

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 326**

51 Int. Cl.:

A61L 29/06 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61M 25/10 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2010 E 10700525 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2385848**

54 Título: **Dispositivo médico para la elución de fármacos**

30 Prioridad:

09.01.2009 IT MI20090014

12.03.2009 US 159503 P

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

29.06.2015

73 Titular/es:

INVATEC TECHNOLOGY CENTER GMBH

(100.0%)

Hungerbuelstrasse 12A

8500 Frauenfeld, CH

72 Inventor/es:

SPECK, ULRICH;

SCHAFFNER, SILVIO y

RENKE-GLUSZKO, MAGDALENA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 539 326 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

Dispositivo médico para la elución de fármacos

- 5 La presente invención se refiere a un dispositivo médico para eluir fármacos, en particular un globo para catéteres de angioplastia con elución de fármacos para prevenir restenosis del vaso sometido a angioplastia.

Antecedentes de la invención

- 10 El tratamiento de lesiones ateroscleróticas vasculares es una terapia extendida. Tales lesiones se localizan con la mayor frecuencia en partes predeterminadas de los vasos sanguíneos, de los que producen constricciones o también obstrucciones. Las lesiones ateroscleróticas vasculares típicamente se tratan en procedimientos de angioplastia por medio de catéteres provistos con un globo.

- 15 Un catéter provisto en el extremo distal del mismo con un globo se hace avanzar, siguiendo un alambre guía, al orificio de la arteria estrechada. Una vez que el globo se ha dispuesto en el estrechamiento de la arteria, se infla y desinfla repetidamente. La insuflación, con sucesivo desinflamiento, del globo en la arteria reduce el grado de estrechamiento luminal arterial, y restablece un flujo sanguíneo adecuado en el área cardiaca, que padece la estenosis. En algunos casos, es necesario disponer una denominada endoprótesis vascular, que proporciona
20 mantener la arteria patente también después de la retirada del catéter y el globo.

- En ambos casos, el éxito de la intervención no es completo. De hecho, después de unos pocos meses, algunos pacientes desarrollan un nuevo estrechamiento de la pared del vaso en el punto de intervención. Tal estrechamiento, conocido con el nombre de restenosis, no es debido a la formación de nuevas placas ateroscleróticas, sino a un
25 proceso de hiperproliferación celular, particularmente de las células de músculo liso vascular, probablemente debido a la acción dilatante operada por el cuerpo exógeno, endoprótesis vascular o globo.

- Se ha observado que la restenosis se puede tratar recubriendo una endoprótesis vascular con un fármaco que tiene acción antiproliferativa. Entre los fármacos habitualmente empleados para tal fin, paclitaxel (taxol) ha demostrado ser
30 particularmente eficaz. El fármaco se debe liberar durante un espacio de tiempo suficientemente largo, de modo que inhiba el proceso de hiperproliferación celular producido por la presencia constante de la endoprótesis vascular implantada en el vaso. Sin embargo, el fármaco también induce una inhibición del proceso de endotelización de la endoprótesis vascular, que es crucial para evitar la formación de trombos. Por esta razón, el uso de una endoprótesis vascular con elución de fármaco ("endoprótesis vascular que eluye fármacos") tiene algunas
35 desventajas.

- Más recientemente, se han propuesto catéteres globo recubiertos con fármacos antiproliferativos. Sin embargo, en casi todos los casos, se han descrito formas de liberación lenta del fármaco en el sitio de intervención después de
40 que el fármaco se haya transferido desde el globo a la pared del vaso.

- Sin embargo, se ha advertido que una elución del fármaco durante un espacio de tiempo prolongado para inhibir el fenómeno de restenosis ni es necesario ni deseable, sino que es suficiente, y bastante más conveniente, un
45 contacto de tiempo limitado entre el fármaco y la superficie del vaso, por ejemplo, desde unos pocos segundos a un minuto. Estos son típicamente los tiempos de contacto de un catéter globo como se ha descrito anteriormente.

- La publicación de patente WO 02/076509 divulga catéteres globo recubiertos de fármaco que liberan tal fármaco en una forma inmediatamente biodisponibles durante el corto tiempo de contacto del globo con la pared del vaso.

- Se reconocerá que un enfoque tal como el descrito en el presente documento anteriormente posee problemas completamente diferentes comparados con los que se han tratado previamente. De hecho, mientras que se puede
50 obtener una elución de fármaco prolongada mediante varias soluciones, tal como, por ejemplo, la incorporación del fármaco en una matriz polimérica o microcápsulas, la liberación inmediata dependerá de varios factores, de los cuales los principales son:

- 55
- La naturaleza del fármaco, en particular la hidrofiliidad o hidrofobicidad del mismo;
 - La forma en que se administra el fármaco, en particular, la forma cristalina o amorfa del mismo;
 - La presencia de posibles excipientes o "potenciadores";
 - Opcionalmente, la naturaleza de la superficie del globo sobre la que se deposita el fármaco.

- 60 De hecho, se debe entender que el fármaco se tiene que, primero de todo, liberar del globo a la pared del vaso en el tiempo de contacto muy corto disponible durante un procedimiento de angioplastia. Una vez que el fármaco se ha liberado, debe ser absorbido por la pared celular, antes de que el flujo sanguíneo lo lave. Idealmente, es por tanto deseable que la absorción del fármaco se produzca al mismo tiempo que la liberación del mismo desde el globo.

- 65 Sin embargo, también es necesario que el fármaco se retenga por la superficie del globo de una manera suficiente para resistir todas las operaciones de manejo a las que se somete, tanto durante el paso de producción como

durante la preparación y la realización del procedimiento de angioplastia, en cualquier caso, antes de que el globo alcance el sitio de intervención. Esto requiere un equilibrio perfecto de tales propiedades.

5 Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un catéter globo recubierto con un fármaco que permita una liberación y biodisponibilidad inmediatas del fármaco en el sitio de intervención.

