

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 348**

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: **11.10.2012 E 12778272 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2766062**

54 Título: **Formulaciones mejoradas para dispositivos médicos revestidos con fármaco**

30 Prioridad:

**14.10.2011 US 201161547448 P**

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

**06.11.2015**

73 Titular/es:

**INNORA GMBH (100.0%)  
Robert-Koch-Platz 4  
10115 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**SPECK, ULRICH**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 550 348 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 mejoradas para dispositivos médicos revestidos con fármaco

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a la transferencia de paclitaxel adherido laxamente a la superficie de un catéter de balón para angioplastia en un sitio dentro del cuerpo, habitualmente la pared de un vaso sanguíneo enfermo. La aplicación más frecuente es la terapia de fármaco local durante la angioplastia transluminal percutánea (ATP) o la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Estas intervenciones se llevan a cabo para restaurar el flujo sanguíneo en vasos sanguíneos estenóticos u ocluidos, habitualmente en arterias. Se introduce un catéter en una arteria mayor. En el extremo distal, el catéter porta un balón cilíndrico en un estado plegado con un diámetro muy pequeño. En este estado el balón puede entrar o pasar el segmento estenótico u ocluido del vaso sanguíneo. Una vez situado en el segmento estrechado, se hincha el balón con una presión baja o alta para expandir la luz del vaso sanguíneo hasta su diámetro original. Simultáneamente, puede transferirse un fármaco a la pared del vaso para evitar un reestrechamiento temprano o tardío debido a la hiperproliferación de la pared del vaso dañado.

**Antecedentes**

Los dispositivos médicos pueden contener fármacos para mejorar la tolerancia, eficacia o tiempo de vida *in vivo* del dispositivo o utilizar el dispositivo 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/mm<sup>2</sup> de superficie de dispositivo), la estabilidad química, la adherencia, la tasa de liberación y la cantidad total liberada son elementos importantes y con frecuencia críticos de la formulación de fármaco. Estas propiedades resultan todavía más críticas cuanto más varíen los requisitos durante la producción y aplicación del dispositivo o incluso pueden ser contradictorias. Los catéteres para angioplastia revestidos de fármaco son ejemplos típicos: el revestimiento de fármaco debe adherirse firmemente para tolerar el estrés mecánico durante la producción, incluyendo el pliegue de balones, el fruncido de estents, el empaquetamiento, el envío 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 de vasos sanguíneos posiblemente tortuosos y estrechos. Al hinchar el balón, el fármaco debería liberarse en un minuto o menos tan rápida y completamente como resulte posible. El problema fue demostrado por Cremers *et al.* (Cremers B., Biedermann M., Mahnkopf D., Böhm M., Scheller B. Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. Clin. Res. Cardiol. 98:325-330, 2009), quienes recuperaron hasta 50% de la dosis de los balones tras la expansión durante un minuto en arterias coronarias de cerdos, mientras que otros catéteres revestidos con el mismo fármaco y dosis pero en una formulación diferente liberaron más de 95%. Se consiguieron resultados prácticamente perfectos (es decir, una pérdida de sólo 10% de la dosis y sólo aproximadamente 10% de fármaco residual sobre el balón tras la expansión en una arteria) con un balón prototipo rígido (Scheller B., Speck U., Abramjuk C., Bernhardt U., Böhm M., Nickenig G. Paclitaxel balloon coating - a novel method for prevention and therapy of restenosis. Circulation 110:810-814, 2004). La aplicación de la misma composición de revestimiento en catéteres con balón modernos más flexibles resultó en problemas, es decir, una pérdida prematura más grande de fármaco. Todos los tipos de catéteres con balón suponen retos específicos con respecto al revestimiento con fármaco del balón, una adherencia suficiente o una liberación rápida y completa.

**Técnica anterior: protección frente a la pérdida prematura de fármaco**

La liberación prematura de fármaco a partir de un balón es un problema importante que ha sido tratado mediante una diversidad de métodos. Algunos de ellos son mecánicos, por ejemplo la utilización de tubos protectores, vainas o cubiertas. Son ejemplos las patentes US nº 5.370.614, nº 6.306.166 y nº 6.616.650, que dan a conocer diversas vainas protectoras que se retraen antes de hinchar el balón, o la patente US nº 6.419.692, que propone una cubierta que estalla durante la expansión del balón. Se adopta un enfoque diferente en la patente US nº 5.893.840, que da a conocer membranas de balón estructuradas con cavidades diminutas; el documento WO 94/23787 con membranas de balón rugosas para incrementar la adherencia del revestimiento, o más recientemente la patente US nº 7.108.684, que propone una bolsa que protege la capa que contiene fármaco sobre el balón, y el documento WO 2009/066330, que da a conocer métodos en los que se sitúa el fármaco selectivamente bajo los pliegues de un balón plegado. Aunque eficaces, estos métodos adolecen de las desventajas de incrementar la complejidad y el coste de producción o de provocar que la manipulación de los dispositivos resulte más difícil, o de incrementar el diámetro de los dispositivos (que deben mantenerse tan pequeños como resulte posible para facilitar el paso a través de lesiones estenóticas). En algunas formas de realización, las membranas protectoras o membranas perforadas impiden la transferencia homogénea del fármaco al tejido o incluso comportan un riesgo para el paciente.

