta un recubrimiento que comprende paclitaxel y un excipiente lipofílico y un procedimiento para la fabricación del mismo, en el que el recubrimiento presenta excelentes propiedades químicas y mecánicas para reducir al mínimo las pérdidas del fármaco durante el manejo del catéter balón en el cuerpo del paciente y mejorar la transferencia del fármaco al tejido a tratar.

ANTECEDENTES

[002] Hoy en día es frecuente tratar arterias ocluidas o parcialmente ocluidas con el fin de restaurar el flujo sanguíneo. Este tratamiento se llama angioplastia y se lleva a cabo tanto en arterias coronarias como en arterias periféricas. Al principio se usaron catéteres balón en los que, una vez introducidos en el cuerpo del paciente y alcanzada la oclusión a tratar, se inflaba el balón con el fin de dilatar la arteria afectada. Básicamente, la angioplastia se refiere al tratamiento de una estenosis. La estenosis es un estrechamiento de un conducto corporal como, por ejemplo, un vaso sanguíneo, lo cual puede causar una lesión grave. Sin embargo, se observaba que el tratamiento con un catéter balón causaba también daños en el tejido de los vasos sanguíneos tratados, de manera que tenía lugar una restenosis en el mismo lugar debido a una proliferación celular e hiperplasia neointima. Es decir, el estrechamiento del vaso se volvía a producir y era necesario otro tratamiento con el catéter balón.

[003] Para tratar la estenosis y evitar la restenosis se diseñaron los stents, que son una prótesis intravascular que sirve para mantener abierto un vaso previamente estenosado. En la mayoría de los casos se trata de una malla o espiral metálica que tiene una forma cilíndrica o tubular. Sin embargo, aunque estos stents dan muy buenos resultados en la reducción de la incidencia de restenosis, tienen el problema de que no disminuyen la hiperplasia intimal y, además, conllevan un comportamiento hiperproliferativo. Con los stents se ha observado también el problema de un marcado enlentecimiento y deterioro de la reparación vascular, que puede traducirse clínicamente en la aparición de trombosis del

stent y desarrollo de neoateroclerosis. Otros problemas relacionados con los stents que tienen un recubrimiento polimérico pueden ser los fenómenos de inflamación persistente, hipersensibilidad y reparación vascular deficiente.

5 [004] Un avance más en el desarrollo de los stents han sido los stents liberadores de fármaco, que evitan una restenosis en el stent mismo eligiendo un fármaco para el tratamiento de la proliferación neoíntima. En este caso el stent está recubierto con un polímero en el cual se encuentra un fármaco adecuado. Sin embargo, aún queda el problema de una posible aparición de trombosis que no ha sido resuelto por los stents
10 liberadores de fármaco. Además, el recubrimiento polimérico del stent ha causado otros problemas. Al implantar un stent liberador de fármaco, a menudo se observan fenómenos de inflamación persistente, hipersensibilidad y reparación vascular deficiente.

[005] Por lo tanto, en los últimos años se ha desarrollado una posible alternativa a los
15 stents liberadores de fármaco. Se trata de los mencionados balones liberadores de fármaco, en particular los balones liberadores de paclitaxel. Es un catéter balón en el que el balón está recubierto con una composición que contiene paclitaxel. Estos catéteres balón liberadores de fármaco se pueden usar tanto en la angioplastia coronaria como en la angioplastia periférica para dilatar un vaso sanguíneo afectado por una obstrucción o un
20 estrechamiento. Para evitar una nueva oclusión por restenosis, el balón está recubierto con un fármaco antiproliferativo, como por ejemplo el paclitaxel, lo cual inhibe la proliferación celular de las células musculares lisas y la hiperplasia neoíntima y bloquea estas células musculares durante el periodo de inflamación, que suele durar unos días.

25 [006] La utilización de un catéter balón liberador de fármaco comprende por lo general tres etapas. La primera etapa es la navegación del catéter balón desde el punto de introducción en el paciente hasta la lesión a tratar. Durante esta navegación, el recubrimiento está expuesto al torrente sanguíneo y existe el peligro de que se desprenda y de que, por lo tanto, se pierda el fármaco antes de llegar a la lesión a tratar. Entonces, el efecto del
30 fármaco quedará reducido o incluso eliminado y puede haber el problema de que no se evite la restenosis. La segunda etapa es la transferencia del fármaco a la pared arterial una vez el catéter balón haya llegado a la lesión a tratar. El recubrimiento debe tener una alta capacidad de transferir el fármaco, o al menos de no bloquear su transferencia a la arteria. Los recubrimientos conocidos tienen el problema de una transferencia reducida del fármaco,
35 o de un tiempo reducido de residencia del fármaco en la arteria, lo cual conduce a un mayor

riesgo de una restenosis. La transferencia del fármaco en la segunda etapa se produce mecánicamente cuando el balón recubierto se expande y entra en contacto con la pared arterial. La presión del balón recubierto contra la pared arterial hace que el fármaco se transfiera a la arteria. Normalmente, el tiempo de transferencia es de entre medio minuto y un minuto si se trata de la angioplastia coronaria, y puede ser de unos minutos si se trata de la angioplastia periférica. Posteriormente se deshincha el balón para retirarlo. Por una parte, puede haber el problema de que no todo el fármaco se haya transferido durante la transferencia y de que quede aún una parte del recubrimiento en el balón. Por otra parte, existe también el problema de que la arteria no haya absorbido todo el fármaco transferido y de que una parte permanezca pegada al tejido. Entonces, cuando se deshincha el balón, el torrente sanguíneo vuelve a fluir por la arteria y debido a su fuerza puede arrastrar aguas abajo cantidades significativas del fármaco pegado al tejido no absorbido o de partículas de recubrimiento restantes en el catéter balón, de manera que el fármaco arrastrado no pueda actuar en la lesión a tratar. Por lo tanto, existe un mayor riesgo de una restenosis.

15

[007] En particular, los balones liberadores de paclitaxel de hoy en día tienen también el problema de que sus resultados en la angioplastia varían mucho. Los problemas resultan tanto de la forma como se recubre el balón con paclitaxel, como de la composición del recubrimiento y/o de su estructura. Por ejemplo, una mala aplicación del recubrimiento tiene el problema de una baja adhesión del recubrimiento al balón. En consecuencia, se observan deslaminaciones del recubrimiento durante la manipulación del balón, lo cual aumenta el riesgo de pérdidas durante la navegación. También existe el problema de que una mala aplicación forme microporos en el recubrimiento. Entonces, una vez introducido el balón en el cuerpo del paciente, el torrente sanguíneo puede entrar en estos microporos lo cual le permite llegar incluso hasta la superficie del balón. Esto provoca un desprendimiento del recubrimiento causando una pérdida parcial elevada o casi completa del fármaco, de manera que el tratamiento no tendrá éxito.

20

25

[008] Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar un balón liberador de paclitaxel que tenga un recubrimiento que se adhiera bien al balón, permitiendo una navegación sin pérdidas de paclitaxel, y que tenga a la vez una alta capacidad de transferencia del fármaco para que se transfiera todo el paclitaxel durante el contacto entre el balón y la arteria. También existe la necesidad de un recubrimiento para un balón liberador de paclitaxel que permita un alto grado de absorción del fármaco para evitar pérdidas en la retirada del balón.

30

35

[009] El objetivo de la presente invención es proporcionar un catéter balón liberador de paclitaxel que muestre un mejor rendimiento con respecto tanto a la etapa de navegación como a la etapa de transferencia. En particular, el objetivo es proporcionar un recubrimiento para un balón liberador de paclitaxel que permita a la vez 1) una buena adhesión al balón, 2) una buena retención del fármaco cuando se encuentra en contacto con el torrente sanguíneo, y 3) una buena transferencia del fármaco al tejido a tratar, de tal manera que el fármaco tenga efecto tanto a corto como a largo plazo para minimizar y eliminar el peligro de una restenosis.