10 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un método de recubrimiento de un catéter globo con un fármaco para alcanzar una buena adherencia del fármaco sobre la superficie del globo y al mismo tiempo una liberación rápida del fármaco tras el contacto de dicha superficie del globo con la pared del vaso sanguíneo.

15 El documento WO 2007/106441 se refiere a recubrimientos de taxano para dispositivos médicos implantables.

El documento WO 00/32238 se refiere a un dispositivo médico para su inserción en un cuerpo de mamífero, en donde el dispositivo médico tiene un agente terapéutico cristalino sobre el mismo.

Compendio de la invención

20 La presente invención se refiere a un catéter globo recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada, que tiene una liberación y biodisponibilidad inmediatas del fármaco en el sitio de intervención.

Un objeto adicional de la invención es un catéter globo recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada solvatada, que tiene una liberación y biodisponibilidad inmediatas del fármaco en el sitio de intervención.

25 Según otro aspecto de la invención, el catéter globo recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada o solvatada hidratada como se ha definido anteriormente está hecho de un copolímero en bloque de poliéter-poliáamida, o "compuesto" del mismo con una poliáamida.

30 Según un aspecto adicional, el catéter globo recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada o solvatada hidratada como se ha definido anteriormente está hecho de una poliésteramida.

En una forma de realización, el catéter globo recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada o cristalina solvatada hidratada como se ha definido anteriormente está hecho de poliáamida-12.

35 En una forma de realización, la superficie del catéter globo es hidrofílica o se hace hidrofílica por tratamiento con un agente de hidrofiliación.

En un método de la invención, el paclitaxel en forma cristalina hidratada o solvatada hidratada como se ha definido anteriormente se deposita de una solución que contiene urea.

40 Además, en un método de la invención, el globo se infla antes de recubrir con la solución de paclitaxel y después se pliega cuando aún está húmedo. Según un aspecto adicional de la invención, el globo se pliega, después se infla antes de recubrir con la solución de paclitaxel y por último de pliega de nuevo cuando aún está húmedo.

Breve descripción de las figuras

45 La figura 1 muestra una vista lateral esquemática de un dispositivo para rotar un catéter globo durante el recubrimiento, según un aspecto de la invención.

Descripción de la invención

50 La presente invención se refiere en particular a un catéter globo completa o parcialmente recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada, que tiene una liberación y biodisponibilidad inmediatas de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel en el sitio de intervención.

55 Mediante el término "una liberación y biodisponibilidad inmediatas" se quiere decir una liberación de la superficie del globo en periodos de tiempo que varían entre 1 segundo y 1,5 minutos, preferiblemente entre 20 segundos y 1 minuto, y una absorción por el tejido vascular en periodos de tiempo que varían entre 1 segundo y 25 minutos, preferiblemente entre 20 segundos y 25 minutos.

60 Mediante el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se quiere decir una cantidad de fármaco capaz de inducir un efecto terapéutico o preventivo contra la restenosis del tejido vascular tratado en el paciente.

65 Mediante el término "sitio de intervención" se quiere decir la sección del vaso sanguíneo tratada directamente con el catéter globo de la invención, y la parte adyacente de los tejidos en los que se puede detectar la presencia de paclitaxel tras el procedimiento. Generalmente, tal sección se extenderá durante 2-10 mm hacia atrás o delante de la sección de contacto con el globo.

Con "paclitaxel en forma cristalina hidratada" se quiere decir paclitaxel con 2, 3 o 4 moléculas de agua de cristalización.

5 Esta forma cristalina de paclitaxel se puede obtener disolviendo paclitaxel en un solvente acuoso, mojando parcial o totalmente la superficie del globo con tal solución, y dejando que el solvente se evapore para una formación de una capa cristalina que tiene un aspecto blanco, homogéneo o parcialmente inhomogéneo.

10 Como el solvente acuoso, se usa preferiblemente una mezcla de solventes seleccionada de acetona/etanol/agua, tetrahidrofurano/agua, metanol/agua, acetona/agua, etanol/agua, acetonitrilo/agua, DMF/agua. Más preferiblemente, el solvente es un mezcla 9:1 de tetrahidrofurano/agua o un mezcla de tetrahidrofurano/agua con proporciones que varían entre 9,5:0,5 y 65:35, o una mezcla acetona/etanol/agua en la que el solvente orgánico está presente en cantidades no menores del 50% en volumen relativo al agua.

15 La concentración de paclitaxel en la solución puede variar desde 4 a 6 mg/ml, preferiblemente aproximadamente 5 mg/ml.

20 El paso de mojar el globo se puede realizar de varias maneras, conocidas para los expertos en la materia, tal como, por ejemplo, bañando el globo en la solución de paclitaxel, rociando la solución de paclitaxel sobre el globo, o depositando la solución de paclitaxel sobre el globo por medio de una jeringa, una micropipeta, u otro dispositivo dosificador similar.

25 El globo se puede mojar con la solución de paclitaxel en un estado desplegado e inflado, o en un estado plegado. Se ha observado que en este segundo caso también, la solución de paclitaxel penetra por capilaridad bajo los pliegues, de modo que forma un depósito de fármaco que permanece protegido durante el paso de introducción del globo plegado en el vaso sanguíneo por medio del catéter, hasta que alcanza el sitio de intervención y el inflado del mismo.

30 También se conocen métodos para recubrir selectivamente el área bajo los pliegues del globo, dejando la superficie externa sustancialmente libre del fármaco. Tales métodos pueden comprender, por ejemplo, la introducción en los pliegues del globo de una cánula que lleva una serie de microboquillas, a través de las cuales la solución de paclitaxel se deposita en la superficie interna de los pliegues. Tal método se describe, por ejemplo, en la solicitud internacional No. PCT/IT2007/000816, presentada el 21 de noviembre, 2007, cuyo contenido se incorpora al presente documento mediante referencia.