Otros enfoques utilizan métodos físicos o químicos para controlar la liberación de los fármacos a partir de una superficie del balón, por ejemplo la patente US nº 5.304.121 describe un hidrogel que libera el fármaco sólo tras la exposición a un agente inductor; la patente US nº 5.199.951 se basa en la activación térmica; según la patente US nº 7.445.792, un "inhibidor de hidratación" lipofílico protege los fármacos solubles en agua de la liberación prematura, y según la patente US nº 5.370.614, una matriz viscosa protege el fármaco de la liberación prematura; sin embargo, la matriz viscosa debe protegerse con una vaina durante el paso al segmento estenótico del vaso.

Ninguno de los métodos ha sido sometido a ensayo en la práctica ni se ha demostrado que satisfaga los requisitos de transferencia rápida, fiable y completa del fármaco hasta el tejido diana.

Las membranas de los catéteres de balón para angioplastia estándares consisten de poliamida, poliéster, poliéter, pebax, etc. La superficie es muy lisa, sin ninguna estructura particular. Se dispone de muy poca experiencia con superficies estructuradas. En un caso, el revestimiento de paclitaxel sobre una superficie estructurada no mostró el efecto farmacológico deseado debido a una liberación insuficiente de fármaco, en un experimento animal (Cremers B., Biedermann M., Mahnkopf D., Böhm M., Scheller B. Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. Clin. Res. Cardiol. 98:325-30, 2009) y en un ensayo clínico controlado (B. Cortese, A. Micheli, A. Picchi, A. Coppolaro, L. Bandinelli, S. Severi, U. Limbruno. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trials. The PICCOLETO Study Heart 96:1291-1296, 2010).

Algunos balones para angioplastia se combinan con determinadas estructuras realizadas en diferentes materiales de los de la membrana del balón, por ejemplo de metal, que no se integran y no forman parte de la membrana del balón. A título de ejemplo se mencionan los balones de corte y los balones de tanteo y un balón recientemente desarrollado que está circundado por elementos restrictivos que se expanden durante el hinchado con el balón (documento WO 2011/112863 A1). La opción de revestir el balón con determinados fármacos directamente o utilizando una matriz o microcápsulas se menciona en el documento WO 2011/112863 A1 (ver los párrafos [0015, 0035, 0038]). El revestimiento de fármaco de estos dispositivos más complejos requiere métodos y composiciones específicos. El revestimiento debe introducirse en la etapa apropiada de producción, por ejemplo antes de montar las estructuras adicionales sobre el balón, o posteriormente. La adherencia, liberación y estabilidad química del revestimiento resultan afectadas de manera diferente por los diferentes materiales. La adherencia y la liberación dependen de la estructura geométrica y los movimientos relativos de los pliegues y elementos restrictivos. Todas estas propiedades normalmente varían mucho en el caso de que deba revestirse una combinación de diferentes materiales.

Se conocen y se utilizan con éxito en la práctica numerosos métodos de liberación sostenida de fármaco, pero no resultan aplicables a dispositivos médicos que entran en contacto con el tejido diana durante sólo unos cuantos segundos o minutos. La liberación sostenida de fármaco habitualmente se consigue incluyendo el fármaco en un polímero que restringe la tasa de difusión a la superficie y de esta manera controla la transferencia al tejido contiguo.

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de un método o una formulación que proteja el revestimiento de pérdidas prematuras durante la producción, manipulación y en su tránsito hasta la lesión y todavía permitir una liberación inmediata y completa del principio activo en una localización y punto en el tiempo determinados por el usuario.

Una manera ventajosa de controlar tanto la adherencia como la liberación de un fármaco a partir de un dispositivo médico, por ejemplo un balón de angioplastia, es la selección de una formulación y un revestimiento adecuados que no requieran protección mecánica, o la interacción física o química adicional con el revestimiento excepto el funcionamiento habitual del dispositivo, por ejemplo el hinchado de un balón plegado para inducir la liberación del fármaco. Aunque deseable y probado con frecuencia, los objetivos en conflicto de adherencia perfecta antes del uso y liberación inmediata en el sitio de acción convierten lo anterior en una tarea difícil. Una gran diversidad de solicitudes de patente da a conocer vagamente medidas, composiciones y dispositivos para resolver dicho problema, mediante la selección de fármacos, la elección de procedimientos de revestimiento específicos, o formulaciones que contienen diversos aditivos. Se han copiado de libros de texto de química, farmacología o farmacia largas listas de compuestos, pero ni siquiera mediante una amplia experimentación han sido las exposiciones suficientemente claras para permitir que un experto en la materia alcance una solución satisfactoria sin una etapa inventiva. Son ejemplos de la técnica anterior el documento nº US 2008/0118544, que recita un número excesivo de sustancias y clases de sustancias, o la patente US nº 7.445.795, que da a conocer la utilización de "inhibidores de hidratación" no aplicable a la clase preferente de fármacos muy lipófilos que requiere "intensificadores de hidratación" o "intensificadores de dispersión y disolución", tal como, por ejemplo, se da a conocer en el documento WO 2004/028582. Aunque los aditivos hidrofílicos (que pueden considerarse "intensificadores de hidratación") funcionan bastante bien sobre determinadas membranas de balón (Scheller B., Speck U., Abramjuk C., Bernhardt U., Bohm M., Nickenig G. Paclitaxel balloon coating - a novel method for prevention and therapy of restenosis. Circulation 110:810-814, 2004), la adherencia del fármaco mezclado con dichos excipientes a diversos balones modernos de ATP o ACTP resulta excesivamente débil o excesivamente fuerte, resultando en la pérdida prematura de una proporción importante del fármaco o en la liberación incompleta en el sitio diana.