10 **RESUMEN DE LA INVENCION**

[0010] Se resuelven algunos o todos los problemas del estado de la técnica anteriormente descritos mediante una composición según la reivindicación independiente 1 y un catéter balón liberador de paclitaxel según la reivindicación independiente 12. Las realizaciones preferentes se describen en las reivindicaciones dependientes.

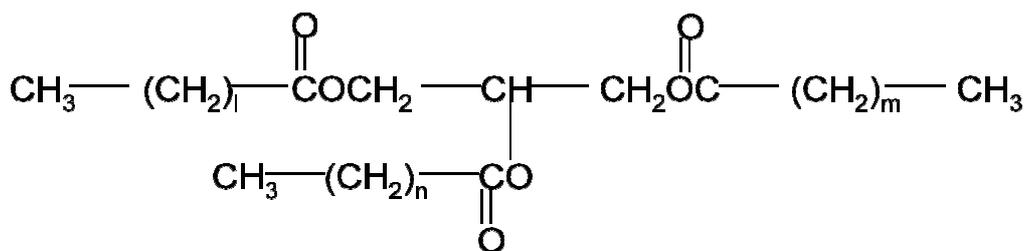
15

[0011] El balón liberador de paclitaxel según la invención presenta un recubrimiento que comprende paclitaxel y un excipiente lipofílico.

[0012] La invención se refiere también a un procedimiento para fabricar un balón liberador de paclitaxel que comprende las etapas de proporcionar un catéter balón y aplicar una formulación que comprende paclitaxel, al menos un excipiente lipofílico y un disolvente.

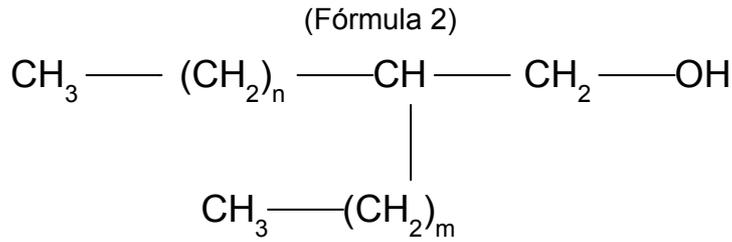
[0013] El excipiente lipofílico se selecciona del grupo que comprende un triglicérido según la fórmula 1, un compuesto según la fórmula 2 o una mezcla de los mismos, en el que el compuesto de la fórmula 1 es el siguiente:

(Fórmula 1)



en el que l, m y n son independientemente un número entero de 4 a 12; y

30 en el que el compuesto de la fórmula 2 es el siguiente:



en el que n es un número entero de 5 a 11 y m es un número entero de 5 a 7.

5

FIGURAS

[0014] La FIG. 1 ilustra esquemáticamente un catéter balón a título de ejemplo que se puede utilizar en la presente invención.

10 [0015] Las FIGs. 2a y 2b son imágenes SEM a diferente resolución de un recubrimiento de acuerdo con la invención que comprende paclitaxel en forma cristalina.

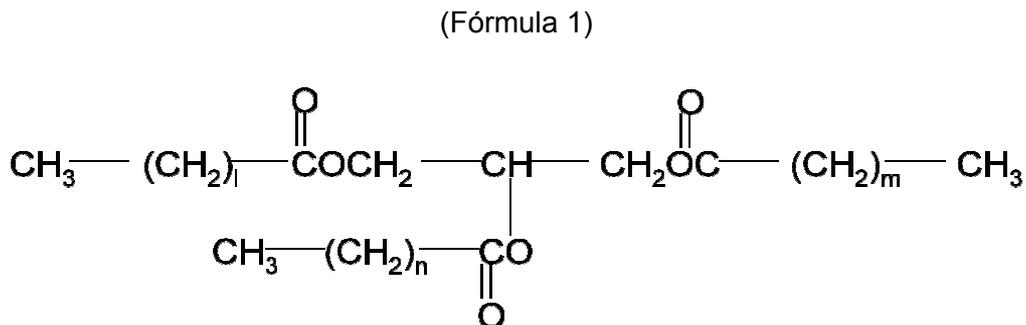
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

15 [0016] Se ha encontrado que una composición de paclitaxel con un excipiente suficientemente lipofílico es capaz de resolver algunos o todos los problemas del estado de la técnica. Esta composición aplicada como recubrimiento a un catéter balón es capaz de retener el fármaco paclitaxel en el recubrimiento de manera efectiva. Además, se observa una transferencia rápida del fármaco al tejido a tratar combinado con un efecto terapéutico duradero.

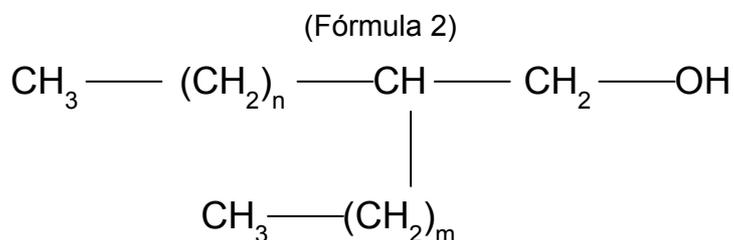
20

[0017] En particular, la composición para el recubrimiento de un catéter balón comprende paclitaxel y un excipiente seleccionado del grupo que comprende un triglicérido según la fórmula 1, un compuesto según la fórmula 2 o una mezcla de los mismos, en la que el compuesto de la fórmula 1 es el siguiente:

25



en el que l, m y n son independientemente un número entero de 4 a 12; y
en el que el compuesto de la fórmula 2 es el siguiente:



5

en el que n es un número entero de 5 a 11 y m es un número entero de 5 a 7.

[0018] Esta composición es sorprendentemente eficaz para retener el paclitaxel durante la
10 etapa de navegación del catéter balón de manera que el torrente sanguíneo no lo puede
extraer. A la vez, esta composición permite una transferencia rápida y efectiva con una
buena absorción por el tejido a tratar de manera que las pérdidas de paclitaxel durante el
tratamiento se reducen a un mínimo y la máxima cantidad puede ser administrada. Por lo
tanto, se puede minimizar el peligro de una restenosis.

15

[0019] La Fig. 1 ilustra un catéter balón 100 a título de ejemplo. Sin embargo, la invención
no se limita a este catéter balón, sino que contempla todos los tipos de catéter balón. El
catéter balón 100 comprende un cuerpo de catéter 102 con un extremo proximal 104 y un
extremo distal 106. En el extremo proximal 104 se puede proporcionar un conector luer 108
20 para acoplar diferentes accesorios y una entrada 110 que permite el inflado del balón. En el
otro lado, en el extremo distal 106 está dispuesto el balón 112, también llamado segmento
inflable, que acaba en una punta 114 suave y atraumática. Además, el catéter balón 100
puede comprender marcadores radiopacos. El cuerpo de catéter 102 puede tener por
ejemplo una configuración de lumen simple proximal y lumen coaxial distal (no mostrado).
25 Por ejemplo, el lumen simple puede estar constituido por un hipotubo (no mostrado) que
permite el paso de líquido de inflación desde la entrada 110 al balón 112, mientras que el
lumen coaxial puede comprender un lumen interno de paso de guía de alambre y un lumen
externo de inflación en conexión directa con el hipotubo.

[0020] Este catéter balón se puede usar como catéter balón liberador de fármaco
30 aplicando al balón un recubrimiento que contiene el fármaco a liberar. El recubrimiento del
balón según la presente invención es de una composición que comprende paclitaxel y un
excipiente seleccionado del grupo que comprende un triglicérido según la fórmula 1, un

compuesto según la fórmula 2 o una mezcla de los mismos. En algunos aspectos de esta invención, el recubrimiento del balón consiste en paclitaxel y un excipiente seleccionado del grupo que comprende un triglicérido según la fórmula 1, un compuesto según la fórmula 2 o una mezcla de los mismos.