35 El globo plegado preferiblemente tendrá de 3 a 6 pliegues.

40 Un método de mojado preferido para el globo es el depósito de la solución de paclitaxel en la superficie del globo plegado por medio de una jeringa, micropipeta, u otro medio dosificador similar. Típicamente, el medio dosificador se hará deslizar sobre la superficie de un extremo al otro, y viceversa, mientras que se gira el globo alrededor del eje longitudinal del mismo, de modo que se establezca una ruta en zigzag. Alternativamente, el medio dispensador se hará deslizar sobre la superficie del globo empezando desde una posición sustancialmente central relativa a la extensión longitudinal del mismo y se hará deslizar hacia un primer extremo del mismo y, posteriormente, hacia el segundo extremo del mismo, de modo que se establezca una ruta sustancialmente en zigzag.

45 Según un método adicional, se realizan los siguientes pasos:

- (a) Proporcionar un globo;
- (b) Inflar el dicho globo a una presión predeterminada;
- 50 (c) Recubrir el dicho globo inflado del paso (b) con una solución de paclitaxel;
- (d) Desinflar el globo recubierto del paso (c);
- (e) Plegar el globo desinflado del paso (d) cuando está aún húmedo;
- (f) Opcionalmente, aplicar al dicho globo plegado una cubierta protectora.

55 Según este método el paso de recubrimiento se realiza directamente durante el proceso de fabricación del catéter globo y el paso de recubrimiento es en efecto parte del proceso de fabricación de catéter globo. Por tanto, la producción de un catéter globo según este método es ventajosamente más rápida.

60 Según un método preferido adicional, se realizan los siguientes pasos:

- (g) Proporcionar un globo plegado, por ejemplo, un globo que tiene 3 o 6 pliegues;
- (h) Inflar el dicho globo plegado a una presión predeterminada;
- (i) Recubrir el dicho globo inflado del paso (h) con una solución de paclitaxel;
- (j) Desinflar el globo recubierto del paso (i);
- 65 (k) Volver a plegar el globo desinflado del paso (j) cuando está aún húmedo;
- (l) Opcionalmente, aplicar al dicho globo plegado una cubierta protectora.

- El uso de un globo ya plegado según el paso (g) es ventajoso porque el material puede mantener alguna memoria de los pliegues incluso después de inflar en el paso (h), de modo que el posterior paso de volver a plegar (k) puede tener lugar fácilmente y en un tiempo corto, sin manipular demasiado el globo recubierto.
- 5 La dicha presión predeterminada en el paso (b) o (h) es una presión por debajo de la presión nominal (presión RBP) del globo. Por ejemplo, para diámetros de globo entre 4 y 7 mm y longitud de globo entre 40 y 80 mm, la dicha presión determinada está entre 5 y 9 baros.
- 10 El globo inflado del paso (b) o (h) preferiblemente se desconecta de la fuente de aire presurizado antes del recubrimiento. De tal modo, el globo está aún inflado, pero no está tensionado y el paso de recubrimiento ventajosamente se beneficia de este estado. En el caso de globos largos, el paso de inflado (b) o (h) se prolonga durante menos de 1 minuto.
- 15 El recubrimiento del paso (c) o (i) se realiza preferiblemente administrando la solución de fármaco sobre la superficie del globo inflado. Típicamente, se puede usar una micropipeta, como se ha descrito anteriormente para el recubrimiento de los globos plegados. Se puede seguir el mismo protocolo, es decir, empezar la administración de la solución desde la mitad de la longitud del globo y moverse hacia un extremo del globo, después hacia el extremo opuesto, mientras que el globo se gira. Es importante que sustancialmente la superficie entera del globo se moje.
- 20 Preferiblemente, la rotación del globo no es demasiado rápida. Típicamente, se usa una velocidad de rotación del globo durante el recubrimiento desde aproximadamente 5 rpm hasta aproximadamente 30, preferiblemente desde aproximadamente 10 rpm hasta aproximadamente 20 rpm, pero se pueden fijar diferentes valores sin separarse del ámbito de la invención. Preferiblemente, el tiempo de administración de la solución de fármaco puede variar desde
- 25 aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 500 segundos.
- La rotación del globo preferiblemente se puede lograr preferiblemente por medio de un dispositivo como el mostrado en la figura 1 y descrito posteriormente.
- 30 El paso (d) o (j) de desinflado del globo recubierto se logra aplicando vacío a la apertura del catéter globo y/o presionando el globo desde el exterior. La aplicación de vacío es preferida, en particular para globos largos.
- El paso (e) o (k) de plegar y volver a plegar respectivamente se realiza por medio de dispositivos convencionales para plegar globos.
- 35 Según el proceso mencionado anteriormente, el plegamiento (e) y replegamiento (k) se realizan cuando la superficie del globo aún está húmeda. Esto permite que se obtenga una mejor adherencia del fármaco sobre la superficie del globo.
- 40 Típicamente, el dicho plegamiento (e) o replegamiento (k) se realiza en 20 minutos desde el final del paso de recubrimiento (c) o (i) respetivamente, preferiblemente entre 1 minuto y 10 minutos, más preferiblemente entre 1 minuto y 5 minutos.
- 45 Si se realiza, el paso (f) o el paso (l) se logran insertando sobre el globo plegado o replegado una cubierta protectora, típicamente una manga que envuelve la superficie del globo que se ha recubierto con el fármaco. Tal manga está preferiblemente hecha de un material de baja fricción. Como un material de baja fricción, se puede usar convenientemente politetrafluoroetileno (PTFE). El uso de un material de baja fricción permite minimizar la eliminación del fármaco adherido a la superficie del globo. El material de baja fricción debe tener un coeficiente de fricción por debajo del coeficiente de fricción del material del que está hecho el globo.
- 50 En general, independientemente del método usado, es posible repetir varias veces el paso de mojado del globo con la solución paclitaxel, como función de la cantidad de fármaco que se pretende que se deposite.
- 55 Como se muestra en la figura 1, un dispositivo adecuado para rotar un catéter globo 2 se indica con el número 1. El catéter globo 2 comprende una sección catéter 3 y una sección globo 4, que se muestra en el estado inflado.
- El dispositivo 1 comprende una base 4, una primera unidad motora 5 y una segunda unidad motora 6. Cada unidad motora 5, 6 comprende medios de sujeción 8, 8' para sujetar los dos extremos del catéter globo 2.
- 60 Preferiblemente, el medio de sujeción distal 8 actúa sobre el alambre guía (no mostrado) sobre el que se carga el catéter globo. Preferiblemente, el medio de sujeción proximal 8' actúa sobre el conector (luer) (no mostrado) con que está provisto el catéter globo.
- 65 Las unidades motoras 5, 6 son preferiblemente motores sin escobillas. Las unidades motoras 5, 6 se operan simultáneamente. Una unidad de comando y control 7 proporciona la operación sincrónica de las dos unidades motoras 5, 6. Esto es importante, para evitar la torsión del catéter globo 2.

