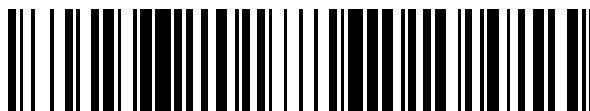


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 359**

51 Int. Cl.:

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2010** **E 10775805 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015** **EP 2560697**

54 Título: **Formulaciones de recubrimiento mejoradas para catéteres con balón de raspado o corte**

30 Prioridad:

19.04.2010 EP 10160347

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

30.06.2015

73 Titular/es:

ANGIOSCORE, INC. (100.0%)
5055 Brandin Court
Fremont, CA 94538, US

72 Inventor/es:

SPECK, ULRICH y
BERG, MADELEINE CAROLINE

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 539 359 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de recubrimiento mejoradas para catéteres con balón de raspado o corte

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a la transferencia de un fármaco que se adhiere débilmente a la superficie de un catéter con balón de raspado o corte a un sitio dentro del cuerpo, habitualmente en un vaso sanguíneo enfermo. La aplicación preferida es la terapia local de fármacos durante la angioplastia transluminal percutánea (PTA) o la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA). Las intervenciones se realizan para restaurar el flujo sanguíneo en vasos sanguíneos estenóticos u ocluidos, habitualmente en arterias. Se introduce un catéter en una arteria principal. En el extremo distal el catéter porta un balón cilíndrico en estado plegado con un diámetro muy pequeño y herramientas o estructuras adicionales que rayan o cortan la superficie luminal del vaso sanguíneo o tejido tratado. En el estado plegado el balón puede entrar o pasar el segmento estenótico u ocluido de, por ejemplo, un vaso sanguíneo. Una vez posicionado en el segmento estrechado, el balón se infla para agrandar el lumen del vaso sanguíneo a su diámetro original. Simultáneamente, se puede transferir un fármaco a la pared del vaso para evitar un reestrechamiento temprano y tardío debido a la hiperproliferación de la pared del vaso lesionado.

Antecedentes

[0002] Los dispositivos médicos pueden contener fármacos, ya sea para mejorar la tolerancia, eficacia o tiempo de vida in vivo del dispositivo o el dispositivo sirve como portador para el fármaco. En cualquier caso, la densidad de la dosis (por ejemplo mg de fármaco/mg de dispositivo o mg de fármaco/mm² de la superficie del dispositivo), la estabilidad química, la adherencia, la velocidad de liberación, y la cantidad total liberada son características importantes y frecuentemente críticas de la formulación del fármaco. Estas propiedades son más críticas cuanto más varían los requisitos durante la producción y la aplicación del dispositivo o incluso pueden ser contradictorias. Los catéteres de angioplastia recubiertos de fármaco son ejemplos típicos: el recubrimiento del fármaco debe adherirse firmemente para tolerar el estrés mecánico durante la producción, incluyendo el plegado de balones, deformación de los stents, envasado, transporte a los clientes, y durante la aplicación final, que implica el paso a través de una válvula hemostática estrecha, una vaina de introducción o catéter guía y una distancia variable a través de vasos sanguíneos posiblemente tortuosos y estrechos. Cuando se infla el balón el fármaco debe liberarse en un minuto o menos, de la manera más rápida y completa posible. El problema fue demostrado por Cremers et al. (Cremers B, Biedermann M, Mahnkopf D, Böhm M, Scheller B. "Comparación de dos catéteres con balón recubierto de paclitaxel diferentes en el modelo de reestenosis coronaria porcina. Clin Res Cardiol 2009; 98: 325-330) que recuperaron como máximo el 50% de la dosis de los balones después de la expansión durante un minuto en arterias coronarias de cerdos, mientras que otros catéteres recubiertos con el mismo fármaco y dosis, pero en una formulación diferente liberaron más del 95%. Se consiguieron resultados casi perfectos (es decir, la pérdida de solamente el 10% de la dosis y el fármaco residual en el balón después de la expansión en una arteria de aproximadamente el 10%) con un balón prototipo rígido (Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Böhm M, Nickenig G. Recubrimiento de un balón con paclitaxel - un nuevo método para la prevención y terapia de la restenosis. Circulation 2004; 110: 810-814). La aplicación de la misma composición de recubrimiento a catéteres de balón modernos más flexibles dio lugar a problemas, es decir, una mayor pérdida prematura del fármaco. El recubrimiento de balones de raspado o corte con fármacos de una manera fiable con una dosis que es suficiente para ser eficaz impone problemas adicionales debido a la estructura más compleja del dispositivo y el proceso de producción más complejo.