#### 60 **Técnica anterior: antioxidantes**

En teoría, los antioxidantes tratan una característica prácticamente universal del tejido enfermo: las "especies de oxígeno reactivo", y deberían presentar amplias aplicaciones médicas. En la práctica, sólo unos cuantos ensayos clínicos controlados han demostrado efectos beneficiosos de los antioxidantes (Suzuki K. Antioxidants for therapeutic use: Why are only a few drugs in clinical use?. Advanced Drug Delivery Reviews 61:287-289, 2009). Los antioxidantes se mencionan como fármacos potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades vasculares

focales, tales como la estenosis, la restenosis, las placas ateroscleróticas y placas vulnerables en el documento US 2009/0136560 sin aditivo; en la patente US nº 5.571.523 se mencionan como agentes que inducen apoptosis en las células de músculo liso vascular; en el documento WO 2004/022124 se mencionan como fármacos activos o como "inhibidores de hidratación". En el documento US 2008/0241215, el probucol, un fármaco autorizado para el tratamiento de la hiperlipemia, un factor de riesgo conocido de aterosclerosis, ha sido propuesto como principio activo en el revestimiento de estents, solo o en combinación con rapamicina u otro agente antiestenótico, en una formulación de liberación lenta. La patente US nº 6.211.247 reivindica composiciones farmacéuticas que contienen una dosis eficaz de resveratrol para la prevención o el tratamiento de diversas patologías vasculares tras intervenciones coronarias. De manera similar, el documento nº US 2007/0037739 da a conocer sistemas de administración local que comprenden diversos agentes bioactivos que incluyen resveratrol, que solos o en las combinaciones especificadas resultan adecuados para tratar o prevenir la proliferación anormal de células luminales. Ninguno de los documentos anteriormente mencionados contiene datos que animen a la utilización como aditivos de un fármaco lipofílico para retrasar la tasa de liberación del fármaco y no se dan a conocer composiciones específicas que resuelvan los problemas anteriormente indicados de adhesión de un fármaco antes de alcanzar la lesión diana y de liberación inmediata en caso de resultar necesaria.

Se utilizan comúnmente proporciones pequeñas de antioxidantes para proteger los fármacos o los nutrientes frente a la descomposición por oxígeno, u oxidación, una aplicación que también ha sido propuesta para fármacos de revestimiento de dispositivos médicos implantables, tales como estents (documentos US 2007/0020380 y US 2009/0246253) o catéteres con balón (documentos US 2005/0037048, US 2009/0246252, especialmente el párrafo [105]). Sin embargo, los antioxidantes se utilizan comúnmente en proporciones inferiores a 1% en peso respecto a 100% en peso del fármaco. Normalmente se pretende utilizar la menor cantidad posible de antioxidante, es decir menos de 0,1% en peso respecto a 100% en peso del fármaco (Voigt R. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. 5a edición, Verlag Chemie, Weinheim - Deerfield Beach, Florida - Basel, 1984). El documento US 2005/0037048 da a conocer un ejemplo concreto que se refiere a un fármaco seleccionado en una matriz polimérica que requiere una proporción inusualmente elevada de antioxidantes.

Nuevamente, ninguno de los documentos anteriormente mencionados proporciona ninguna sugerencia de que resulte ventajosa la utilización de antioxidantes en combinación con fármacos estables (es decir, resistentes a la oxidación) y/o a niveles de dosis que proporcionan ninguna acción terapéutica o profiláctica.

### Presente invención

El problema subyacente a la presente invención consiste en proporcionar un dispositivo médico revestido con fármaco con una adherencia mejorada del fármaco sin efectos negativos sobre la liberación del fármaco en el sitio diana. Especialmente, el problema subyacente de la presente invención consiste en proporcionar un dispositivo médico para el uso breve duradero, por ejemplo la angioplastia, consistente de diferentes materiales, con una adherencia mejorada del fármaco sin efectos negativos sobre la liberación del fármaco en el sitio diana.

El problema ha sido resuelto mediante un dispositivo médico según la reivindicación 1. En otras palabras, el problema ha sido resuelto mediante un dispositivo médico portador de por lo menos sobre una parte del mismo paclitaxel, una preparación de paclitaxel sin polímeros y galato de propilo en una proporción de entre 3% y 100% en peso del antioxidante o antioxidantes respecto a 100% en peso del paclitaxel, y en el que se excluyen como dispositivo médicos los balones de tanteo o de corte. La expresión "sin polímeros" se refiere a que ningún polímero adicional es parte del revestimiento. Se dan a conocer formas de realización preferidas en las reivindicaciones dependientes. Habitualmente se utilizan antioxidantes para estabilizar los fármacos sensibles a la oxidación frente a la degradación por oxígeno. Se consideran inútiles en este aspecto en el caso de que el fármaco sea estable frente a la degradación oxidativa, es decir, en el caso de que el fármaco sea insensible a la oxidación.