También se proporcionan uno o más medios de apoyo 9, dependiendo de la longitud del globo para mantener el catéter globo 2 en una posición horizontal.

5 Según otro aspecto, la invención se refiere a un catéter globo completa o parcialmente recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada solvatada, que tiene una liberación y biodisponibilidad inmediatas de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel en el sitio de intervención.

10 Con "paclitaxel en forma cristalina hidratada solvatada" se quiere decir paclitaxel con de 2 a 3 moléculas de agua de cristalización y con de 1 a 3 moléculas de solvente.

15 Se debe advertir que, tanto en el caso de la forma cristalina hidratada como la forma cristalina hidratada solvatada como se ha definido anteriormente, el paclitaxel tiende a formar dímeros que incluyen agua y/o el solvente en la estructura cristalina. Por tanto, es posible que el número de moléculas de agua de cristalización o solvente en el solvato por molécula de paclitaxel no esté definido por un número entero, sino por un decimal. Por ejemplo, si se forma un solvato hidratado por cristalización desde un solvente tal como dioxano/agua, se puede obtener un dímero, que incluye 5 moléculas de agua y 3 moléculas de dioxano: en este caso, por tanto, habrá 2,5 moléculas de agua de cristalización y 1,5 moléculas de dioxano por molécula de paclitaxel.

20 La forma cristalina hidratada solvatada se puede obtener de un solvente acuoso preferiblemente seleccionado de mezclas de dioxano/agua, DMF/agua, DMSO/agua, N-metilpirrolidona/agua, acetonitrilo/agua, N,N-dimetilacetamida/agua, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona/agua, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona/agua, o mezclas de las mismas, operando en condiciones adecuadas, tal como las descritas en la publicación de patente WO 03/047078 en nombre de Bristol-Myers Squibb Co., cuyo contenido, relativo a tales métodos de preparación, es
25 incorpora en el presente documento mediante referencia.

Los modos de preparación del globo completa o parcialmente recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada solvatada son completamente similares a los descritos anteriormente para la forma cristalina hidratada; por tanto, no se describirán adicionalmente.

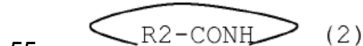
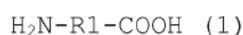
30 Según un aspecto adicional de la invención, un catéter globo completa o parcialmente recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada o cristalina hidratada solvatada, que tiene una liberación y biodisponibilidad inmediatas de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel en el sitio de intervención, se puede obtener disolviendo paclitaxel en un solvente acuoso, como se ha definido anteriormente, en presencia de urea, mojando completa o
35 parcialmente la superficie del globo con tal solución, y dejando que el solvente se evapore para la formación de una capa cristalina que tiene un aspecto blanco, homogéneo o parcialmente inhomogéneo.

Se ha notado que la presencia de urea en la capa de recubrimiento de paclitaxel en la superficie del globo fomenta la liberación del fármaco de tal superficie. Se puede usar urea en cantidades que varían entre 1 y 100 mg por ml de
40 solvente, preferiblemente entre 4 y 10 mg por ml de solvente, más preferiblemente aproximadamente 7 mg por ml de solvente.

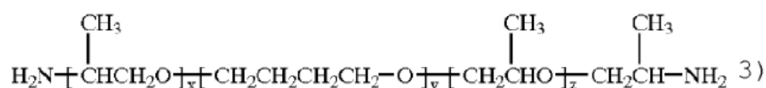
45 Es un objeto adicional de la presente invención un catéter globo completa o parcialmente recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada o cristalina hidratada solvatada, que tiene una liberación y biodisponibilidad inmediatas de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel en el sitio de intervención, en el que dicho globo está hecho de un copolímero en bloque de poliéter-poliamida o "compuesto" del mismo con una poliamida.

50 El copolímero en bloque de poliéter-poliamida según la invención es un elastómero que comprende monómeros formadores de bloque de poliamida, que representan la parte dura del material, modificado con un grupo que representa la parte blanda.

Este elastómero se obtiene por polimerización de un compuesto formador de bloques de poliamida seleccionado del grupo que consiste en un ácido aminocarboxílico según la fórmula (1) y una lactama según la fórmula (2):

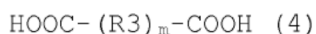


con un compuesto polieterdiamina tribloque de fórmula (3):



60

y con un ácido dicarboxílico según la fórmula (4):



5 En las fórmulas mencionadas anteriormente, cada uno de los grupos R1, R2 y R3 representan grupos de unión que comprenden una cadena hidrocarbonada en los mismos, opcionalmente interrumpida por uno o más grupos amida.

Preferiblemente, R1 y R2 comprenden independientemente un grupo alquileo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y enlaces amida, y R3 comprende un grupo alquileo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;

10 x puede variar entre 1 y 20, preferiblemente entre 1 y 18, más preferiblemente en 1 y 16; y puede variar entre 4 y 50, preferiblemente entre 5 y 45, más preferiblemente entre 8 y 30, y z puede variar entre 1 y 20, preferiblemente entre 1 y 18, más preferiblemente en 1 y 12;

15 m es 0 o 1.