Técnica anterior: Protección de la liberación prematura de fármacos

[0003] La liberación prematura de un fármaco desde un balón es un problema importante que ha sido abordado por una variedad de métodos. Algunos de ellos son mecánicos, por ejemplo, el uso de tubos de protección, manguitos, envolturas. Los ejemplos son USP 5.370.614, USP 6.306.166, USP 6.616.650 que describen diversas vainas de protección que se retraen antes de que se infle el balón, o USP 6.419.692 que propone una cubierta que estalla durante la expansión del balón. Una estrategia diferente se indica en USP 5.893.840 que describe membranas de balón estructuradas con pequeñas cavidades, WO 94/23787 con membranas de balón rugosas para mejorar la adherencia del recubrimiento, o más recientemente USP 7.108.684 que propone una bolsa que protege la capa que contiene el fármaco en el balón y WO 2009/066330 que describe métodos que colocan el fármaco selectivamente bajo los pliegues de un balón plegado. Aunque eficaces, estos métodos tienen la desventaja de incrementar la complejidad y el coste de producción o hacen que la manipulación de los dispositivos sea más difícil o añaden diámetro a los dispositivos (que debe mantenerse lo más pequeño posible para facilitar el paso a través de las lesiones estenóticas). En algunas realizaciones, las membranas protectoras o las membranas perforadas interfieren con los componentes de raspado de los balones o impiden una transferencia homogénea del fármaco al tejido o incluso ponen al paciente en riesgo. Ninguno de estos métodos se ha aplicado a balones de raspado o corte y nada se sabe acerca de los problemas que surgirán de la creciente complejidad y problemas mecánicos o de una perturbación de las envolturas de protección por las estructuras de raspado o corte y viceversa.

[0004] Otras estrategias utilizan métodos físicos o químicos para controlar la liberación de fármacos a partir de una superficie del balón, por ejemplo USP 5.304.121 describe un hidrogel que libera el fármaco sólo después de la

exposición a un agente desencadenante; USP 5.199.951 se refiere a la activación térmica; según USP 7.445.792 un "inhibidor de la hidratación" lipófilo protege los fármacos solubles en agua de la liberación prematura; y según USP 5.370.614 una matriz viscosa protege el fármaco de la liberación prematura, sin embargo, la matriz viscosa debe protegerse por una vaina durante el paso al segmento del vaso estenótico. Ninguno de los métodos ha sido probado en la práctica ni se ha demostrado que cumplen los requisitos para la transferencia rápida, fiable y completa de fármacos al tejido diana. Ninguno de los métodos ha sido diseñado para ser utilizado con balones de raspado o corte.

[0005] US 2009/246253 describe un método para proporcionar antioxidantes a un stent. US 2006/240014 describe tratamientos para una estenosis o restenosis vascular. US 2008/0118544 describe recubrimientos de liberación de fármacos para dispositivos médicos que comprenden un agente terapéutico y un aditivo con una parte hidrófila y una hidrófoba.

[0006] Se conocen numerosos métodos de liberación controlada de fármacos y se utilizan con éxito en la práctica, pero no son aplicables a dispositivos médicos que están en contacto con el tejido diana durante sólo unos pocos segundos o minutos. La liberación controlada de fármacos se consigue normalmente mediante la incorporación del fármaco en un polímero que limita la velocidad de difusión a la superficie y de esta manera se controla la transferencia en el tejido adyacente.

[0007] Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de un método o formulación que proteja el recubrimiento de pérdidas prematuras durante la producción, manipulación, y en el paso a la lesión y todavía permita la liberación inmediata y completa del principio activo en un lugar y punto en el tiempo determinado por el usuario. Durante el proceso de producción este problema es aún más grave para balones de raspado y corte debido a la estructura más compleja del producto. Los balones de raspado y corte tienen ventajas en el tratamiento de ciertas lesiones, por ejemplo, si los balones lisos convencionales tienden a dislocarse durante el inflado o si se prefiere una lesión controlada y predeterminada de la pared del vaso a una disección no controlada durante el inflado del balón. Sin embargo, el problema de reestrechamiento del lumen del vaso debido a la proliferación de neointima excesiva como reacción a la lesión inevitable durante la dilatación es el mismo que con catéteres de balón convencionales.

[0008] Una forma ventajosa para controlar la adherencia y la liberación de un fármaco desde un dispositivo médico, por ejemplo, un balón de angioplastia, es la selección de una formulación y recubrimiento adecuados que no requieren protección mecánica, o la interacción física o química adicional con el recubrimiento excepto el funcionamiento habitual del dispositivo, por ejemplo el inflado de un balón plegado para inducir la liberación del fármaco. Aunque es deseable y se ha intentado frecuentemente, los objetivos conflictivos de la adherencia perfecta durante la producción y antes de su uso y liberación inmediata en el sitio de acción hacen que sea una tarea difícil. Una gran variedad de solicitudes de patente vagamente describen medidas, composiciones y dispositivos para resolver este problema para los catéteres con balón convencionales, ya sea mediante la selección de fármacos, la elección de procesos de recubrimiento específicos o formulaciones que contienen diversos aditivos. Las largas listas de compuestos se han copiado de libros de texto de química, farmacología o farmacia, pero incluso con extensas descripciones de la experimentación, no son suficientemente claras para permitir que una persona familiarizada con el tema y experta en la materia llegue a una solución satisfactoria sin actividad inventiva. Los ejemplos de la técnica anterior son US 2008/0118544 que describe un número excesivo de sustancias y clases de sustancias o USP 7.445.795 que describe el uso de "inhibidores de hidratación" no aplicable a la clase preferida de fármacos muy lipófilos que requieren "potenciadores de hidratación" o "potenciadores de la dispersión y disolución" como, por ejemplo, se describe en WO 2004/028582. Aunque los aditivos hidrófilos (que pueden considerarse como "potenciadores de la hidratación") trabajan muy bien en ciertas membranas de balones convencionales (Scheller B, Mota U, Abramjuk C, Bernhardt U, Böhm M, Nickenig G. Recubrimiento de balón con paclitaxel - un nuevo método para la prevención y terapia de la restenosis. *Circulation* 2004; 110: 810-814), la adherencia a diversos balones convencionales modernos o balones de PTA o PTCA de raspado es demasiado débil o demasiado apretada dando lugar a la pérdida prematura de una proporción importante del fármaco o liberación incompleta en el sitio diana. Ninguna de las composiciones conocidas se ha intentado en catéteres con balón de raspado o corte.