5

[0021] La combinación de paclitaxel con un triglicérido según la fórmula 1, un compuesto según la fórmula 2 o una mezcla de los mismos proporciona un catéter balón con buenas propiedades tanto en la etapa de navegación como en la etapa de transferencia, tal y como se mencionó anteriormente. Además, el recubrimiento muestra una alta seguridad para el paciente porque los excipientes de acuerdo con la invención son considerados no tóxicos e ino-
10 cuos para el ser humano. Los excipientes de acuerdo con la invención mejoran la integridad y la homogeneidad del recubrimiento y reducen e incluso eliminan la presencia de microporos en el recubrimiento, con el resultado de que se pierde menos paclitaxel durante la navegación del catéter balón a la lesión a tratar. Además, tienen el sorprendente efecto de
15 que mejoran a la vez la transferencia y la absorción del paclitaxel en el tejido a tratar. Se ha observado que durante la expansión del balón se aumenta la exposición y se acelera la liberación del paclitaxel y su transferencia al tejido a tratar, lo cual permite alcanzar los niveles terapéuticos necesarios del paclitaxel. El tejido a tratar puede ser cualquier pared de vaso sanguíneo en la que exista una lesión, como por ejemplo una pared arterial.

20

[0022] En particular, se cree que las cadenas de hidrocarburo de los excipientes crean un entorno lo suficientemente lipofílico para que el paclitaxel, que debido a su estructura molecular también es lipofílico, se encuentra como disuelto en el excipiente. Además, debido a esta composición, el recubrimiento es lipofílico también, de manera que se pueden evitar
25 desprendimientos del mismo en el torrente sanguíneo u otros entornos hidrofílicos. Por lo tanto, el torrente sanguíneo que entra en contacto con el recubrimiento durante la navegación no puede ni disolver ni extraer el paclitaxel y, por consiguiente, las pérdidas del mismo son mínimas. Al mismo tiempo, el carácter lipofílico de los excipientes de acuerdo con la invención les permite interactuar mejor con el tejido a tratar durante la transferencia y
30 facilitar así la absorción del paclitaxel. Por lo tanto, los excipientes de acuerdo con la invención presentan un efecto sinérgico que permite obtener un mayor efecto del paclitaxel en el tratamiento.

[0023] La relación entre el fármaco y el excipiente es importante para controlar las
35 propiedades del recubrimiento. En la presente invención, se utiliza una relación de fármaco/excipiente en peso que puede variar de 60/40 a 90/10. Preferiblemente, la relación

de fármaco/excipiente en peso varía de 70/30 a 90/10, más preferiblemente de 70/30 a 85/15 y aún más preferiblemente de 75/25 a 85/15. Si la relación de fármaco/excipiente en peso del recubrimiento está comprendida entre estos rangos, se obtiene un buen balance de propiedades de integridad y pérdidas del fármaco. Sin embargo, un excelente balance entre una mínima pérdida del fármaco durante la navegación y una alta transferencia del fármaco al tejido a tratar se consigue con una relación de fármaco/excipiente en peso de 83/17 a 78/22, preferiblemente con una relación de fármaco/excipiente en peso de aproximadamente 80/20. Al contrario, si se usa una relación de fármaco/excipiente en peso de más de 90/10, aumenta el riesgo de pérdida del fármaco durante la navegación, ya que la cantidad del excipiente no es suficiente para poder garantizar las propiedades de integridad y pérdidas en la navegación. Por otro lado, si se usa una relación de fármaco/excipiente en peso de menos de 60/40, se puede dificultar o incluso bloquear la transferencia del fármaco al tejido a tratar. Además, se necesitaría un recubrimiento de gran espesor para poder aplicar la dosis de paclitaxel necesaria (como se explica a continuación), lo cual aumentaría mucho el perfil del catéter balón impidiéndole el acceso a los vasos sanguíneos más estrechos.

[0024] El paclitaxel utilizado en el recubrimiento está incluido en una cantidad que permite obtener una alta eficacia en el tratamiento. Normalmente, la cantidad se expresa como dosis por área del balón expandido. El recubrimiento de la presente invención puede comprender una dosis de paclitaxel de 1,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ hasta 5,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Preferiblemente, la dosis varía entre 2,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ a 4,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ y más preferiblemente de 2,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ a 3,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. En particular, la dosis puede ser de 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4 ó 3,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ o un rango de cualquier combinación de ellas. Con estas dosis se obtiene una alta eficacia en el tratamiento y se reduce significativamente una posible restenosis en la lesión a tratar.

[0025] Aparte de la dosis del paclitaxel, también es importante de qué forma está presente el paclitaxel en la composición y, por consiguiente, en el recubrimiento. El paclitaxel puede existir tanto en forma amorfa como en forma cristalina. La forma cristalina a su vez puede ser anhidro o hidrato. Por lo general, la forma del paclitaxel en el recubrimiento se controla mediante el disolvente usado en la preparación de la formulación para el recubrimiento. También es posible controlar la forma del paclitaxel mediante la tecnología de aplicación del recubrimiento. Esto se describirá más en detalle en relación con el procedimiento que describe cómo se recubre un catéter balón según la presente invención.

[0026] Las dos formas del paclitaxel tienen diferentes propiedades y el resultado del tratamiento depende en gran medida de en qué forma se está utilizando. Por ejemplo, la

forma amorfa permite obtener un recubrimiento altamente uniforme, teniendo un aspecto de film que protege el recubrimiento de pérdidas en la etapa de navegación y una buena transferencia del fármaco a la pared arterial. Sin embargo, la retención del fármaco en el tejido con el tiempo es corta y su efecto disminuye rápidamente. Esto se debe a que la forma amorfa se difunde rápidamente en los vasos sanguíneos y se disuelve también rápidamente en la sangre y, por lo tanto, desaparece del tejido a tratar en poco tiempo. Normalmente, a las 24 horas después de la administración sólo queda aproximadamente un 1% del fármaco. Al contrario, el paclitaxel en forma cristalina produce un recubrimiento con menos adhesión que el paclitaxel amorfo, lo cual puede provocar más pérdidas durante la etapa de navegación. Por lo tanto, se recomienda utilizar paclitaxel cristalino con un tamaño de cristal pequeño porque así se puede minimizar el riesgo de pérdidas. Preferiblemente, el tamaño de cristal es del rango de nanómetros. No obstante, el paclitaxel cristalino tiene una alta capacidad de transferencia del fármaco al tejido a tratar y demuestra una excelente retención del fármaco en el tejido a tratar con el tiempo, de manera que se obtiene un efecto terapéutico que puede durar hasta 28 días después de la administración del fármaco. Esto se debe a la cristalinidad y su carácter lipofílico, ya que así se solubiliza sólo poco a poco permitiendo una dosificación sostenida en el tiempo. Por lo tanto, el paclitaxel cristalino demuestra una alta efectividad biológica. Por consiguiente, en la presente invención se utiliza preferiblemente paclitaxel en forma cristalina, que puede ser anhidro, hidrato o una mezcla de ambas, dado que la inflamación en la lesión a tratar puede durar unos días y una dosificación sostenida de efecto más duradero permite obtener mejores resultados en el tratamiento con una restenosis menos probable.

[0027] Las FIGs. 2a y 2b son imágenes SEM a diferente resolución que muestran un recubrimiento de acuerdo con la invención que comprende paclitaxel en forma cristalina. Estas imágenes se tomaron con un Microscopio Electrónico de Barrido (SEM) XL 30, FEI. Se puede observar un recubrimiento uniforme en el cual el paclitaxel cristalino está cubierto por el excipiente. De esta manera, el paclitaxel está protegido durante la aplicación del catéter balón recubierto en el cuerpo de un paciente. En el caso de las FIGs. 2a y 2b, el excipiente es un compuesto según la fórmula 1.

