

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 765**

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: **18.04.2011 E 11714589 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2593150**

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:

28.09.2015

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 2 546 765 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.

20 **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.

45 **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] 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.

[0006] 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.

[0007] 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" 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

[0008] 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. 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.

[0009] 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 (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).

[0010] El documento US-A1-2008/118544 describe recubrimientos para la liberación de fármacos para dispositivos médicos, que incluyen un agente terapéutico y un aditivo, que tiene una parte hidrófila y una parte hidrófoba.

[0011] El documento US-A1-2005/037048 describe un dispositivo médico que contiene un agente terapéutico y un antioxidante para reducir la oxidación del agente terapéutico.

[0012] El documento US-B2-7.445.792 describe un dispositivo médico con un inhibidor de hidratación para controlar la velocidad de elución de un agente beneficioso.

[0013] El documento US-A1-2007/020380 describe un procedimientos de disposición de un antioxidante en un dispositivo médico.

Presente invención

[0014] 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.

[0015] 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 o fármacos y al menos un antioxidante lipófilo que comprende ácido nordihidroguaiarético en una proporción de 3-100% en peso del ácido nordihidroguaiarético en relación con el 100% en peso del fármaco. Las realizaciones preferidas se describen en las reivindicaciones dependientes.

[0016] 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 incluso más lipófilos y menos solubles en agua 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 de 3 curvas 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. La expresión "al menos un antioxidante lipófilo" significa que se incluyen los antioxidantes individuales, pero también mezclas de diferentes antioxidantes.

[0017] Los ejemplos preferidos de fármacos activos son inhibidores de la proliferación celular, preferiblemente taxanos, tales como paclitaxel, docetaxel y protaxel, inmunosupresores que pertenecen a la clase de sustancias que se unen a la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), es decir, inhibidores de mTOR, tales como sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus y temsirolimus, lo más preferente, sirolimus, referidos como fármacos de tipo limus. 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. 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).

[0018] Los aditivos preferidos para los fármacos activos son antioxidantes lipófilos, particularmente preferidos son antioxidantes que son sólidos a temperaturas de hasta 40°C. El antioxidante lipófilo reivindicado comprende ácido nordihidroguaiarético. Otras realizaciones pueden incluir hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo y palmitato de ascorbilo. El probucol no es un aditivo preferido. La combinación de fármacos de tipo limus que se unen a mTOR con hidroxitolueno butilado está excluida tal como se ha mencionado anteriormente. Esto aplica a combinaciones del fármaco individual con el antioxidante individual, así como a combinaciones de hidroxitolueno butilado con mezclas que consisten en diferentes fármacos de tipo limus.

[0019] 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 .

5 **[0020]** 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.

10 **[0021]** 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. 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).

25 **[0022]** 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 $5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ de la superficie del dispositivo, la cantidad de antioxidante es $0,15\text{-}5,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. Las proporciones más altas del antioxidante se pueden seleccionar si el fármaco se aplica en una dosis por debajo de $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ 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 $10 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. 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% en relación al 100% del fármaco. 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.

35 **[0023]** 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.

40 **[0024]** 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.

45 **[0025]** Normalmente, los fármacos y las mezclas de fármacos con aditivos recubren dispositivos médicos como formulaciones líquidas en disolventes volátiles. 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. Alternativamente, se pueden disolver por separado en el mismo disolvente o diferentes disolventes y aplicarse de manera secuencial. En una realización preferida, el catéter con balón de raspado o corte ha sido recubierto con al menos un fármaco y al menos un antioxidante ambos disueltos juntos o cada uno por separado en tetrahidrofurano o una mezcla de disolventes que contiene más del 25% (v/v) de tetrahidrofurano. Otra realización preferida se basa en un catéter con balón de raspado o corte, que ha sido recubierto con al menos un fármaco y al menos un antioxidante disueltos juntos o cada uno por separado en acetona o una mezcla de disolventes que contiene más del 25% (v/v) de acetona. 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.

65 **[0026]** 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. Éstas 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. Además, los dispositivos médicos recubiertos se pueden 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.

[0027] 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.

[0028] 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.

[0029] A continuación, la invención se describe por medio de ejemplos.

Ejemplo de referencia 1

[0030] 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

[0031] 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
---------------------------	------------	---	---

ES 2 546 765 T3

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

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Catéter con balón de raspado o corte que lleva al menos en una parte de su superficie al menos un fármaco o preparación de fármaco y al menos un antioxidante lipófilo que comprende ácido nordihidroguaiarético en una proporción de 3-100% en peso del ácido nordihidroguaiarético en relación con el 100% en peso del fármaco.
- 10 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, más preferiblemente en una proporción de 10-100% en peso, e incluso más preferiblemente en una proporción de 20-100% en peso en relación con el 100% en peso de dicho al menos un fármaco.
- 15 3. Catéter con balón de raspado o corte, según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho al menos un fármaco es más lipófilo que el antioxidante.
- 20 4. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho al menos un fármaco es un fármaco de tipo limus, preferiblemente un inhibidor de mTOR, más preferiblemente seleccionado entre sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus y temsirolimus, lo más preferiblemente sirolimus.
- 25 5. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho al menos un fármaco es un inhibidor de la proliferación celular, preferiblemente un taxano, más preferiblemente, paclitaxel, protaxel o docetaxel.
- 30 6. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho al menos un fármaco es un inhibidor de la neovascularización, preferiblemente la talidomida; una estatina, preferiblemente, atorvastatina, cerivastatina o fluvastatina; un corticoide o un derivado lipófilo de un corticoide, preferiblemente dipropionato de betametasona o dexametasona-21-palmitato.
- 35 7. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que dicho al menos un antioxidante es sólido a temperaturas de hasta 40°C.
- 40 8. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicho al menos un antioxidante tiene un coeficiente de reparto entre butanol y agua de más de 1, más preferiblemente de más de 10 y aún más preferiblemente de más de 100.
- 45 9. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la carga de dicho al menos un antioxidante es de hasta 10 µg/mm² de superficie de catéter recubierta.
10. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que se ha recubierto con al menos un fármaco y al menos un antioxidante ambos disueltos juntos o cada uno por separado en tetrahidrofurano o una mezcla de disolventes que contienen más del 25% (v/v) de tetrahidrofurano.
11. Catéter con balón de raspado o corte, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que se ha recubierto con al menos un fármaco y al menos un antioxidante ambos disueltos juntos o cada uno por separado en acetona o una mezcla de disolventes que contienen más del 25% (v/v) de acetona.