Técnica anterior: Antioxidantes

[0009] En teoría, los antioxidantes abordan una característica casi universal del tejido enfermo, es decir, las "especies reactivas de oxígeno", y deben tener amplias aplicaciones médicas. En la práctica, sólo muy pocos ensayos clínicos controlados han demostrado los efectos beneficiosos de los antioxidantes (Suzuki K. Antioxidants for therapeutic use: Why are only a few drugs in clinical use? *Advanced Drug Delivery Reviews* 2009; 61: 287-289). Los antioxidantes se mencionan como fármacos potencialmente útiles para el tratamiento de una enfermedad vascular focal, tal como la estenosis, restenosis, placas ateroscleróticas, y placas vulnerables en el documento US 2009/0136560 sin aditivo, en USP 5.571.523 como agentes inductores de la apoptosis en células musculares lisas vasculares, en el documento WO 2004/022124 como fármacos activos o como "inhibidores de la hidratación". En el documento US 2008/0241215 se propone el probucol, un fármaco aprobado para el tratamiento de la hiperlipidemia, un factor de riesgo conocido para la arteriosclerosis, como el principio activo en el recubrimiento de stent, ya sea solo o en combinación con rapamicina u otro agente anti-reestenosis en una formulación de liberación lenta. El documento US 6.211.247 reivindica composiciones farmacéuticas que contienen una dosis eficaz de resveratrol para

prevenir o tratar varias patologías vasculares después de intervenciones coronarias. De manera similar, el documento US 2007/0037739 describe sistemas de liberación local que comprenden varios agentes bioactivos, incluyendo resveratrol, que solos o en las combinaciones específicas, son adecuados para tratar o prevenir la proliferación de células lumbales anormales. Ninguno de los documentos antes mencionados contiene datos que favorezcan el uso como aditivos a un fármaco lipófilo para retrasar la velocidad de liberación del fármaco y no se describen composiciones específicas que aborden los problemas anteriormente mencionados de adhesión de un fármaco antes de que se alcance la lesión diana y la liberación inmediata cuando sea necesario.

[0010] Se utilizan habitualmente proporciones pequeñas de antioxidantes para proteger fármacos o nutrientes de la descomposición por el oxígeno o la oxidación, una aplicación que también se ha propuesto para los fármacos recubiertos en dispositivos médicos implantables, tales como stents (US 2007/0020380, US 2009/0246253) o catéteres con balón (US 2005/0037048, US2009/0246252, especialmente el párrafo [105]). Sin embargo, los antioxidantes se utilizan habitualmente en proporciones de menos del 1% en peso en relación con el 100% en peso del fármaco. Normalmente se pretende utilizar el menor antioxidante posible, es decir, menos del 0,1% en peso en relación con el 100% en peso del fármaco (Voigt R. Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie 5. Edición, Verlag Chemie, Weinheim – Deerfield Beach, Florida - Basilea, 1984). El documento US2005/0037048 describe un ejemplo específico que se refiere a un fármaco seleccionado en una matriz polimérica que requiere una proporción inusualmente elevada de antioxidante.

[0011] De nuevo, ninguno de los documentos mencionados anteriormente proporciona ningún indicio para una ventaja en la utilización de antioxidantes en combinación con fármacos estables (es decir, fármacos resistentes a la oxidación) y/o a niveles de dosis que no proporcionan una acción terapéutica o profiláctica.

Presente invención

[0012] El problema subyacente de la presente invención fue la provisión de un catéter con balón de raspado o corte con una adherencia mejorada del fármaco sin efecto negativo sobre la liberación del fármaco en el sitio diana.