[0028] En algunos aspectos de esta invención se puede utilizar también una mezcla de paclitaxel en forma cristalina y en forma amorfa. Una combinación de las dos formas del paclitaxel tiene el sorprendente efecto de que los resultados obtenidos en el tratamiento son mejores en comparación con recubrimientos que contienen solamente una única forma de paclitaxel. Se cree que esto se debe a la combinación de una parte en forma amorfa y otra

parte en forma cristalina, porque presenta un efecto sinérgico por el efecto inmediato del paclitaxel amorfo y por el efecto duradero del paclitaxel cristalino. Además, la forma amorfa ayuda a mejorar la adhesión del recubrimiento al balón minimizando aún más las pérdidas del fármaco durante la etapa de navegación. No obstante, es necesario que la parte del paclitaxel cristalino sea por lo menos el 50% en peso para obtener un efecto duradero del paclitaxel. Menos del 50% en peso del paclitaxel cristalino puede causar un efecto duradero reducido y menos efectivo, de modo que puede aumentar el riesgo de una restenosis. Preferiblemente, la relación de paclitaxel amorfo/cristalino en peso es de 10/90 a 50/50, más preferiblemente de 10/90 a 40/60 y aún más preferiblemente de 10/90 a 30/70.

10

[0029] En la presente invención se utiliza una combinación de paclitaxel y excipiente, porque un recubrimiento que sólo consistiera en paclitaxel tendría grandes pérdidas durante la navegación y una transferencia reducida al tejido a tratar. Los excipientes en el recubrimiento según la presente invención se seleccionan del grupo que comprende un triglicérido según la fórmula 1, un compuesto según la fórmula 2 o una mezcla de los mismos. En unos aspectos de la invención se utiliza un triglicérido según la fórmula 1 como excipiente. En otros aspectos de la invención se utiliza un compuesto de la fórmula 2 como excipiente. Y en aún otros aspectos de la invención se utiliza una combinación de un triglicérido según la fórmula 1 con un compuesto según la fórmula 2 como excipiente. Estos excipientes ofrecen una excelente interacción con el paclitaxel debido a su carácter lipofílico, dando como resultado un recubrimiento homogéneo y con excelente integridad sin riesgo de que ocurran deslaminaciones del recubrimiento durante la navegación o de que se formen microporos en el recubrimiento.

15

20

25

30

[0030] Con estos excipientes, se observa el siguiente efecto en particular con el compuesto según la fórmula 2. Al entrar el catéter balón en contacto con el torrente sanguíneo se produce una ligera solubilización del recubrimiento o efecto humectante, que puede llevar a un aspecto de gel. En la presente memoria se pueden usar también los términos "efecto gel" o "recubrimiento de tipo gel" para ello. El recubrimiento de tipo gel minimiza e incluso puede eliminar la posibilidad de desprendimiento de partículas y mejora la transferencia del fármaco a través del tejido. Se cree que el excipiente según la invención es el que fomenta la formación del efecto gel reduciendo pérdidas en navegación y potenciando la transferencia al tejido. Con el compuesto según la fórmula 2, el efecto gel es mayor debido a su carácter anfifílico.

35

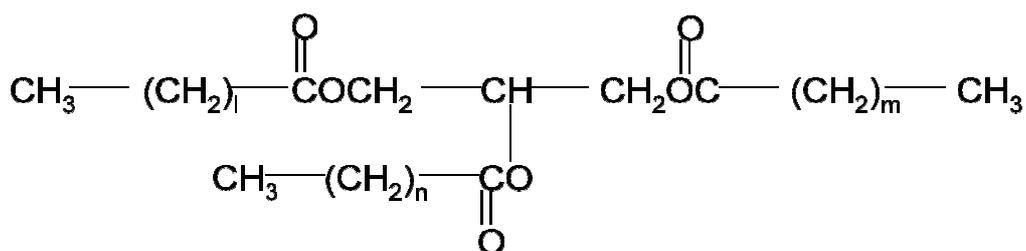
[0031] Preferiblemente, estos excipientes son líquidos a temperatura ambiente, es decir a una temperatura de entre 20 a 25 °C, lo cual mejora aún más la homogeneidad, la integridad y la resistencia a la manipulación del recubrimiento.

5 [0032] Para obtener un buen comportamiento en cuanto a las pérdidas en la navegación se pueden utilizar también excipientes de acuerdo con la invención que son sólidos a temperatura ambiente. Sin embargo, estos excipientes sólidos tienen la desventaja de que los recubrimientos resultan secos, muestran poca resistencia a la manipulación y requieren mucha precaución a la hora de manejar el catéter balón.

10

[0033] Un excipiente lipofílico que se puede utilizar de acuerdo con la invención es un triglicérido según la fórmula 1:

(Fórmula 1)



15

en el que l, m y n son independientemente un número entero de 4 a 12. Preferiblemente, l, m y n son independientemente un número entero de 6 a 10, aún más preferiblemente de 6 a 8. En un aspecto de la presente invención, l, m y n pueden ser el mismo número entero, de manera que los tres grupos del ácido carbónico sean iguales. En otro aspecto de la presente

20 invención, l y m pueden ser el mismo número entero, mientras que n es un número diferente, de manera que se trata de un triglicérido mixto de dos ácidos carbónicos diferentes. Y en otro aspecto de la presente invención, l, m y n son cada uno un número entero diferente, de manera que se trata de un triglicérido mixto de tres ácidos carbónicos diferentes.

25

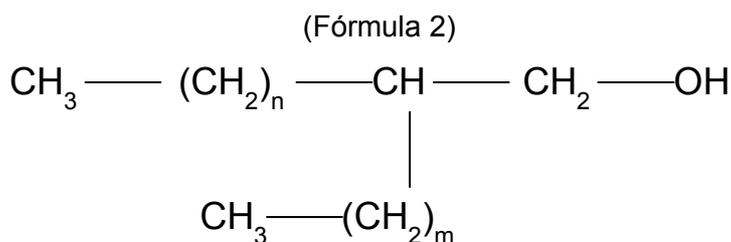
[0034] Preferiblemente, el triglicérido según la fórmula 1 es un triglicérido en que al menos uno de l, m ó n es 6, aún más preferiblemente dos de l, m ó n son 6, y aún más preferiblemente l = m = n = 6. Es decir, al menos uno de los tres grupos de ácido carbónico es ácido caprílico, preferiblemente dos de los tres grupos de ácido carbónico son ácido caprílico, y aún más preferiblemente todos los tres grupos de ácido carbónico son ácido caprílico. Estos triglicéridos dan un excelente balance de propiedades al recubrimiento, en

30 cuanto a una reducida pérdida del fármaco durante la navegación y una excelente

transferencia del mismo al tejido a tratar. Preferiblemente se usa el triglicérido de ácido caprílico.

[0035] En otro aspecto de la presente invención, el recubrimiento puede comprender dos o más triglicéridos diferentes según la fórmula 1. Esto puede permitir el ajuste de algunas propiedades del recubrimiento. Sin embargo, al menos uno de estos triglicéridos tiene un alto contenido en ácido caprílico, preferiblemente es un triglicérido de ácido caprílico, de manera que más del 50% en peso de los grupos de ácido carbónico de los triglicéridos en total es ácido caprílico.

[0036] Otro excipiente lipofílico que se puede utilizar de acuerdo con la invención es un compuesto según la fórmula 2:



en el que n es un número entero de 5 a 11 y m es un número entero de 5 a 9. En algunos aspectos de esta invención, el compuesto según la fórmula 2 es un compuesto en el que n varía de 7 a 11, preferiblemente de 9 a 11. En otros aspectos de la invención, el compuesto según la fórmula 2 es un compuesto en el que m varía de 5 a 9, preferiblemente de 7 a 9. En algunos aspectos preferibles de esta invención n es 9, mientras que m varía de 5 a 9, preferiblemente de 7 a 9. En otros aspectos preferibles de esta invención m es 7, mientras que n varía de 5 a 11, preferiblemente de 7 a 11, más preferiblemente de 7 a 9. Preferiblemente se utilizan aquellos compuestos según la fórmula 2 que son líquidos a temperatura ambiente. En el aspecto más preferible de esta invención, se trata de un compuesto de la fórmula 2 que se llama 2-octildodecanol en el que n es 9 y m es 7. Con este compuesto se obtiene un recubrimiento con un excelente balance de propiedades para la navegación y la transferencia del fármaco.