Generalmente, la polimerización se lleva a cabo usando del 15 al 70% en peso del compuesto de fórmula (1) y/o (2), y una mezcla de compuestos de fórmulas (3) y (4) en un porcentaje en peso total entre el 30 y el 85%. Esta polimerización se lleva a cabo en un reactor a una temperatura que varía entre 150 y 300°C, preferiblemente entre 160 y 280°C, más preferiblemente entre 180 y 250°C.

20 Los compuestos de tales copolímeros con poliamidas se pueden obtener mezclando, según técnicas conocidas, el copolímero en cantidades del 10 al 90% en peso, preferiblemente del 75 al 25%, más preferiblemente del 60 al 40% en peso, con una cantidad de poliamida hasta completar el 100%.

25 Preferiblemente, la poliamida es poliamida-12.

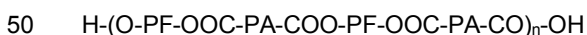
Tales copolímeros y los compuestos de los mismos con poliamidas se conocen, y se han descrito en detalle en la publicación de patente WO 2007/132485 A1, cuyo contenido, relativo a la estructura de tales materiales, y la obtención de los mismos, se incorpora en el presente documento mediante referencia.

30 Se ha observado que el uso de tal material en la construcción del catéter globo de la invención proporciona características óptimas de liberación de paclitaxel, al tiempo que equilibra la capacidad necesaria de retener el fármaco durante los pasos de procesamiento y uso lejos del sitio de intervención con la facilidad para liberar la capa de paclitaxel a la pared celular vascular en el corto tiempo de contacto entre esta y la superficie del globo inflado, en el sitio de intervención.

35 Es un objeto adicional de la presente invención un catéter globo completa o parcialmente recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada o cristalina hidratada solvatada, que tiene una liberación y biodisponibilidad inmediatas de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel en el sitio de intervención, en el que dicho globo está hecho de poliamida-12.

40 Es un objeto adicional de la presente invención un catéter globo completa o parcialmente recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada o cristalina hidratada solvatada, que tiene una liberación y biodisponibilidad inmediatas de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel en el sitio de intervención, en el que dicho globo está hecho de poliésteramida.

La poliésteramida usada en la presente invención se puede describir mediante la siguiente fórmula general:



en la que PA es un segmento poliamida, PF es un segmento diol que comprende segmentos diol diméricos que terminan en OH, y n es un número que varía entre 5 y 20.

55 El contenido del componente diol en el copolímero poliéster-amida es del 5-50% en peso. Preferiblemente, la concentración del componente diol varía entre el 10 al 30% en peso, aún más preferiblemente entre el 10 y el 20% en peso de la formulación total.

60 Estos polímeros se conocen, y se han descrito en detalle en la publicación de patente WO 2005/037337 A1, cuyo contenido, relativo a la estructura química y los métodos de preparación de tales materiales, se incorpora en el presente documento mediante referencia.

Es un objeto adicional de la presente invención un catéter globo completa o parcialmente recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada o cristalina hidratada solvatada, que tiene una liberación y biodisponibilidad inmediatas

de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel en el sitio de intervención, en el que dicho globo tiene una superficie que es hidrofílica o se hidrofílica por tratamiento de hidrofílicación adecuado.

5 Por ejemplo, la superficie del catéter globo según la invención se puede hacer hidrofílica por tratamiento con oxígeno activado por plasma.

10 En todas las formas de realización descritas anteriormente, el paclitaxel está presente en la capa de recubrimiento del catéter globo en cantidades que varían entre 1 y 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, preferiblemente entre 2 y 7 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, más preferiblemente entre 3 y 5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

15 La invención se describirá ahora además por medio de los siguientes ejemplos, dados a modo de ejemplo no limitante.

15 **Ejemplo 1A** - Recubrimiento de catéteres globo con paclitaxel cristalino hidratado o cristalino hidratado solvatado

Se han preparado soluciones de paclitaxel a una concentración de 50 mg/ml en los siguientes solventes:

- 20 (1) THF/agua 9:1
(2) THF/agua 9:1 con adición de urea 15 mg/ml
(3) THF/agua 6,5:3,5
(4) Acetona/etanol/agua
(5) Ácido acético (solución comparativa)
(6) Diclorometano (solución comparativa)

25 Se debe advertir que paclitaxel en forma cristalina hidratada o solvatada hidratada según la invención no se obtiene por cristalización desde ácido acético. En cambio, se obtiene paclitaxel amorfo por precipitación de diclorometano.

30 Algunos globos -hechos de un compuesto de poliamida-12 + copolímero en bloque de poliéter-poliamida (70% de UBESTA® XPA9063 + 30% de UBESTA® 3030XA) y en un estado plegado- se han recubierto con paclitaxel mojando la superficie de los mismos con volúmenes iguales de las soluciones (1)-(6) por medio de una jeringuilla Hamilton, según modos previamente descritos. Para cada solución, se han usado varios globos.

A continuación, los globos se han secado al vacío.

35 El aspecto del recubrimiento era blanco, no siempre homogéneo.

Ejemplo 1B - Recubrimiento de catéteres globo con paclitaxel cristalino hidratado o cristalino hidratado solvatado (recubrimiento en un estado desplegado)

40 Se ha repetido el procedimiento del ejemplo 1A usando la solución de recubrimiento (2), inflando primero los globos plegados a 7 baros, después eliminando la fuente de aire presurizado y recubriendo los globos inflados por medio de una jeringuilla Hamilton. A continuación, los globos recubiertos se han vuelto a plegar después de aproximadamente 1 minuto después del paso de recubrimiento, mientras que la superficie de los mismos todavía estaba húmeda.

45 El aspecto del recubrimiento era blanco, sustancialmente homogéneo.

Ejemplo 2 - Evaluación de la adhesión de paclitaxel sobre la superficie de los catéteres globo

50 Los globos preparados según el ejemplo 1 se han sometido a algunas evaluaciones, para determinar la adhesión del fármaco en varias condiciones.