[0013] El problema se resolvió mediante un catéter con balón de raspado o corte según la reivindicación 1. En otras palabras, el problema se resolvió mediante un catéter con balón de raspado o corte que lleva al menos en una parte de su superficie al menos una preparación de fármaco insensible a la oxidación o una preparación de fármaco sin polímero insensible a la oxidación y al menos un antioxidante lipófilo en una proporción de 3-100% en peso de dicho al menos un antioxidante lipófilo en relación con el 100% en peso del fármaco, en el que dicho al menos un fármaco insensible a la oxidación se selecciona entre taxanos, talidomida, estatinas, corticoides y derivados lipófilos de corticoides, y dicho al menos un antioxidante lipófilo se selecciona entre ácido nordihidroguaiarético, resveratrol y galato de propilo. "Libre de polímero" significa que no hay polímero adicional como parte del recubrimiento. Las realizaciones preferidas se describen en las reivindicaciones dependientes. Normalmente, se utilizan antioxidantes para estabilizar los fármacos sensibles a la oxidación frente a la degradación por oxígeno. Se consideran no útiles en este sentido si el fármaco es estable frente a la degradación oxidativa, es decir, si el fármaco es insensible a la oxidación. A continuación, los términos "fármaco insensible a la oxidación", "fármaco activo" y "fármaco" se utilizan indistintamente significando un fármaco insensible a la oxidación si se refiere a la invención.

[0014] Durante las pruebas de una gran variedad de métodos de recubrimiento, aditivos y combinaciones de fármacos, se realizó el sorprendente descubrimiento de que ciertos antioxidantes lipófilos añadidos a fármacos menos o incluso más lipófilos y más o menos solubles en agua, que son insensibles a la oxidación, en una proporción en masa definida, aumentan significativamente la adherencia del fármaco a los balones de raspado y corte durante la manipulación y en el paso a la lesión diana, incluso si la lesión diana se encuentra lejos del sitio donde el dispositivo entra primero en una vaina de introducción llena de sangre, catéter guía o receptáculo que contiene la sangre que fluye rápidamente. Esto también se probó con balones de raspado. A pesar de la tensión mecánica adicional (en comparación con los balones convencionales) impuesta sobre el recubrimiento debido al movimiento de los cables de raspado que rodean los balones plegados, la pérdida del fármaco durante el paso a través de una válvula hemostática estrecha y un catéter guía curvado fue muy baja. De este modo, se utiliza al menos un antioxidante lipófilo en una cantidad de 3-100% en peso como un potenciador de la adherencia para fármacos que recubren un catéter con balón de raspado o corte durante esta etapa inicial de introducción del dispositivo médico en la vasculatura. La expresión "al menos un antioxidante lipófilo" significa que se incluyen los antioxidantes individuales, pero también mezclas de diferentes antioxidantes. Se pueden añadir otras sustancias o compuestos farmacéuticos para ajustar adicionalmente las propiedades del producto según la demanda con respecto a la estabilidad u otros requisitos farmacéuticos y tolerancia, etc.

[0015] Los ejemplos de fármacos activos son inhibidores de la proliferación celular, preferiblemente taxanos, tales como paclitaxel, docetaxel y protaxel. Alternativamente, los inhibidores específicos de la neovascularización, tales como la talidomida, las estatinas como la atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina o fármacos anti-inflamatorios como corticoides o derivados lipófilos incluso más preferidos de corticoides, tales como dipropionato de betametasona o dexametasona-21-palmitato son ejemplos de fármacos insensibles a la oxidación. Pueden aplicarse o combinarse varios fármacos si se requieren diferentes acciones farmacológicas o es necesario mejorar la eficacia o tolerancia. De este modo, la expresión "al menos un fármaco o preparación de fármaco" significa que están incluidos los

fármacos individuales, pero también mezclas de diferentes fármacos. Los fármacos preferidos son lipófilos (coeficiente de reparto entre n-butanol y agua > 10), o muestran una solubilidad en agua muy baja (< 1 mg / ml, 20°C). Se prefieren los fármacos que en estado seco son químicamente estables durante un almacenamiento a largo plazo sin la adición de un antioxidante, por ejemplo, paclitaxel y otros taxanos, estatinas, talidomida, corticosteroides y derivados lipófilos de corticoides. De éstos, los preferidos son paclitaxel, protaxel y docetaxel, siendo el paclitaxel el fármaco más preferido. Los fármacos se deben utilizar en un intervalo de dosis que proporcione el efecto deseado sin comprometer las características técnicas del balón recubierto (catéter con balón), tal como la flexibilidad. Un intervalo de dosis preferida es de 1 a $10\text{ }\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de superficie del balón, lo más preferido hasta $6\text{ }\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

[0016] Los antioxidantes lipófilos son antioxidantes que son sólidos a temperaturas de hasta 40°C . Los preferidos son el ácido nordihidroguaiarético, galato de propilo y resveratrol, más preferidos el ácido nordihidroguaiarético y el resveratrol, el más preferido solo resveratrol. El probucol no es un aditivo preferido.

[0017] Las combinaciones de estos antioxidantes con los fármacos mencionados anteriormente mostraron una adherencia mejorada. Las diferentes combinaciones, especialmente con otros fármacos insensibles a la oxidación, no mostraron una adherencia significativamente mejorada o requerían cantidades muy elevadas del antioxidante que afecta a las características mecánicas de los balones (mucho más del 100% en peso en relación con el 100% en peso del fármaco).

[0018] Antioxidante lipófilo significa que el coeficiente de reparto del antioxidante entre el n-butanol y el agua es > 1 , más preferiblemente > 10 y aún más preferiblemente > 100 .