[0037] En algunos aspectos de esta invención, el recubrimiento comprende una combinación de un triglicérido según la fórmula 1 y un compuesto según la fórmula 2. La relación en peso de triglicérido según la fórmula 1 y el compuesto según la fórmula 2 varía de 1/99 a 99/1, preferiblemente de 10/90 a 90/10, aún más preferiblemente de 20/80 a

80/20. Preferiblemente, la combinación es una mezcla del triglicérido de ácido caprílico y 2-octildodecanol. La combinación de estos dos excipientes permite modular mejor las propiedades del recubrimiento y el efecto gel en la etapa de navegación.

5 [0038] El balón liberador de paclitaxel de acuerdo con la presente invención se fabrica mediante el procedimiento que se describe a continuación. El procedimiento comprende las etapas de proporcionar un catéter balón y recubrir parcial o completamente la superficie exterior del balón con una composición que comprende paclitaxel y un excipiente seleccionado del grupo que comprende un triglicérido según la fórmula 1, un compuesto
10 según la fórmula 2 o una mezcla de los mismos. En un aspecto de la invención, la etapa de recubrir el balón se lleva a cabo con una composición que consiste en paclitaxel y un excipiente seleccionado del grupo que comprende un triglicérido según la fórmula 1, un compuesto según la fórmula 2 o una mezcla de los mismos.

15 [0039] La etapa de proporcionar el balón comprende proporcionar un catéter balón en el que el balón se encuentra en estado plegado o bien en estado inflado. La etapa de recubrir el balón se lleva entonces a cabo o bien con el balón en estado plegado o bien en estado inflado. No obstante, la dosis de paclitaxel en el recubrimiento será la misma independientemente de si el balón se recubrió en estado plegado o inflado.

20 [0040] La etapa de recubrir el balón se puede llevar a cabo utilizando una aplicación por inmersión, por micropipeta o por spray. Es decir, el balón se puede recubrir sumergiéndolo en una formulación que comprende la composición a recubrir, aplicándole esta formulación mediante una micropipeta o pulverizando esta formulación sobre el mismo. A efectos de
25 esta invención, el término “espray” puede significar también “pulverización”.

[0041] Preferiblemente se utiliza la aplicación por spray. Esta aplicación tiene la ventaja de que se obtiene un recubrimiento con excelente adhesión al balón, durabilidad y propiedades mecánicas. Por lo tanto, se reducen las pérdidas del recubrimiento durante la
30 manipulación y la navegación. Además, la técnica del spray permite obtener un recubrimiento en el que el fármaco está distribuido homogéneamente en el recubrimiento, de manera que en toda la longitud del balón recubierto se encuentra la misma dosis. Esto hace que no resulten pequeños focos de restenosis en la lesión a tratar justamente porque a lo largo de toda el área a tratar se transfiere paclitaxel en una dosis suficiente. Además, la
35 técnica por spray permite una alta repetibilidad en la dosis del fármaco. Se ha observado

también que el recubrimiento aplicado por espray proporciona buenas propiedades biológicas, como una absorción muy rápida en al menos 30 segundos.

[0042] El recubrimiento obtenido por espray es uniforme, homogéneo y muy resistente debido a la buena adhesión de la composición del recubrimiento al material del balón. La buena adhesión también hace que se observe solamente una ligera solubilización del recubrimiento durante la navegación, el llamado efecto gel, es decir las pérdidas durante la navegación son mínimas, y se obtiene una excelente transferencia del fármaco a la pared arterial.

10

[0043] Con la técnica del espray se puede incluso controlar la estructura del recubrimiento. Se puede obtener un recubrimiento monocapa o bien un recubrimiento multicapa. Una monocapa se obtiene utilizando una formulación con una concentración alta en paclitaxel para obtener la dosis deseada. Entonces se efectúa una única pasada pulverizando la formulación sobre el balón. Sin embargo, una multicapa se obtiene utilizando una formulación con una concentración de paclitaxel más baja y pulverizando la formulación en varias pasadas sobre el balón hasta conseguir la dosis deseada, que puede variar entre 1,5 a 5,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ tal y como se describió anteriormente.

15

[0044] La ventaja de un recubrimiento multicapa frente a un recubrimiento monocapa es la integridad del recubrimiento en vista a la manipulación y la navegación. Además, la adhesión del recubrimiento al balón es mejor en el caso de un recubrimiento multicapa, lo cual reduce deslaminaciones durante la manipulación y evita la formación de microporos en el recubrimiento. Por lo tanto, el recubrimiento multicapa tendrá menos pérdidas durante la navegación que el recubrimiento monocapa.

25

[0045] La formulación para recubrir el balón comprende la composición que comprende paclitaxel y un excipiente seleccionado del grupo que comprende un triglicérido según la fórmula 1, un compuesto según la fórmula 2 o una mezcla de los mismos. Para ello, se disuelven el fármaco y el excipiente en un disolvente o en una mezcla de disolventes a una concentración de entre el 1 al 10 % no volátiles, preferiblemente entre el 2 al 8 % no volátiles, más preferiblemente entre el 3 al 6 % no volátiles, aún más preferiblemente entre el 4 al 5 % no volátiles. En particular, la concentración puede ser de 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 ó 5,0 % no volátiles o un rango de cualquier combinación de ellas. Esta formulación líquida se aplica luego al balón pulverizándola sobre el mismo y el balón se seca posteriormente.

30

35

[0046] El disolvente para preparar la formulación tiene un papel importante para el paclitaxel. En función de qué disolvente se utiliza se obtiene paclitaxel en forma amorfa o bien en forma cristalina. El paclitaxel amorfo se obtiene con disolventes orgánicos apolares en ausencia de agua. Ejemplos de disolventes orgánicos apolares comprenden tetrahidrofurano, acetona, cloroformo o diclorometano. El paclitaxel cristalino en su forma anhidro se obtiene con disolventes orgánicos polares en ausencia de agua, es decir con disolventes orgánicos polares secos. Ejemplos de disolventes orgánicos polares comprenden metanol, etanol o isopropanol. El paclitaxel cristalino en su forma hidrato se obtiene con disolventes orgánicos que son miscibles con agua y que contienen agua. La relación en volumen de disolvente orgánico/agua puede variar entre 99/1 a 80/20, preferiblemente de 98/2 a 85/15, aún más preferiblemente de 97/3 a 90/10. Ejemplos específicos son etanol al 96% en peso, tetrahidrofurano/agua en una relación de 9/1 en volumen o acetona/agua en una relación de 9/1 en volumen. Preferiblemente, se utiliza etanol como disolvente para la formulación que puede ser etanol seco o bien etanol al 96% en peso.

[0047] De una misma formulación se puede obtener incluso un recubrimiento que comprende paclitaxel en forma cristalina y en forma amorfa. Para ello se utiliza un disolvente orgánico capaz de proporcionar paclitaxel cristalino como uno de los descritos anteriormente y en función de las condiciones de secado utilizadas se puede promover la obtención de paclitaxel en estado cristalino o amorfo. Por ejemplo, un secado rápido resulta habitualmente en más paclitaxel amorfo que cristalino.

[0048] Una vez recubierto el balón, se deja secar hasta que todo el disolvente utilizado para preparar la formulación haya sido eliminado. Entonces se lleva a cabo una etapa de esterilización, se empaqueta el catéter balón y se almacena hasta que se necesita para un paciente.

[0049] El catéter balón recubierto de acuerdo con la presente invención con una composición que comprende paclitaxel y un excipiente seleccionado del grupo que comprende un triglicérido según la fórmula 1, un compuesto según la fórmula 2 o una mezcla de los mismos se puede utilizar en tratamientos y para la prevención de la restenosis mediante la administración del fármaco antiproliferativo paclitaxel. El catéter balón se puede utilizar tanto en la angioplastia coronaria como en la angioplastia periférica. El catéter balón se introduce en estado plegado en un paciente que necesita un tratamiento correspondiente,

se hace navegar el balón hasta la lesión a tratar y luego se dilata el balón hasta llegar al diámetro del vaso sanguíneo a tratar. La dilatación del balón puede durar unos 30 a 60 segundos en el caso de la angioplastia coronaria y unos minutos en la angioplastia periférica, tiempo en el cual se efectúa la transferencia del fármaco desde el recubrimiento al tejido a tratar. Después de la administración del fármaco, el balón se desinfla completamente y se retira del paciente.