Prueba A

55 Primero, se ha evaluado la adhesión en seco, que es útil para determinar la pérdida de paclitaxel que puede ocurrir en los pasos de producción o manejo del globo. Tal determinación se ha llevado a cabo por expansión en seco del globo y agitación del globo inflado en un tubo.

60 El contenido de paclitaxel en el tubo se determinó por HPLC/UV. El fármaco se recogió con etanol, los tubos se cerraron y agitaron vigorosamente durante al menos 30 segundos, seguido por tratamiento en un baño de ultrasonidos durante 30 minutos. Se inyectaron al menos 70 μl en el HPLC junto con una solución estándar de paclitaxel (concentración de aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Los resultados se describen en la tabla I.

Prueba B

65 Se ha evaluado la liberación de paclitaxel en el sitio de intervención en experimentos en cerdos macho castrados, de aproximadamente 3 meses de edad, y que pesan aproximadamente 30 kg. Los cerdos se sedaron por inyección

intramuscular de ketamina y xilacina. La anestesia se empezó por inyección intravenosa de propofol, seguido por intubación orotraqueal, y se mantuvo con isoflurano al 1-2% en volumen, N₂O₂ al 70% en volumen, y oxígeno al 30% en volumen. Todos los animales recibieron 5,000 UI de heparina, 250 mg de aspirina, y 200 mg de nitroglicerina a través de la vía intracoronaria. Las arterias coronarias se siguieron por medio de una técnica de angiografía estándar a través de la arteria carótida izquierda.

Los animales se trataron con los globos recubiertos con paclitaxel (soluciones (1)-(6)) montados sobre catéteres.

Algunos globos, una vez que se ha alcanzado el sitio de intervención, se mantuvieron flotando en el torrente sanguíneo durante 1 minuto sin expandirlos, después se retiraron, introdujeron en tubos adecuados, inflaron, y separaron del catéter. Después de eso, se extrajeron con etanol como se describe en la prueba A, y por último se sometió el tubo a centrifugación durante 10 minutos. Los extractos se analizaron por HPLC/UV como se ha descrito previamente, de modo que se determinó la cantidad de paclitaxel que se dispersa en el torrente sanguíneo. Los resultados se describen en la tabla I.

Otros globos, en los que se han montados endoprótesis vasculares, en cambio se han introducido, inflado, y después desinflado y retirado, después se someten al mismo tratamiento de extracción que los no inflados. En este caso, se determinó la cantidad de paclitaxel residual que quedaba en el globo después de estar en contacto con la pared del vaso.

Después de un periodo de tiempo que varía entre 15 y 25 minutos, los animales se sacrificaron mediante administración de KCl al 20% con anestesia profunda. Los corazones se retiraron rápidamente, y los segmentos arteriales en los que estaban dispuestos las endoprótesis vasculares, más una porción de 5 mm anterior y posterior a la endoprótesis vascular, se seccionaron, colocaron en tubos prepesados para determinar el peso de los mismos, y se sometieron a extracción con una cantidad predeterminada de etanol para alcanzar una concentración >50%. Después de 30 minutos de extracción a temperatura ambiente con ultrasonidos y centrifugación durante 10 minutos, los extractos se analizaron por HPLC/UV como se ha descrito anteriormente, de modo que se determinara la cantidad de paclitaxel absorbida por el tejido vascular. Los resultados se describen en la tabla I.

Tabla I - Resultados de adhesión, liberación y absorción de fármaco por el tejido vascular

Solución de depósito	% de paclitaxel perdido por expansión en seco	% de paclitaxel perdido en el torrente sanguíneo (globo no inflado)	% de paclitaxel no liberado al sitio de intervención	% de paclitaxel absorbido por el tejido vascular
(1)	4±3	22±3	32±9	13,3±7,3
(2)/Ej. 1A	24±1	42±3	13±3	19,7±11,3
(2)/Ej. 1B	7±4	27±17	16±8	17,7±11,9
(3)	10±5	26±11	30±6	17,4±5,5
(4)	11±11	33±13	9±4	23,4±8,1
(5)	3±2	5±4	64±5	5,2±3,2
(6)	4±3	41±26	11±7	17,4±7,2

Los datos descritos en la tabla I muestran que la liberación de paclitaxel es notablemente mayor cuando el fármaco está presente en forma cristalina hidratada o solvatada hidratada (líneas (1) a (4)) comparado con la forma no hidratada (línea (5)). De hecho, en el último caso, más paclitaxel (64% ± 5%) permanece adherido a la superficie del globo, y la cantidad de fármaco absorbida por el tejido vascular es solo del 5,2% ± 3,2%.

Con respecto a paclitaxel en la forma amorfa (línea (6)), aunque los datos muestran una alta cantidad de fármaco liberado por el globo y absorbido en los tejidos, experimentos adicionales para la evaluación de la inhibición de restenosis demostraron una inactividad de tal forma. En tales experimentos adicionales, paclitaxel en forma cristalina hidratada o solvatada hidratada (líneas (1) a (4)) mostró, en cambio, una acción de inhibición de restenosis en el animal.

Los datos también muestran que la presencia de urea en la solución de depósito (línea (2)) produce una mayor liberación de paclitaxel y una mayor cantidad de fármaco absorbido en el tejido vascular, comparado con la misma solución sin la presencia de urea (línea (1)).

El recubrimiento en el estado inflado, seguido por replegamiento mientras está aún húmedo, permite una mejor adherencia del fármaco sobre la superficie del globo.

Investigaciones adicionales demostraron que el material del que está hecho el globo también tiene un impacto considerable sobre las propiedades de liberación de paclitaxel, el copolímero en bloque de poliéter-poliamida, o el compuesto del mismo con poliamidas da los mejores resultados para la elución de fármaco.