[0019] Preferiblemente, el fármaco es más lipófilo que el antioxidante, es decir, el coeficiente de reparto entre n-butanol y agua del fármaco es mayor que el coeficiente de reparto entre n-butanol y agua del antioxidante. Si, sin embargo, un excipiente evita la pérdida prematura del fármaco del dispositivo médico y/o aumenta la transferencia rápida y completa al tejido, no se excluirá por sus propiedades fisicoquímicas.

[0020] En la densidad de dosis utilizada los antioxidantes elegidos no muestran efectos terapéuticos o profilácticos relevantes con respecto de la enfermedad que es tratada por el dispositivo médico recubierto ni es la cantidad relativa del antioxidante elegido para proteger el fármaco de la descomposición oxidativa. Esto significa que se prefiere una dosis no bioactiva del antioxidante. La densidad de la dosis y la proporción de masas del antioxidante con respecto al fármaco únicamente están optimizados con respecto a la adhesión del fármaco y la liberación de la superficie del dispositivo médico. La dosis de antioxidante sobre el dispositivo médico es demasiado baja para proporcionar el efecto farmacológico deseado, es decir, es ineficaz por sí misma. El antioxidante sobre el dispositivo médico no es necesario para proteger el fármaco activo (por ejemplo, el fármaco antiproliferativo) de la descomposición oxidativa durante la producción, la esterilización y el almacenamiento; al menos no se requiere en la dosis o concentración aplicada de acuerdo con la presente invención. "No se requiere" significa que el fármaco activo es lo suficientemente estable sin el antioxidante o en una dosis o densidad de dosis o proporción con respecto al fármaco activo del antioxidante por debajo de la dosis de acuerdo con la presente invención. "Estabilidad suficiente" significa que menos del 5% del fármaco activo se pierde debido a la descomposición oxidativa entre el recubrimiento del dispositivo y el uso en pacientes un año después de la producción, si se almacena a temperatura ambiente (= fármaco o preparación de fármaco estable frente a la descomposición oxidativa, exposición al oxígeno del aire no excluido). En conclusión, la presente invención se refiere a una combinación de un antioxidante con un fármaco que no requiere protección frente a la descomposición oxidativa o al menos una dosis del antioxidante que supera la cantidad de antioxidante requerida para proteger el fármaco de la oxidación por su acción antioxidante. El antioxidante sirve como aditivo o excipiente que no funciona como estabilizante para un principio activo (fármaco) biológicamente activo sensible a la oxidación ni muestra un efecto terapéutico o profiláctico por sí mismo en la dosis seleccionada.

[0021] La dosis del antioxidante en la superficie de un dispositivo médico puede definirse en relación con el fármaco terapéutico. Las relaciones preferentes (peso/peso) son 3-100% de antioxidante del peso del fármaco. Por ejemplo, si la densidad de dosis del fármaco es de $5\text{ }\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de la superficie del dispositivo, la cantidad de antioxidante es $0,15\text{-}5,0\text{ }\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Las proporciones más altas del antioxidante se pueden seleccionar si el fármaco se aplica en una dosis por debajo de $3\text{ }\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de la superficie del dispositivo o si se mejora adicionalmente la adhesión del fármaco a la superficie del dispositivo. La carga de antioxidante del dispositivo puede llegar a $10\text{ }\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Una carga superior es posible. Otros intervalos preferidos para la relación de antioxidante con respecto a fármaco sobre una base de peso/peso son 5-100%, más preferiblemente 10-100%, e incluso más preferiblemente 20-100% y lo más preferiblemente 50-100% en relación al 100% del fármaco. Especialmente el intervalo de 50-100% en una base de peso/peso aumenta la adherencia significativamente (véase el ejemplo 3). La relación también puede definirse en relación a los moles: en una realización preferida, el antioxidante está presente desde 10% molar en relación con el fármaco a 200% molar. Pueden ser útiles mayores cantidades de antioxidante; sólo se pueden excluir si muestran por sí solos efectos profilácticos o terapéuticos farmacológicos significativos con respecto a la enfermedad a tratar.

[0022] Si se utiliza más de un fármaco el peso total de los fármacos o los moles totales de los fármacos sirven como base para el cálculo de la cantidad de antioxidante. Si se utiliza más de un antioxidante el peso total de los

antioxidantes o los moles totales de los antioxidantes sirven como base para el cálculo de la cantidad de los antioxidantes.

[0023] Se pueden aplicar otros aditivos y/o excipientes bien tolerados y aprobados para mejorar adicionalmente las propiedades mecánicas o farmacéuticas del recubrimiento. Se prefieren las composiciones de recubrimiento libres de polímero. Es una ventaja especial de las presentes composiciones que no requieren el uso de polímeros para prevenir la liberación prematura del fármaco. Sin embargo, se pueden añadir pequeñas cantidades de polímeros farmacéuticamente aceptables, tales como ácidos poliacrílicos, por ejemplo, para mejorar la distribución del fármaco en el balón o la adherencia del recubrimiento seco durante la manipulación. Pequeñas cantidades significan aproximadamente 1-20% en peso en relación con el 100% en peso del fármaco o fármacos. Si se utilizan polímeros, se prefieren sustancias con un peso molecular de bajo a moderado, es decir, de 2.000 a 50.000 D.