[0050] El catéter balón según la invención tiene pocas pérdidas del fármaco durante la navegación debido a las excelentes propiedades del recubrimiento y su composición, y muestra una excelente transferencia del fármaco al tejido a tratar de manera que los resultados obtenidos en el tratamiento son muy buenos.

[0051] La invención se detallará a título de ejemplo en los siguientes ejemplos experimentales.

[0052] Lo que se ha descrito comprende varias realizaciones a modo de ejemplo. Como no es posible ni viable describir todas las variaciones de combinaciones y permutaciones del concepto inventivo que darían lugar a un número elevado de realizaciones y de párrafos redundantes, se entiende que el experto medio en la materia derivaría estas distintas permutaciones y combinaciones posibles de las distintas realizaciones y aspectos descritos después de una lectura directa y objetiva de esta divulgación. Por lo tanto, se han descrito las realizaciones y aspectos principales, entendiendo que comprenden las demás combinaciones, variaciones y modificaciones, siempre y cuando se vean comprendidas dentro del ámbito de protección definido por las reivindicaciones. El experto medio en la materia entendería que la descripción de las realizaciones presentada no limita la invención, ni tampoco lo hacen los dibujos.

Ejemplos

Preparación de una formulación 1 con el excipiente tricaprilin

[0053] La formulación 1 se preparó disolviendo 80 mg de paclitaxel y 20 mg de tricaprilin en 2,75 ml de THF/H₂O 9:1.

Preparación de una formulación 2 con el excipiente 2-octildodecanol

[0054] La formulación 2 se preparó disolviendo 80 mg de paclitaxel y 20 mg de 2-octildodecanol en 2,75 ml de THF/H₂O 9:1.

Proceso de recubrir un catéter balón

[0055] 9 Catéteres balón PTCA (PCTA: “Percutaneous transluminal coronary angioplasty”) (3.0 mm de diámetro y 20 mm de longitud, Xperience fabricado por LVD Biotech) se hincharon entre 1-3 atm. Los balones inflados se recubrieron con la formulación 1 mediante una técnica de spray. Se obtuvo la cantidad esperada de fármaco sobre el balón (3 µg/mm²). Después de plegar los balones, estos se esterilizaron para el ensayo en animales.

[0056] 9 Catéteres balón PTCA (3.0 mm de diámetro y 20 mm de longitud, Xperience fabricado por LVD Biotech) se hincharon entre 1-3 atm. Los balones inflados se recubrieron con la formulación 2 mediante una técnica de spray. Se obtuvo la cantidad esperada de fármaco sobre el balón (3 µg/mm²). Después de plegar los balones, estos se esterilizaron para el ensayo en animales.

[0057] 9 Catéteres balón PTCA (3.0 mm de diámetro y 20 mm de longitud, Xperience fabricado por LVD Biotech) se plegaron con tres alas bajo vacío. Los balones plegados fueron recubiertos mediante spray con la formulación 1. Se obtuvo la cantidad esperada de fármaco sobre el balón (3 µg/mm²). Finalmente, los catéteres balón recubiertos se esterilizaron para el ensayo en animales.

Aplicación del catéter balón en el modelo animal

[0058] Para la realización del estudio experimental, en la aplicación de un catéter balón se emplearon 14 cerdos domésticos y 42 catéteres balón PTCA (3.0 mm de diámetro y 20 mm de longitud) cuya aleatorización fue la siguiente:

- 18 Catéteres balón PTCA recubiertos con la formulación 1 (Xperience, fabricado por LVD Biotech)
- 9 Catéteres balón PTCA recubiertos con la formulación 2 (Xperience, fabricado por LVD Biotech)
- 7 Catéteres balón PTCA control recubiertos con una mezcla de paclitaxel e Iopromida (Sequent Please, fabricado por B.Braun)
- 8 Catéteres balón PTCA control no recubiertos (Xperience, fabricado por LVD Biotech)

[0059] Con el objetivo de implantar los dispositivos con una relación de tamaños stent:arteria de 1.1 – 1.2, se localizó el mejor segmento en cada una de las tres arterias coronarias (LAD, LCX y RCA). La presión de hinchado se ajustó para alcanzar la sobredimensión deseada. Tras el implante de los stents (Architect, stent de CoCr fabricado

por LVD Biotech), se llevó a cabo la postdilatación con los distintos balones del mismo calibre que el stent implantado. La liberación del fármaco en el segmento objetivo se llevó a cabo durante 60 segundos.

5 [0060] Análisis angiográfico: al finalizar el procedimiento descrito en cada arteria, se llevó a cabo una nueva coronariografía tras la administración intracoronaria de nitroglicerina para determinar el diámetro luminal mínimo del stent. A los 28 días, se realizó coronariografía de control para la determinación del diámetro luminal mínimo al seguimiento. Se calculan los parámetros de restenosis angiográficos:

10 [0061] Pérdida tardía (late loss) = diámetro luminal mínimo inicial – diámetro luminal mínimo seguimiento

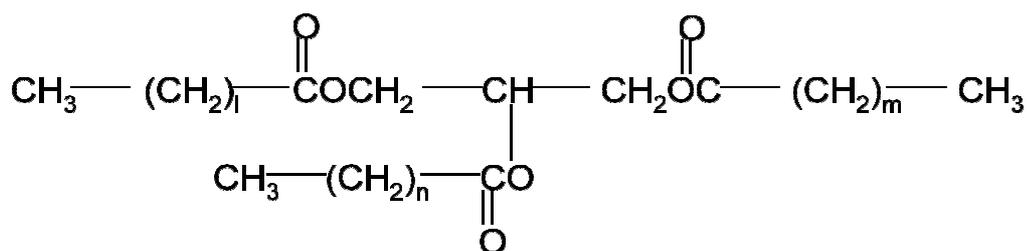
[0062] Porcentaje de estenosis por angiografía = $[1 - (\text{diámetro luminal mínimo seguimiento} / \text{diámetro de referencia})] \times 100$.

	Tricaprilin	2- Octildodecanol	Sequent Please	Control
Pérdida tardía (mm)	0.61	0.81	1.12	1.41
Estenosis Angiográfica (%)	12.58	15.50	17.11	31.56

REIVINDICACIONES

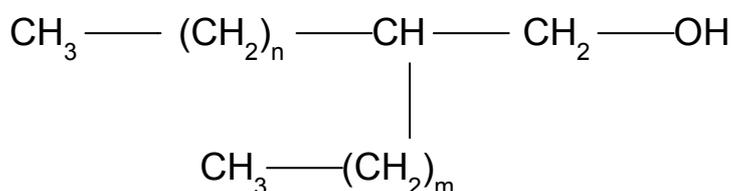
1. Una composición que comprende paclitaxel y un excipiente seleccionado del grupo que comprende al menos un triglicérido según la fórmula 1, al menos un compuesto según la fórmula 2 o una mezcla de los mismos, en la que el compuesto de la fórmula 1 es el siguiente:

(Fórmula 1)



- 10 en el que l, m y n son independientemente un número entero de 4 a 12; y en el que el compuesto de la fórmula 2 es el siguiente:

(Fórmula 2)



- 15 en el que n es un número entero de 5 a 11 y m es un número entero de 5 a 7.

2. La composición según la reivindicación 1, en la que la relación de paclitaxel/excipiente en peso varía de 60/40 a 90/10.
- 20
3. La composición según la reivindicación 2, en la que el paclitaxel está presente en forma amorfa y/o cristalina.
4. La composición según la reivindicación 3, en la que el paclitaxel está presente en forma amorfa y cristalina siendo la relación en peso de amorfo/cristalino de 10/90 a 50/50.
- 25
5. La composición según la reivindicación 2, en la que el excipiente es un líquido a una temperatura de entre 20 y 25 °C.