Durante el ensayo de una gran diversidad de métodos de revestimiento, aditivos y combinaciones de fármaco, se realizó el inesperado descubrimiento de que el galato de propilo añadido al paclitaxel en una proporción de masas definida, reducía significativamente la fuerza de fricción e incrementaba la adherencia del fármaco a una diversidad de membranas de balón del estado de la técnica durante la manipulación y en el tránsito a la lesión diana aunque ésta se encontrase situada lejos del sitio en el que el dispositivo introducía inicialmente una vaina introductora llena de sangre, catéter guía o vaso que contenía sangre en rápido flujo. De esta manera, se utilizó galato de propilo en una cantidad de entre 3% y 100% en peso como mejorante de la adherencia para el paclitaxel de revestimiento de un catéter de balón para angioplastia durante dicha etapa inicial de introducción del catéter de balón en la vasculatura. Pueden añadirse otras sustancias o compuestos farmacéuticos para ajustar adicionalmente las propiedades del producto a la demanda con respecto a la estabilidad u otros requisitos farmacéuticos y la tolerancia, etc.

Se excluyen explícitamente como dispositivos médicos los catéteres de balón de tanteo o de corte.

El paclitaxel debe utilizarse en un intervalo de dosis que proporcione el efecto deseado sin comprometer las características técnicas del balón revestido, tales como la flexibilidad. Un intervalo de dosis preferido es 1 a 10  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de superficie de balón, más preferentemente hasta 6  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ .

El galato de propilo es sólido a temperaturas de hasta 40°C.

5 A la densidad de dosis utilizada, el galato de propilo no muestra efectos terapéuticos o profilácticos relevantes con respecto a la enfermedad que se trata mediante el catéter de balón para angioplastia revestido ni se selecciona la cantidad relativa de galato de propilo para proteger al paclitaxel de la descomposición oxidativa. Lo anterior implica que resulta preferida una dosis no bioactiva de paclitaxel. La densidad de dosis y la relación de masas de galato de propilo y paclitaxel únicamente se optimiza con respecto a la adherencia del paclitaxel y a la liberación a partir de la superficie del catéter de balón. El galato de propilo sobre el catéter de balón es excesivamente baja para proporcionar el efecto farmacológico deseado, es decir, resulta ineficaz por sí sola. El galato de propilo sobre el catéter de balón no resulta necesario para proteger el paclitaxel de la descomposición oxidativa durante la producción, esterilización y almacenamiento; por lo menos no resulta necesaria a la dosis o concentración aplicada según la presente invención. La expresión "no resulta necesaria" se refiere a que el paclitaxel es suficientemente estable sin el antioxidante o a una dosis o densidad de dosis o proporción de antioxidante respecto al fármaco activo inferior a la dosis según la presente invención. La expresión "estabilidad suficiente" se refiere a que se pierde menos de 5% de paclitaxel debido a descomposición oxidativa entre el revestimiento del catéter de balón y la utilización en pacientes un año después de la producción en caso de almacenarse a temperatura ambiente (=fármaco o preparación de fármaco estable frente a la descomposición oxidativa, sin excluir la exposición al oxígeno del aire). En conclusión, la invención se refiere a una combinación de un antioxidante (galato de propilo) y un fármaco (paclitaxel) que no requiere protección frente a la descomposición oxidativa o por lo menos una dosis del antioxidante que excede de la cantidad de antioxidante requerida para proteger al fármaco frente a la oxidación en virtud de su acción antioxidante. El antioxidante sirve como aditivo o excipiente que no funciona como estabilizador para un principio (fármaco) biológicamente activo sensible a la oxidación ni muestra un efecto terapéutico o profiláctico por sí solo a la dosis seleccionada.

25 La dosis de galato de propilo sobre la superficie de un catéter de balón para angioplastia puede definirse con respecto al paclitaxel. Las relaciones preferidas (peso/peso) son de 3% a 100% de antioxidante respecto al peso de paclitaxel. Por ejemplo, en el caso de que la densidad de dosis del fármaco sea de 5  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de superficie del dispositivo, la cantidad de oxidante es de entre 0,15 y 5,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ . Pueden seleccionarse proporciones más altas del anticuerpo en el caso de que el paclitaxel se aplique a una dosis inferior a 3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de superficie del dispositivo o la adherencia del paclitaxel a la superficie del dispositivo se mejore adicionalmente. La carga de antioxidante del dispositivo puede alcanzar 10  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ . Resulta posible una carga más alta. Otros intervalos preferidos para la relación de antioxidante a paclitaxel expresados en peso/peso son de entre 5% y 100%, más preferentemente de entre 10% y 100%, y todavía más preferentemente de entre 20% y 100%, y todavía más preferentemente de entre 50% y 100% respecto a 100% del fármaco. Especialmente el intervalo de entre 50% y 100% expresado en peso/peso incrementa la adherencia significativamente. Las cantidades menores mejoran la adherencia correspondientemente menos, es decir, cuanto más antioxidante, mejor es la adherencia, mostrando una correlación en el intervalo preferente. Sin embargo, más de 50% mejora la adherencia más de lo esperado considerando una correlación lineal. La relación también puede expresarse en moles: en una forma de realización preferida el galato de propilo se encuentra presente en un intervalo de entre 10% molar respecto al paclitaxel y 200% molar. Las cantidades más altas del antioxidante pueden resultar útiles; pueden excluirse sólo si muestran por sí solas efectos farmacológicos profilácticos o terapéuticos significativos con respecto a la enfermedad que debe tratarse.