[0024] Normalmente, los fármacos y las mezclas de fármacos con aditivos recubren dispositivos médicos como formulaciones líquidas en disolventes volátiles, según la invención actual preferiblemente sin la adición de un polímero, es decir, libre de polímero. La elección del disolvente es importante para la distribución del fármaco en el dispositivo, especialmente si el dispositivo se recubre en una etapa avanzada de la producción. Una etapa avanzada de la producción de un balón de raspado o corte puede incluir los elementos de raspado o corte del dispositivo, las estructuras necesarias para fijar estos elementos y un balón ya plegado. Los disolventes determinan adicionalmente la estructura del recubrimiento en estado seco y la adherencia y la liberación del fármaco de la superficie. Los disolventes orgánicos preferidos son acetona, tetrahidrofurano, y diversos alcoholes, tales como metanol y etanol. Normalmente, se añade de un 1 a un 30% (volumen/volumen) de agua. El fármaco o fármacos y el antioxidante se pueden aplicar al mismo tiempo disueltos en el mismo disolvente o mezcla de disolventes. La solución o soluciones están libres de polímero en cualquier caso. En una realización preferida, el catéter con balón de raspado o corte ha sido recubierto libre de polímero con al menos un fármaco insensible a la oxidación y al menos un antioxidante ambos disueltos juntos en tetrahidrofurano o una mezcla de disolventes que contiene más del 25% (v/v) de tetrahidrofurano o se disuelven cada uno por separado opcionalmente seleccionando un disolvente diferente para dicho al menos un antioxidante lipofílico. Otra realización preferida se basa en un catéter con balón de raspado o corte, que ha sido recubierto libre de polímero con al menos un fármaco insensible a la oxidación y al menos un antioxidante disueltos juntos en acetona o una mezcla de disolventes que contiene más del 25% (v/v) de acetona o se disuelven cada uno por separado opcionalmente seleccionando un disolvente diferente para dicho al menos un antioxidante lipofílico. El recubrimiento con partículas secas, tales como micropartículas o nanopartículas, cristales, cápsulas, etc. o partículas suspendidas en una preparación líquida es posible. El recubrimiento con partículas puede facilitarse mediante una superficie rugosa o pegajosa del dispositivo médico.

[0025] Una variedad de procedimientos de recubrimiento que proporcionan capas más o menos uniformes en los dispositivos médicos son conocidos de la literatura y se describen en las solicitudes de patentes. Estas incluyen inmersión simple, pulverización, y métodos que proporcionan dosis precisas y distribuciones homogéneas (por ejemplo, el documento WO 2009/018816). El recubrimiento puede aplicarse por etapas, ya sea como múltiples capas de la misma composición o como capas con diferentes composiciones, por ejemplo, el fármaco primero y el antioxidante segundo o en el orden opuesto. Todos estos métodos pueden aplicarse a las formulaciones de la presente invención. El recubrimiento secuencial con, por ejemplo, (a) el fármaco primero y (b) segundo el antioxidante disuelto en un disolvente en el que el fármaco es poco soluble mediante, por ejemplo, pulverización da lugar a capas sustancialmente separadas. Esto es completamente diferente de la aplicación de antioxidantes para protección química de fármacos sensibles a la oxidación que requiere una mezcla homogénea del antioxidante con el fármaco.

[0026] De este modo, una realización preferida de la presente invención es un catéter con balón de raspado o corte que ha sido recubierto secuencialmente sin polímero con al menos un fármaco insensible a la oxidación y al menos un antioxidante lipofílico de una manera en la que el fármaco insensible a la oxidación y el antioxidante no están mezclados homogéneamente.

[0027] Además, el catéter con balón de raspado o corte recubierto se puede secar bajo diferentes condiciones, tales como la temperatura, flujo de aire, composición del gas, y la presión en las diferentes etapas del proceso de producción. Se pueden almacenar en sellados estancos de vapor de agua con un agente de absorción de agua envasado por separado en el sellado.

[0028] La materia de la presente invención son catéteres con balón de raspado o corte, por ejemplo catéteres para angioplastia o angioplastia coronaria. Se prefieren catéteres con balón de raspado o corte para un uso a corto plazo durante una terapia guiada por imagen intervencionista. El uso a corto plazo significa que el dispositivo no se implanta, sino que se elimina del cuerpo cuando se termina el procedimiento, normalmente en menos de 10 minutos, pero nunca más tarde de unas pocas, preferiblemente 5, horas después del final del procedimiento. Los catéteres pueden contener membranas de balones fabricadas de diversos polímeros y copolímeros, poliamidas (nylon 12, pebax), polietilenos, poliuretanos, diversos polivinilos y similares. Independientemente del tipo de material, las propiedades de adherencia y liberación de fármacos se mejoran mediante la adición de antioxidantes lipófilos. Además, los catéteres comprenden elementos que tienen por objetivo el raspado o el corte de las superficies en

contacto directo con los balones inflados, por ejemplo, cables con diferentes perfiles, o protuberancias de la superficie del balón.