6. La composición según la reivindicación 2, en la que el compuesto según la fórmula 1 es un triglicérido mixto de tres ácidos carbónicos diferentes, de dos ácidos carbónicos diferentes o un triglicérido donde $l = m = n$.
- 5
7. La composición según la reivindicación 6, en la que el triglicérido según la fórmula 1 es triglicérido de ácido caprílico con $l = m = n = 6$.
8. La composición según la reivindicación 2, en la que el compuesto según la fórmula 2 es un compuesto donde $n = 9$ y $m = 5$ a 9 .
- 10
9. La composición según la reivindicación 2, en la que el compuesto según la fórmula 2 es un compuesto donde $n = 5$ a 11 y $m = 7$.
10. La composición según la reivindicación 2, en la que el compuesto según la fórmula 2 es 2-octildodecanol.
- 15
11. La composición según la reivindicación 2 que comprende paclitaxel, un triglicérido según la fórmula 1 y un compuesto según la fórmula 2 en el que la relación en peso de triglicérido según la fórmula 1 / compuesto según la fórmula 2 es de $1/99$ a $99/1$.
- 20
12. Catéter balón liberador de paclitaxel cuyo balón está parcial o completamente recubierto, caracterizado por que el recubrimiento comprende la composición según la reivindicación 1.
- 25
13. Catéter balón liberador de paclitaxel según la reivindicación 12, en el que la dosis de paclitaxel en el recubrimiento varía de $1,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ a $5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$.
- 30
14. Procedimiento para fabricar un catéter balón liberador de paclitaxel que comprende las etapas de:
proporcionar un catéter balón; y
recubrir parcial o completamente el balón del catéter balón con una composición según la reivindicación 1.
- 35
15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que recubrir el balón comprende las etapas de:

proporcionar una formulación de la composición según la reivindicación 1 en un disolvente;

pulverizar la formulación al menos una vez sobre el balón para recubrir parcial o completamente su superficie exterior; y

5 secar el recubrimiento.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que la formulación tiene una concentración de entre el 1 al 10 % no volátiles.

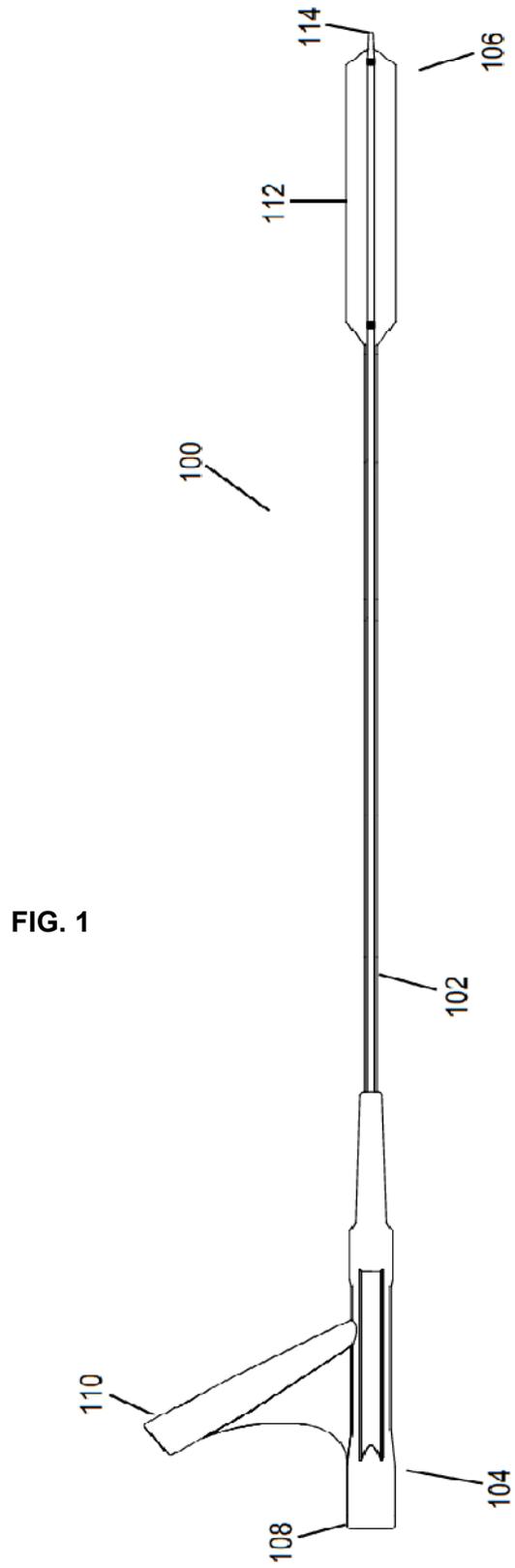
10 17. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el disolvente es un disolvente orgánico polar o un disolvente orgánico miscible con agua que contiene agua en una relación en volumen de disolvente/agua de entre 99/1 a 80/20.

15 18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que el disolvente se selecciona del grupo que comprende etanol seco, metanol seco, isopropanol seco, etanol/agua 96/4 (p/p), THF/agua 9/1 (v/v) o acetona/agua 9/1 (v/v).

20 19. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que se pulveriza la formulación al menos dos, al menos tres o más de tres veces sobre el balón para obtener un recubrimiento multicapa.

20. Uso de la composición según la reivindicación 1 para preparar un dispositivo destinado al tratamiento de la angioplastia coronaria o periférica.