45 Otros aditivos y/o excipientes bien tolerados y aprobados pueden aplicarse para mejorar adicionalmente las propiedades mecánicas o farmacéuticas del revestimiento. Resultan preferidas las composiciones de revestimiento sin polímeros. Es una ventaja especial de las presentes composiciones que no requieren la utilización de polímeros para evitar la pérdida prematura del fármaco. Sin embargo, pueden añadirse cantidades pequeñas de polímeros farmacéuticamente aceptables tales como ácidos poliacrílicos, por ejemplo, para mejorar la distribución del fármaco sobre el balón o la adherencia del revestimiento seco durante la manipulación. La expresión "cantidades pequeñas" se refiere a aproximadamente 1% a 20% (p/p) del fármaco o fármacos. En el caso de que se utilicen polímeros, resultan preferidas las sustancias con un peso molecular bajo a moderado, es decir, de entre 2.000 y 50.000 D.

55 Habitualmente se utilizan fármacos y mezclas de fármacos con aditivos para revestir dispositivos médicos en forma de formulaciones líquidas en solventes volátiles, según la presente invención preferentemente sin adición de un polímero, es decir, sin polímeros. La elección de solvente resulta importante para la estructura del revestimiento en estado seco y la adherencia y la liberación del fármaco a partir de la superficie. Los solventes orgánicos volátiles preferidos son acetona, tetrahidrofurano y diversos alcoholes, tales como metanol, etanol y alcohol isopropílico (isopropanol). Habitualmente se añade 1% a 30% (volumen/volumen) de agua. El paclitaxel y el antioxidante pueden aplicarse simultáneamente, disueltos en el mismo solvente o mezcla de solventes. Alternativamente pueden disolverse separadamente en el mismo solvente o en solventes diferentes y aplicarse secuencialmente. La solución o soluciones no presentan polímeros en cualquier caso. En una forma de realización preferida, el catéter de balón para angioplastia ha sido revestido sin polímeros con paclitaxel y galato de propilo, ambos disueltos en tetrahidrofurano o en una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de tetrahidrofurano, o cada uno separadamente disuelto, seleccionando opcionalmente un solvente diferente para el galato de propilo. Otra forma de realización preferente se basa en un catéter de balón para angioplastia que ha sido revestido sin polímeros con paclitaxel y galato de propilo, ambos disueltos conjuntamente en acetona o en una mezcla de solventes que

contiene más de 25% (v/v) de acetona, o disueltos cada uno por separado, seleccionando opcionalmente un solvente diferente para el antioxidante. Todavía otra forma de realización preferida es un dispositivo médico que ha sido revestido con paclitaxel y galato de propilo, ambos conjuntamente disueltos en isopropanol o en una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de isopropanol o cada uno separadamente disuelto, seleccionando opcionalmente un solvente diferente para el antioxidante. Resulta posible el revestimiento con partículas secas tales como micropartículas o nanopartículas, cristales, cápsulas, etc. o partículas suspendidas en una preparación líquida. El revestimiento con partículas puede resultar facilitado por una superficie rugosa o adherente del catéter de balón.

Se conoce a partir de la literatura una diversidad de procedimientos de revestimiento que proporcionan capas más o menos uniformes sobre dispositivos médicos y se dan a conocer en solicitudes de patente. Entre ellos se incluyen la simple inmersión, la pulverización y métodos que proporcionan dosis precisas y distribuciones homogéneas (por ejemplo el documento WO 2009/018816). El revestimiento puede aplicarse en etapas, en forma de múltiples capas de la misma composición o en forma de capas con diferentes composiciones, por ejemplo el fármaco en primer lugar y el antioxidante en segundo lugar o en el orden opuesto. Todos estos métodos pueden aplicarse en las formulaciones de la presente invención. El revestimiento secuencial con, por ejemplo, (a) el fármaco en primer lugar y (b) en segundo lugar el antioxidante disuelto en un solvente en el que el fármaco es pobremente soluble mediante, por ejemplo, la pulverización, resulta en capas sustancialmente separadas. Esto es completamente diferente de la aplicación de antioxidantes para la protección química de fármacos sensibles a la oxidación que requiere una mezcla homogénea del antioxidante con el fármaco. De esta manera, una forma realización preferida es un catéter de balón para angioplastia que ha sido revestido secuencialmente sin polímeros con paclitaxel y galato de propilo de una manera en que el paclitaxel y el galato de propilo no se encuentran mezclados homogéneamente.

Además, los dispositivos médicos revestidos pueden secarse bajo condiciones diferentes, tales como temperatura, flujo de aire, composición de gases y presión en diferentes etapas del procedimiento de producción. Pueden almacenarse en sellos herméticos al vapor de agua con un agente absorbente del agua empaquetado separadamente dentro del sello.