[0029] El catéter con balón de raspado o corte lleva dicho al menos un fármaco o preparación de fármaco y dicho al menos un antioxidante lipófilo al menos en una parte de su superficie que está destinada a entrar en estrecho contacto con el tejido a tratar, por ejemplo, el balón en la parte distal de un eje del catéter. Esto significa que al menos el 5%, preferiblemente más del 50%, lo más preferiblemente más del 90% de la superficie está recubierta. El balón de un catéter con balón de raspado o corte tiene una parte cilíndrica central y dos extremos cónicos opuestos. Si se recubre menos del 100% de la superficie del catéter con balón, se prefiere que la parte cilíndrica esté recubierta y que al menos partes de los extremos cónicos o completos permanezcan sin recubrir.

[0030] Otra realización es un catéter con balón de raspado o corte que lleva al menos en una parte de su superficie libre de polímero al menos un fármaco de tipo Limus o preparación del fármaco de tipo Limus y al menos un antioxidante lipófilo, que es ácido nordihidroguaiarético o resveratrol, preferiblemente resveratrol, en una proporción de 3-100% en peso de dicho al menos un antioxidante lipófilo en relación con el 100% en peso del fármaco.

[0031] Preferiblemente, el fármaco de tipo Limus es un inhibidor de mTOR, más preferiblemente seleccionado entre sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus y temsirolimus, lo más preferente sirolimus. Con respecto a los modos preferidos para llevar a cabo la realización, se aplica lo mismo que se ha descrito anteriormente con respecto a la combinación de fármaco/preparaciones de fármaco insensible a la oxidación y antioxidantes lipófilos.

[0032] A continuación, la invención se describe por medio de ejemplos.

Ejemplo de referencia 1

[0033] Se recubrieron balones para angioplastia coronaria transluminal percutánea tipo A (AngioSculpt 3,5 - 20 mm, AngioScore, Inc., Fremont CA, Estados Unidos) con paclitaxel solo o combinado con iopromida (agente de contraste yodado según el documento WO 02/076509) o diferentes cantidades de hidroxitolueno butilado (BHT), disolvente: acetona/etanol/H₂O. Los balones recubiertos se ensayaron con respecto a la pérdida de paclitaxel durante el paso a través de una válvula hemostática, catéter guía Medtronic Launcher JL 3,5 6F y un minuto en sangre agitada (37°C). Cuando se mezclan en concentración suficiente para la solución de recubrimiento, el BHT mejoró la adhesión de paclitaxel.

Solución de recubrimiento	Etiquetado del catéter	Pérdida en el paso a la lesión, % de la dosis
Sin aditivo	1	24
	2	40
Iopromida como aditivo; aproximadamente 0,5 mg/mg paclitaxel	3	49
	4	34
BHT 5% = 0,05 mg BHT/mg de paclitaxel	5	15
	6	26
BHT 5% = 0,24 mg BHT/mg de paclitaxel	7	10
	8	6

Ejemplo 2

[0034] Se recubrieron balones para angioplastia coronaria transluminal percutánea tipo A con paclitaxel solo o combinado con iopromida (agente de contraste yodado según el documento WO 02/076509), véase el ejemplo 2, o hidroxitolueno butilado (BHT) o ácido nordihidroguaiarético. Los balones recubiertos se ensayaron con respecto a la pérdida de paclitaxel durante el paso a través de una válvula hemostática, catéter guía Medtronic Launcher JL 3,5 6F y en sangre agitada (37°C) durante un minuto. Cuando se mezclan en concentración suficiente para la solución de recubrimiento, los antioxidantes lipófilos mejoran la adhesión de paclitaxel, a la vez que no se perjudicó la liberación durante el inflado del balón en una arteria coronaria (determinada en experimentos separados).

Solución de recubrimiento	Etiquetado	Pérdida en el paso a la lesión, % de la dosis	Paclitaxel residual en balones, % de la dosis
Sin aditivo acetona/etanol/H ₂ O	Control 1, 2	32	sin datos
Iopromida como aditivo; aproximadamente 0,5 mg/mg paclitaxel; acetona/etanol/H ₂ O	Control 3, 4	42	~ 10

BHT 24% = 0,24 mg BHT/mg de paclitaxel; acetona/etanol/H ₂ O	A	15,3 ± 9,5	11
BHT 24% = 0,24 mg BHT/mg de paclitaxel; tetrahidrofurano/etanol/H ₂ O	B	3,4 ± 4,8	13
Ácido nordihidroguaiarético 35% = 0,35 mg/mg paclitaxel; acetona/etanol/H ₂ O	C	4,2 ± 7,2	sin datos

Ejemplo 3

- 5 [0035] Se recubrieron balones para angioplastia coronaria transluminal percutánea tipo A con paclitaxel sin resveratrol o combinado con resveratrol. Los balones recubiertos se ensayaron con respecto a la pérdida de paclitaxel tal como se describe en el ejemplo 1. Cuando se mezclan en concentración suficiente para la solución de recubrimiento, el resveratrol mejoró la adhesión de paclitaxel.