Ejemplo 3 - Determinación de la forma cristalina de paclitaxel

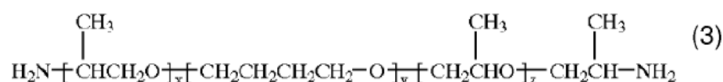
5 Se identificó paclitaxel en forma cristalina hidratada mediante análisis de IR en las condiciones descritas en la bibliografía, obteniéndose de esta manera un espectro que era equivalente al que se ha descrito en Jeong Hoon Lee et al., Bull. Korean Chem. Soc. 2001, vol. 22, No. 8, 925-928.

REIVINDICACIONES

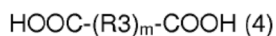
1. Un catéter globo completa o parcialmente recubierto con paclitaxel en forma cristalina hidratada o en forma cristalina hidratada solvatada, que tiene una liberación y biodisponibilidad inmediatas de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel en el sitio de la intervención, en donde la capa de recubrimiento de paclitaxel comprende urea.
2. El catéter globo según la reivindicación 1, en donde dicha forma cristalina hidratada comprende agua de cristalización en una proporción molar expresada por un número entero o un decimal que varía entre 2 y 4 por molécula de paclitaxel, o en donde dicha forma cristalina hidratada solvatada comprende agua de cristalización en una proporción molar expresada por un número entero o un decimal desde 2 a 3, y solvente de solvatación en una proporción molar expresada por un número entero o un decimal desde 1 a 3 por molécula de paclitaxel.
3. El catéter globo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde dicha liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel se produce en un periodo de tiempo que varía entre 1 segundo y 1,5 minutos, preferiblemente entre 20 segundos y 1 minuto, y/o en donde dicha biodisponibilidad de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel se produce en periodos de tiempo que varían entre 1 segundo y 25 minutos, preferiblemente entre 20 segundos y 25 minutos.
4. El catéter globo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho paclitaxel en forma cristalina hidratada o cristalina solvatada hidratada se puede obtener por medio de un método que comprende:
- i) disolver paclitaxel en un solvente acuoso de modo que forme una solución de paclitaxel;
 - ii) mojar completa o parcialmente la superficie del globo con tal solución; y
 - iii) dejar que el solvente se evapore.
5. Un catéter globo según la reivindicación 4, en donde dicho solvente acuoso se selecciona de mezclas de acetona/etanol/agua, tetrahidrofurano/agua, metanol/agua, acetona/agua, etanol/agua, acetonitrilo/agua, DMF/agua para paclitaxel cristalino hidratado, y de mezclas de dioxano/agua, DMF/agua, DMSO/agua, N-metilpirrolidona/agua, acetonitrilo/agua, N,N-dimetilacetamida/agua, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2-(1H)-pirimidinona/agua, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona/agua, o mezclas de las mismas, para paclitaxel cristalino hidratado solvatado, en donde típicamente dicho solvente acuoso para la formación de paclitaxel en forma cristalina hidratada se selecciona de una mezcla 9:1 de tetrahidrofurano/agua o un mezcla de tetrahidrofurano/agua con proporciones que varían entre 9,5:0,5 y 65:35, o una mezcla acetona/etanol/agua en la que el solvente orgánico está presente en cantidades no menores del 50% en volumen relativo al agua
6. El catéter globo según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, en donde dicho globo se puede obtener depositando dicha solución de paclitaxel sobre la superficie del globo plegado o sobre la superficie del globo en estado inflado por medio de una jeringa, micropipeta, u otro medio de dosificación similar, y haciendo deslizar dicho medio de dosificación sobre la superficie de un extremo al otro, y viceversa, mientras se gira el globo alrededor del eje longitudinal del mismo, de modo que se establezca una vía en zigzag, y/o en donde dicha solución de paclitaxel del paso i) comprende urea, preferiblemente en cantidades que varían entre 1 y 100 mg/ml, o entre 4 y 10 mg por ml de solvente, o aproximadamente 7 mg por ml de solvente, y/o en donde el dicho paclitaxel tiene una concentración entre 4 y 6 mg/ml en la dicha solución de paclitaxel.
7. El catéter globo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho globo está hecho de un copolímero en bloque de poliéter-poliamida, o un compuesto del mismo con una poliáamida.
8. El catéter en globo según la reivindicación 7, en donde dicho copolímero en bloque de poliéter-poliáamida se puede obtener por polimerización de un compuesto formador de bloque de poliáamida seleccionado del grupo que consiste en un ácido aminocarboxílico según la fórmula (1), y una lactama según la fórmula (2):



con un compuesto polieterdiamina tribloque de fórmula (3):



y con un ácido dicarboxílico según la fórmula (4):



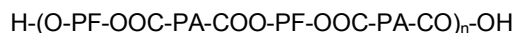
5 en donde cada uno de los grupos R1, R2 y R3 representa grupos de unión que comprenden una cadena hidrocarbonada en los mismos, opcionalmente interrumpida por uno o más grupos amida, en donde típicamente: R1 y R2 comprenden independientemente un grupo alquileo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y enlaces amida; R3 comprende un grupo alquileo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono; x puede variar entre 1 y 20, o entre 1 y 18, o entre 1 y 16; y puede variar entre 4 y 50, o entre 5 y 45, o entre 8 y 30, z puede variar entre 1 y 20, o entre 1 y 18, o entre 1 y 12; m es 0 o 1.

9. El catéter globo según la reivindicación 8, en donde dicha polimerización se lleva a cabo usando del 15 al 70% en peso del compuesto de fórmula (1) y/o (2), y una mezcla de compuestos de fórmulas (3) y (4) en un porcentaje en peso global entre el 30 y el 85%, a una temperatura que varía entre 150 y 300°C, o entre 160 y 280°C, o entre 180 y 250°C.

10. El catéter globo según cualquier de las reivindicaciones 7 a 9, en donde dichos compuestos del copolímero en bloque de poliéter-poliamida con una poliamida se pueden obtener mezclando el copolímero en cantidades desde el 10 al 90% en peso, o del 75 al 25%, o del 60 al 40% en peso, con una cantidad de poliamida hasta completar el 100%, en donde típicamente dicha poliamida es poliamida-12.