Los dispositivos médicos preferidos son catéteres de balón, por ejemplo catéteres para angioplastia o angioplastia coronaria, excepto los catéteres de balón de tanteo o de corte. Los dispositivos médicos más preferidos son los catéteres de balón para el uso breve, preferentemente durante una intervención guiada por imágenes. El uso breve se refiere a que el dispositivo no es implantado sino que es eliminado del cuerpo al finalizar del procedimiento, habitualmente en menos de 10 minutos, aunque en ningún caso después de unas cuantas, preferentemente 5 horas desde el final del procedimiento. Los catéteres pueden contener membranas de balón realizada en diversos polímeros y copolímeros, por ejemplo poliamidas (nilón-12, pebax), poliésteres, polietilenos, poliuretanos, látex, ChronoPrene™, silicona, diversos polivinilos y similares.

Con independencia del tipo de material, la adherencia y las propiedades de liberación del paclitaxel resultan mejoradas por la adición de galato de propilo.

El catéter de balón es portador de paclitaxel y galato de propilo sobre por lo menos una parte de su superficie que está destinado a entrar en contacto estrecho con el tejido que debe tratarse, por ejemplo un balón en el extremo distal del vástago ("shaft") del catéter. Lo anterior significa que por lo menos 5%, preferentemente más de 50%, más preferentemente más de 90%, de la superficie se encuentra revestida. Preferentemente el revestimiento se encuentra presente por lo menos sobre la superficie del catéter de balón en donde presenta el diámetro más ancho. En el caso de que menos de 100% de la superficie del catéter del balón se encuentre revestida, preferentemente se omiten las partes partiendo desde el diámetro más pequeño del dispositivo. Sin embargo, partes tales como las asas/empuñaduras o vástagos se omiten *per se*. Un balón como parte de un catéter de balón presenta una parte cilíndrica central y dos extremos cónicos opuestos. En el caso de que menos de 100% de la superficie del catéter de balón se encuentre revestida, resulta preferido que la parte cilíndrica se encuentre revestida y que por lo menos partes o la totalidad de los extremos cónicos permanezcan sin revestir.

El balón de catéter para angioplastia según la reivindicación 1 es un balón con una estructura de restricción tal como se indica en el documento WO 2011/112863 A1. El balón difiere de los catéteres para angioplastia convencionales en que contiene una estructura de restricción, por ejemplo alambres metálicos que circundan estrechamente el balón plegado. Los alambres no se pliegan de la misma manera que el balón sino que se encuentran exclusivamente localizados sobre la superficie externa del mismo. Dicho balón con estructura de restricción externa ya es conocido a partir del documento WO 2011/112863 A1.

Brevemente, el catéter de balón está diseñado para modular las características de hinchado del balón con el fin de proporcionar una dilatación compartimentada segmentada con regiones locales flexibles capaces de conformarse a la naturaleza no uniforme de la enfermedad vascular. Incluye una estructura de restricción (ER). La ER sirva para controlar y limitar el hinchado del balón y para modificar la topografía del mismo, típicamente formando regiones sobresalientes ("almohadas") sobre la superficie que provocan una dilatación local en una región pequeña del vaso independiente de las dilataciones formadas por regiones sobresalientes vecinas. Cada una de dichas regiones sobresalientes discretas entrará en contacto separadamente con un segmento de la lesión al hinchar el balón, de manera que la presión y el grado de expansión del balón aplicados contra ese segmento serán controlados y

limitados, reduciendo de esta manera el riesgo de traumatismo, garantizando simultáneamente que todos los segmentos de la lesión resultan adecuadamente tratados.

5 La estructura de restricción puede presentar una configuración no expandida en la que descansa muy próxima sobre los pliegues del balón antes del hinchado y una configuración expandida que es menor que un tamaño no restringido del balón (en estado completamente hinchado), de manera que la estructura limita el hinchado del balón a lo largo de una pluralidad de líneas de canal que se cruzan. Las líneas de canal "que se cruzan" se refiere a que los canales intersecan una pluralidad de localizaciones de manera que los canales comprenden una matriz intersecada de canales interconectados. Las líneas de canal individuales pueden orientarse axialmente, circunferencialmente o  
10 preferentemente incluir líneas de canal con orientaciones tanto axiales como circunferenciales en las que los canales axiales intersecan con los canales circunferenciales. Alternativamente, los canales podrían formarse como dos o más canales helicoidales enrollados que intersecan formando unas regiones sobresalientes en forma de rombo.

15 En las formas de realización específicas, la estructura de restricción comprende una pluralidad de tirantes ("struts") axiales separados circunferencialmente y una multiplicidad de anillos radialmente expandibles espaciados axialmente que están unidos a los tirantes axiales. Los anillos están unidos a los tirantes en ángulos intersecantes, preferentemente en el intervalo de entre aproximadamente 75° y 105°. En las formas de realización particularmente preferidas, los ángulos intersecantes serán de 90°. Los tirantes axiales se acoplan con el catéter tanto en un lado distal del balón como en un lado proximal del balón. En algunas formas de realización, por lo menos uno de los  
20 extremos del tirante distal y los extremos del tirante proximal podrán desplazarse axialmente de manera libre por el vástago del catéter a medida que se hinche el balón (para adaptarse al acortamiento que de otro modo se produciría). Alternativamente, los tirantes individuales pueden unirse de manera fija al vástago del catéter tanto en el lado proximal como en el distal del balón, en los que los tirantes son elásticos o de otra manera estirables en tensión de manera que se alargarán a medida que se hinche el balón. Por ejemplo, los tirantes axiales podrían estar  
25 compuestos por un elastómero u otro material elástico que permite el alargamiento. Más típicamente, los tirantes axiales incluirían elementos, tales como zig-zags, uniones en forma de S, muelles enrollables o similares, que se ajustarían al alargamiento (en caso necesario) al unirse uno o ambos extremos de tirante al vástago del catéter.