Solución de recubrimiento	Etiquetado	Pérdida en el paso a la lesión, % de la dosis
Resveratrol 0% acetona/tetrahidrofurano/H ₂ O	Control	25 ± 8
Resveratrol 20% = 0,2 mg/mg de paclitaxel; acetona/tetrahidrofurano/H ₂ O	N	21 ± 6
Resveratrol 50% = 0,5 mg/mg de paclitaxel; acetona/tetrahidrofurano/H ₂ O	O	7 ± 11

10 **Ejemplo de referencia 4**

- 15 [0036] Se recubrieron balones para angioplastia coronaria transluminal percutánea tipo A en condición ya plegada con paclitaxel sin o con ácido poliacrílico. El ácido poliacrílico (peso molecular de aproximadamente 6000 D (Polysciences Inc., Estados Unidos) y el glicerol mejoraron la homogeneidad del recubrimiento en el balón.

Solución de recubrimiento	Etiquetado	Distribución en los balones
Paclitaxel sin ácido poliacrílico acetona/tetrahidrofurano/H ₂ O	N	Extendida limitada a la superficie directamente accesible
0,08 mg de ácido poliacrílico + 0,06 mg de glicerol/mg de paclitaxel acetona/tetrahidrofurano/H ₂ O	D	Distribución irregular, parcialmente por debajo de los pliegues
0,15 mg de ácido poliacrílico + 0,06 mg de glicerol/mg de paclitaxel acetona/tetrahidrofurano/H ₂ O	E	Distribución casi homogénea incluyendo las áreas por debajo de los pliegues

REIVINDICACIONES

1. Catéter con balón de raspado o corte que lleva al menos en una parte de su superficie sin polímero:
al menos un fármaco o preparación de fármaco sin polímero, en el que el fármaco o preparación de fármaco es estable contra la descomposición oxidativa y se selecciona entre taxanos, talidomida, estatinas, corticoides y derivados lipófilos de corticoides, o
al menos un fármaco de tipo Limus o preparación de fármaco de tipo Limus, y
al menos un antioxidante lipófilo en una proporción de 3-100% en peso de dicho al menos un antioxidante lipófilo en relación con el 100% en peso del fármaco,
en el que dicho al menos un antioxidante lipófilo se selecciona entre ácido nordihidroguaiarético, resveratrol y galato de propilo, y
en el que se excluye una combinación de fármacos Limus o preparaciones de fármaco de tipo Limus con galato de propilo como antioxidante lipófilo.
2. Catéter con balón de raspado o corte, según la reivindicación 1, en el que dicho al menos un antioxidante lipófilo está contenido en una proporción de 5-100% en peso en relación con el 100% en peso de dicho al menos un fármaco.
3. Catéter con balón de raspado o corte, según la reivindicación 1, en el que dicho al menos un antioxidante lipófilo está contenido en una proporción de 20-100% en peso en relación con el 100% en peso de dicho al menos un fármaco.
4. Catéter con balón de raspado o corte, según la reivindicación 1, en el que dicho al menos un antioxidante lipófilo está contenido en una proporción de 50-100% en peso en relación con el 100% en peso de dicho al menos un fármaco.
5. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho al menos un fármaco es más lipófilo que el antioxidante.
6. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el taxano se selecciona entre paclitaxel, protaxel o docetaxel.
7. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la estatina se selecciona entre atorvastatina, cerivastatina o fluvastatina; el corticoide o el derivado lipófilo del corticoide se selecciona entre dipropionato de betametasona o dexametasona-21-palmitato.
8. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la carga de dicho al menos un antioxidante es de hasta 10 µg/m² de superficie de catéter recubierta.
9. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que dicho al menos un antioxidante es ácido nordihidroguaiarético o resveratrol.
10. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que se ha recubierto sin polímero con al menos un fármaco estable contra la descomposición oxidativa y al menos un antioxidante lipófilo ambos disueltos juntos en tetrahidrofurano o una mezcla de disolventes que contienen más del 25% (v/v) de tetrahidrofurano o cada uno disuelto por separado.
11. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que se ha recubierto sin polímero con al menos un fármaco estable contra la descomposición oxidativa y al menos un antioxidante lipófilo ambos disueltos juntos en acetona o una mezcla de disolventes que contienen más del 25% (v/v) de acetona o cada uno disuelto por separado.
12. Catéter con balón de raspado o corte, según la reivindicación 10 u 11, en el que se selecciona un disolvente diferente para dicho al menos un antioxidante lipófilo.
13. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que se ha recubierto secuencialmente sin polímero con al menos un fármaco estable contra la descomposición oxidativa y al menos un antioxidante lipófilo de manera que el fármaco y el antioxidante no se mezclan de manera homogénea.
14. Catéter con balón de raspado o corte, según la reivindicación 1, en el que dicho al menos un fármaco de tipo Limus es un inhibidor de mTOR.
15. Catéter con balón de raspado o corte, según la reivindicación 14, en el que el inhibidor de mTOR se selecciona entre sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus y temsirolimus.