11. El catéter globo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho globo está hecho de poliamida-12, o en donde dicho globo está hecho de poliésteramida.

12. El catéter globo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho globo está hecho de poliésteramida, en donde dicha poliésteramida se puede describir según la fórmula general:



30 en donde PA es un segmento poliamida, PF es un segmento diol que comprende segmentos diol diméricos que terminan en OH, y n es un número que varía entre 5 y 20, en donde típicamente el contenido del componente diol en el copolímero poliéster-amida es del 5-50% en peso, del 10 al 30% en peso, o entre el 10 y el 20% en peso de la formulación total.

13. El catéter globo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicho globo tiene una superficie que es hidrofílica o se hidrofilita por tratamiento de hidrofilitación adecuado, y/o en donde paclitaxel está presente en la capa de recubrimiento del catéter globo en cantidades que varían entre 1 y 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, preferiblemente entre 2 y 7 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, más preferiblemente entre 3 y 5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

14. Un método de recubrir un catéter globo con un fármaco, el dicho método comprende los pasos de:

- (a) Proporcionar un globo;
- (b) Inflar el dicho globo a una presión predeterminada;
- (c) Recubrir el dicho globo inflado del paso (b) con una solución de paclitaxel, en donde dicha solución de paclitaxel comprende urea;
- (d) Desinflar el globo recubierto del paso (c);
- (e) Plegar el globo desinflado del paso (d) cuando está aún húmedo;
- (f) Opcionalmente, aplicar al dicho globo plegado una cubierta protectora, o el dicho método comprende los siguientes pasos:
- (g) Proporcionar un globo plegado, por ejemplo un globo que tiene 3 o 6 pliegues;
- (h) Inflar el dicho globo a una presión predeterminada;
- (i) Recubrir el dicho globo inflado del paso (h) con una solución de paclitaxel, en donde dicha solución de paclitaxel comprende urea;
- (j) Desinflar el globo recubierto del paso (i);
- (k) Volver a plegar el globo desinflado del paso (d) cuando está aún húmedo;
- (l) Opcionalmente, aplicar al dicho globo replegado una cubierta protectora.

15. El método de la reivindicación 14, en donde en el paso (b) o (h) la dicha presión predeterminada es una presión por debajo de la presión RBP del catéter globo, o en donde dicha presión predeterminada está entre 5 y 9 baros.

16. El método según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, en donde el dicho catéter globo se desconecta de la fuente de aire presurizado antes del recubrimiento, y/o en donde el dicho paso de inflado (b) o (h) se prolonga durante 20 a 40 segundos, y/o en donde el paso (c) o (i) de recubrimiento se realiza administrando la

- 5 solución de fármaco sobre la superficie del globo inflado, empezando la administración de la solución desde el medio de la longitud del globo y moviendo hacia un extremo del globo, después al extremo opuesto, mientras que el globo se rota, en donde típicamente el catéter globo se rota a una velocidad desde aproximadamente 5 rpm hasta aproximadamente 30, preferiblemente desde aproximadamente 10 rpm hasta aproximadamente 2 rpm y el tiempo de administración de la solución de fármaco varía desde aproximadamente 10 segundos hasta aproximadamente 500 segundos.
- 10 17. El método según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde el paso (d) o (j) de desinflado del globo recubierto se logra aplicando vacío a la apertura del catéter globo y/o presionando el globo desde el exterior, y/o en donde el paso (e) o (k) de plegado o de replegado, respectivamente, se realiza en 20 minutos desde el final del paso de recubrimiento (c), o entre 1 minuto y 10 minutos, o entre 1 minutos y 5 minutos, y/o en donde el paso (f) o (l) se logra insertando sobre al globo replegado una cubierta protectora, típicamente una manga que envuelve la superficie del globo recubierta con el fármaco.
- 15 18. El método según la reivindicación 17, en donde el paso (f) o (l) se logra insertando sobre al globo replegado una cubierta protectora, típicamente una manga que envuelve la superficie del globo que se ha recubierto con el fármaco, y en donde dicha manga está hecha de un material de baja fricción que tiene un coeficiente de fricción por debajo del coeficiente de fricción del material del que está hecho el globo, en donde típicamente el dicho material de baja fricción es politetrafluoroetileno (PTFE).
- 20

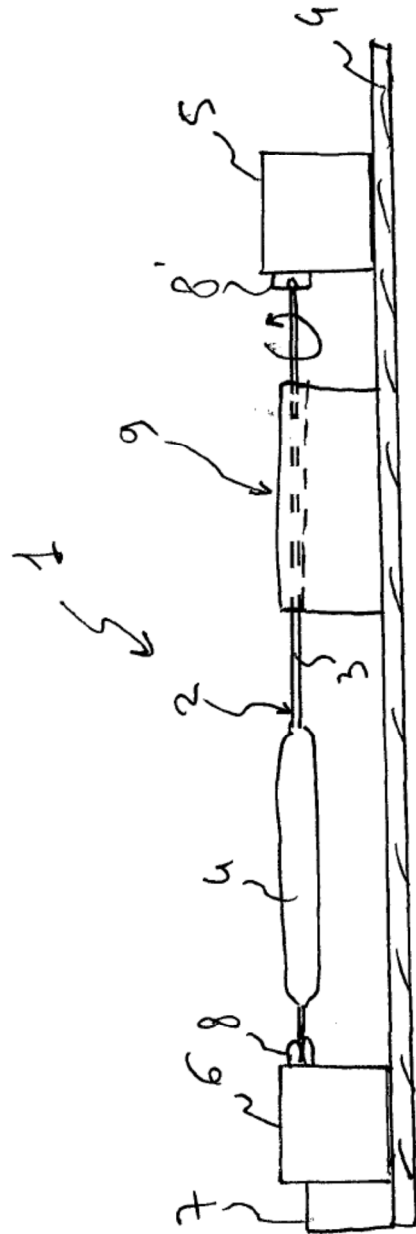


Fig. 4