30 Los anillos radialmente expandibles también se forman de manera que puedan estirarse o alargarse, incrementando su diámetro a medida que se hincha el balón en el anillo. Los anillos expandibles podrían formarse a partir de materiales inherentemente elásticos, tales como polímeros estirables o similares, aunque más típicamente se forman con elementos expandibles que permiten la expansión del anillo al hinchar el balón. Los elementos expandibles pueden ser iguales a los tirantes axiales, incluyendo los zig-zags, curvas en forma de S, muelles y similares. En todos los casos resulta necesario que los anillos presenten un diámetro máximo más allá del cual no incrementarán  
35 adicionalmente su tamaño al hinchar el balón. En el caso de que los anillos se formen con elementos expandibles, la expansión máxima del anillo ocurrirá cuando dichos elementos se encuentran completamente alargados. En el caso de que se utilice un material elastomérico u otro material para formar los anillos, pueden incorporarse en los anillos anclajes no distensibles u otros límites de expansión de manera que no excedan su diámetro máximo deseado. La estructura de restricción y su posición relativa a la membrana del balón están definidas por la función de restricción de la expansión de una membrana más o menos flexible. La estructura de restricción puede cubrir los pliegues, la  
40 superficie del balón, formar parte de la membrana del balón o puede adherirse a la superficie interna de la membrana del balón.

45 Las figuras 1A, 1B1 y 1B2, que son idénticas a las figuras 2A, 2B1 y 2B2 del documento WO 2011/112863 A1, muestran una estructura de restricción situada sobre un balón antes del hinchado (figura 1B) y después del hinchado (figuras 1A y 1B2).

50 Las figuras 1A, 1B1 y 1B2 muestran una estructura de restricción ejemplar 14 de acuerdo con el documento WO 2011/112863 A1, que comprende una pluralidad de tirantes axiales 16 y anillos radialmente expandibles espaciados axialmente 18. En el caso de que el balón 12 y el catéter 10 se encuentren en su estado no hinchado (tal como se ilustra en la figura 1B1), el balón se encuentra plegado con varios lóbulos solapantes. La estructura de restricción 14 presenta una geometría generalmente cilíndrica con un diámetro exactamente del tamaño para cubrir el balón deshinchado 12.

55 A medida que se hincha el balón 12, tal como se ilustra en las figuras 1A y 1B2, los anillos radialmente expandibles 18 se expanden en respuesta a la fuerza del balón. Sin embargo, los anillos se estructuran de manera que alcancen un diámetro máximo más allá del cual ya no se expandirán radialmente con independencia del hinchado o expansión continuo del balón. Debido a que los tirantes axiales 16 se encuentran unidos o de otro modo acoplados a los anillos radialmente expandibles 18, el desplazamiento radialmente hacia afuera de los tirantes también se encuentra limitado a una distancia definida por el diámetro máximo de los anillos. De esta manera, debido a que el balón  
60 presentará un diámetro completamente hinchado que es mayor que el diámetro máximo de los anillos radialmente expandibles 18, cuando el balón se encuentre completamente hinchado, se formarán en la superficie del balón una pluralidad de canales axiales y circunferenciales 20 y 22, respectivamente. Se define una pluralidad de regiones sobresalientes 24 (tal como se observa en la fig. 1B2) en las aberturas o en los intersticios entre los tirantes axiales contiguos 16 y los anillos radialmente expandibles 18.  
65

Se ha descubierto que determinados composiciones de revestimiento y procedimientos de revestimiento indicados anteriormente resultan particularmente adecuados para revestir dichos balones a pesar de la construcción más complicada del catéter. Uno de los problemas es que los balones no pueden plegarse de la manera correcta tras montar los elementos restrictivos. En el caso de que el revestimiento se lleve a cabo con las composiciones dadas a conocer en el párrafo siguiente sobre los balones expandidos o plegados antes de montar los elementos restrictivos, se observa una pérdida muy baja de dichos revestimiento. A pesar del hecho de que los alambres no se encuentran revestidos, la transferencia del fármaco a la pared del vaso es inesperadamente homogénea. El revestimiento del producto final (con el elemento restrictivo sobre el balón plegado) también resulta posible. Un revestimiento suficientemente homogéneo depende de la combinación apropiada de solventes, excipientes y fármacos.

Son composiciones de revestimiento adecuadas las combinaciones de paclitaxel y galato de propilo.

Son composiciones de revestimiento adecuadas las combinaciones de paclitaxel y galato de propilo en acetona, isopropanol, etanol y agua o mezclas de los mismos. Se selecciona el paclitaxel como el principio activo y galato de propilo como excipiente. Resulta preferida una proporción de entre 10:0,5 y 10:10 (p/p), resulta más preferida una proporción de entre 10:1 y 10:5 y la composición más preferida presenta una proporción de entre 10:2 y 10:5.