25



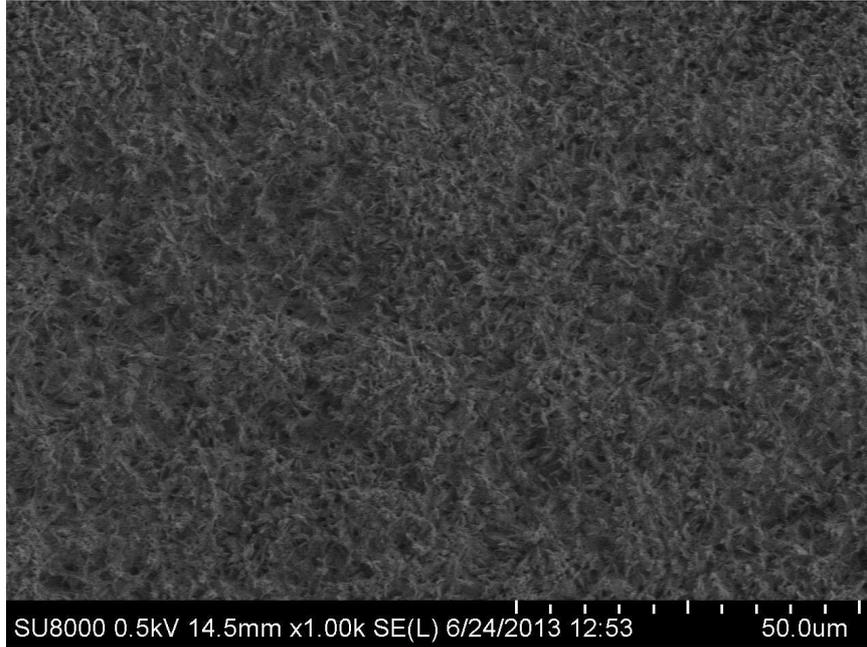


FIG. 2A

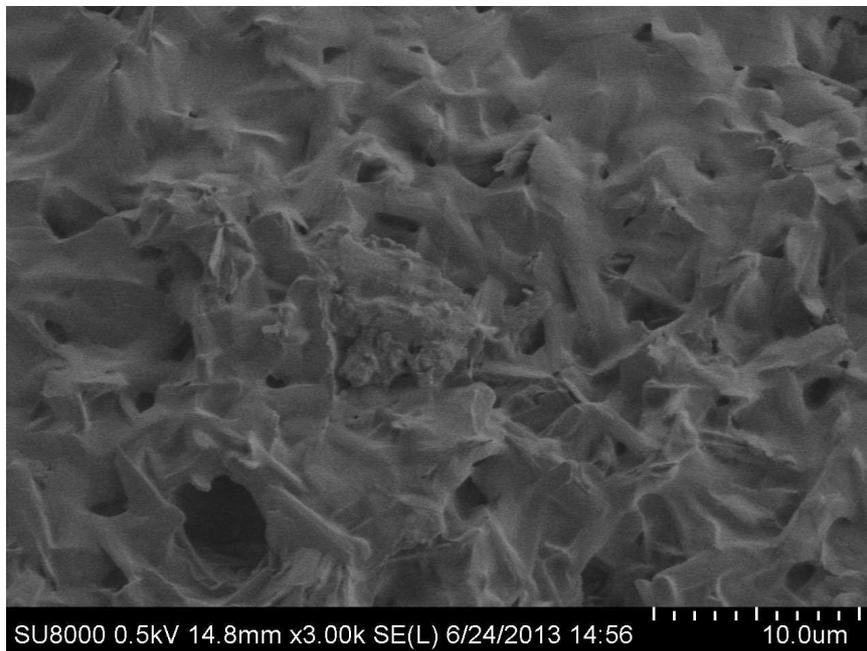


FIG. 2B



- ②① N.º solicitud: 201431178
②② Fecha de presentación de la solicitud: 01.08.2014
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2010029105 A2 (ZISCOAT N.V.) 18.03.2010, página 5, línea 29 – página 6, línea 20; página 10, líneas 3-10; página 14, líneas 25-27; reivindicaciones 1-14; figura 3.	1-7,12-19
X	WO 2004009075 A1 (KOREA INST. SCI. TECHN.) 29.01.2004, página 5, línea 24 – página 7, línea 5, página 8, líneas 12-17; ejemplos 1,2.	1
X	US 6348491 B1 (I-M. CHU et al.) 19.02.2002, columna 2, líneas 26-59; reivindicaciones 1-6,10-12.	1
X	S-Y. PYO et al., "Preparation and dissolution profiles of the amorphous, dihydrated crystalline and anhydrous crystalline forms of Paclitaxel", Drying Technology, 2007, vol. 25, nº 10, páginas 1759-1767.	1-4

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
18.11.2014

Examinador
E. Dávila Muro

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C55/22 (2006.01)
C07C31/125 (2006.01)
C08F18/16 (2006.01)
A61L29/08 (2006.01)
A61L29/16 (2006.01)
A61K31/337 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61L, C08L, C07C, C08F, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, NLP, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.11.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2-20	SI
	Reivindicaciones 1	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 8-11,20	SI
	Reivindicaciones 1-7,12-19	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2010029105 A2 (ZISCOAT N.V.)	18.03.2010
D02	WO 2004009075 A1 (KOREA INST. SCI. TECHN.)	29.01.2004
D03	US 6348491 B1 (I-M. CHU et al.)	19.02.2002
D04	S-Y. PYO et al., Drying Technology, 2007, vol. 25, nº 10, pp. 1759-1767.	2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es una composición que comprende paclitaxel y un excipiente seleccionado entre al menos un triglicérido de ácido graso de fórmula 1, al menos un alcohol de cadena larga de fórmula 2, o una mezcla de los mismos. La invención también se refiere a un catéter balón liberador de paclitaxel parcial o totalmente recubierto con dicha composición y al procedimiento para fabricar dicho catéter, así como el uso de la composición para preparar un dispositivo para el tratamiento de angioplastia coronaria o periférica.

El documento D01 divulga composiciones de uso terapéutico que comprenden mezclas de triglicéridos de ácidos grasos saturados C4-C26 entre los que se menciona ácido caprílico y compuestos biológicamente activos entre los que se menciona paclitaxel. Aunque no se dan datos experimentales concretos, en la Figura 2 se divulgan composiciones de paclitaxel con mezclas de triglicéridos de ácidos grasos saturados (95-100% en peso) y mono-insaturados (0-5% en peso) en distintas proporciones (ver página 5, línea 29 a página 6, línea 20, página 10, líneas 3-10, página 14, línea 27, reivindicaciones 1,3-7, Figura 3). Estas composiciones tienen aplicación como recubrimientos biocompatibles utilizables en dispositivos médicos expandibles como una prótesis intraluminal, un stent, un catéter o un dispositivo de liberación farmacológica local (ver reivindicaciones 8-15).

El documento D2 divulga una composición para solubilizar y administrar paclitaxel que comprende un 4-90% en peso de un monoglicérido, preferentemente monooleína, 0,01-90% de un triglicérido de ácido graso saturado, preferentemente tricaprilin, 0,01-20% de paclitaxel y opcionalmente otros aditivos y emulsionantes hasta un 5% en peso (ver páginas 6-7, Ejemplos 1 y 2). La composición de paclitaxel solubilizado puede ser administrada de varias formas y preferentemente por vía oral.

El documento D03 divulga una emulsión para encapsular y administrar paclitaxel en la que se incluye el paclitaxel con uno o varios triglicéridos de ácidos grasos saturados C6-C18, preferentemente una mezcla de tricaprofina y tricaprilina en proporción 3:1, un emulsionante como fosfatidilcolina, polietilenglicol-fosfatidiletanolamina modificado (PEG-M-DSPE) y un surfactante no iónico (Tween 80) en una solución de glicerol al 2,5%.

El documento D04 se refiere a la preparación de disoluciones de paclitaxel en forma amorfa, cristalina dihidratada y cristalina anhidra en diferentes disolventes como aceites vegetales y triglicéridos de ácidos grasos como tricaprilina y tributilina (ver página 1766, Tabla 2).

Teniendo en cuenta lo divulgado en los documentos D01-D04, el objeto de la invención recogido en la reivindicación 1 no se considera nuevo ni con actividad inventiva según los artículos, 6.1 y 81. LP 11/1986.

El documento D01 se considera el estado de la técnica más próximo a la invención. La diferencia entre lo que divulga D01 y el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 2-7,12-19 radica en la proporción de paclitaxel y triglicéridos en la composición y que en la invención no se hace referencia a composiciones que incluyan mezclas de triglicéridos de ácidos grasos saturados y mono-insaturados. Sin embargo, en D01 se divulga la posibilidad de que el excipiente de la composición esté formado únicamente por triglicéridos de ácidos grasos saturados de cadena larga con un 0% de mono-insaturados (ver composición TR133, página 7 y Figura 2).

El problema técnico que plantea la solicitud radica en proporcionar una composición para el recubrimiento de un catéter balón liberador de fármacos que esté formada por paclitaxel y un excipiente lipófilo. La solución propuesta en la solicitud supone utilizar como excipiente un triglicérido de ácido graso de cadena larga de fórmula 1 y/o un alcohol de cadena larga de fórmula 2.

En el estado de la técnica anterior, y en particular en D01, ya se encuentra divulgado el efecto que tiene utilizar un triglicérido de ácido graso de cadena larga como excipiente para composiciones de paclitaxel con solubilidad mejorada, de forma que se puedan obtener recubrimientos biocompatibles para dispositivos médicos.

Por lo tanto, a la vista de lo divulgado en D01 se considera que el experto en la materia se plantearía, con razonables expectativas de éxito, la incorporación de al menos un triglicérido de ácido graso en las composiciones de paclitaxel para favorecer su solubilidad. Aunque el documento D01 no divulga de forma explícita algunas de las características de la composición de la invención o la forma de recubrir un dispositivo médico con dicha composición, se considera que éstas constituyen condiciones experimentales a las que el experto en la materia llegaría en el ejercicio de una actividad rutinaria, por lo que no puede reconocerse para ellas actividad inventiva.

En consecuencia, el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 2-7 y 12-19 se considera que no implican actividad inventiva y no satisfacen el criterio establecido en el artículo 8.1 LP 11/1986.

Sin embargo, no se han encontrado en el estado de la técnica divulgación ni sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones 8-11 que se refieren a una composición que comprende paclitaxel y un compuesto alcohol de cadena larga de fórmula 2, o hacia la invención recogida en la reivindicación 20 relativa al uso de la composición para preparar un dispositivo para el tratamiento de la angioplastia coronaria o periférica.

Por lo tanto, la invención recogida en las reivindicaciones 8-11,20 de la invención se considera nueva, que implica actividad inventiva y con aplicación industrial (arts. 6.1 y 8.1 LP/1986).