A continuación se describe la invención mediante Ejemplos.

**Ejemplo 1**

Se revistieron balones para angioplastia transluminal percutánea según el documento WO 2011/112863 A1, figuras 2A-2B2 (en la presente memoria figuras 1A-1B2) en estado plegado con elementos de restricción premontados, con paclitaxel solo o con paclitaxel más galato de propilo (GP); los balones revestidos (secos, listos para utilizar) se expusieron a tensión mecánica o se pasaron a través de una válvula hemostática, catéter guía lleno de sangre y se hicieron flotar en sangre; se fijó la pérdida del fármaco a partir de los balones revestidos con paclitaxel en sólo 100. Se muestran los resultados en la Tabla 1. El galato de propilo redujo la pérdida tras la tensión mecánica en más de 50% y la pérdida durante el paso a través de una válvula y catéter guía en prácticamente tres cuartos.

Tabla 1

Solución de revestimiento	Pérdida debida a tensión mecánica	Pérdida durante el paso a través de la válvula, catéter guía y sangre
Paclitaxel en acetona/etanol/H <sub>2</sub> O	100	100
Galato de propilo al 48%=0,48 mg de GP/mg de paclitaxel en acetona/etanol/H <sub>2</sub> O	41,6 ± 6,2	26,7 ± 21,5

**Ejemplo 2**

Se revistieron catéteres para angioplastia transluminal percutánea según el documento WO 2011/112863 A1, figuras 2A-2B2 (en la presente memoria figuras 1A-1B2) en un estado plegado con elementos de restricción premontados, con paclitaxel y galato de propilo (GP) o hidroxitolueno butilado (BHT). Los balones revestidos se sometieron a ensayo respecto a la homogeneidad de la distribución del revestimiento sobre los balones expandidos, la pérdida de paclitaxel durante el paso a través de una válvula hemostática, catéter guía Medtronic Launcher JL 3.5 6F y en sangre bajo agitación (37°C) durante un minuto, y la liberación de fármaco durante la angioplastia. Se muestran los resultados en la Tabla 2. El revestimiento de los balones con elementos de restricción premontados resultó inesperadamente exitosa. A pesar de la heterogeneidad de la estructura con pliegues y alambres, el revestimiento fue prácticamente homogéneo o perfectamente homogéneo, la pérdida de fármaco en tránsito a la lesión fue mínimo y la liberación durante sólo un minuto de hinchado en una arteria coronaria porcina fue prácticamente completa. El Ejemplo 2 indica que la adherencia mejorada de la formulación con galato de propilo mostrada en el Ejemplo 1 no se consigue a expensas de la liberación reducida en el sitio diana.

Tabla 2

Solución de revestimiento	Estabilidad durante la esterilización y almacenamiento	Distribución sobre balones expandidos	Pérdida en tránsito a la lesión (% de la dosis)	Liberado durante la angioplastia (% de la dosis)
Galato de propilo al 48%=0,48 mg GP/mg de paclitaxel en acetona/etanol/H <sub>2</sub> O	Estable	Mayoritariamente homogénea	1 ± 15	82 ± 2
Galato de propilo al 24%=0,24 mg GP/mg de paclitaxel en THF/etanol/H <sub>2</sub> O	Estable	Homogénea	6 ± 9	84 ± 2
BHT al 12%=0,12 mg de BHT/mg de paclitaxel en acetona/etanol/H <sub>2</sub> O	>50% de BHT se evapora	Homogénea sólo en la dirección longitudinal	12 ± 7	89 ± 4

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Catéter de balón para angioplastia caracterizado por un vástago de catéter que presenta un balón hinchable en su extremo distal y una estructura de restricción que limita la expansión del balón hinchable, presentando dicha estructura de restricción una configuración no expandida antes del hinchado y una configuración expandida que es menor que un tamaño no restringido del balón de manera que la estructura limita el hinchado del balón a lo largo de una pluralidad de líneas de canal de intersección, que es portador por lo menos sobre una parte de su superficie de paclitaxel o una preparación de paclitaxel libre de polímeros y galato de propilo en una proporción de 3 a 100% en peso de dicho por lo menos un antioxidante respecto a 100% en peso de paclitaxel, en el que los balones de tanteo o de corte como dispositivos médicos se encuentran excluidos.
- 10
- 15 2. Dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que la estructura de restricción comprende una pluralidad de tirantes axiales separados circunferencialmente y una multiplicidad de anillos radialmente expandibles separados axialmente unidos a los tirantes axiales, en el que los tirantes axiales atraviesan los anillos radialmente expandibles.
- 20 3. Dispositivo médico según la reivindicación 2, en el que el catéter de balón para angioplastia presenta un vástago de catéter que presenta un balón hinchable en su extremo distal y una estructura de restricción combinada con el balón hinchable, presentando dicha estructura de restricción una configuración expandida que es menor que un tamaño no restringido del balón de manera que la estructura limita el hinchado del balón a lo largo de una pluralidad de líneas de canal de intersección.
- 25 4. Dispositivo médico según las reivindicaciones 1 a 3, en el que cada uno de los tirantes individuales es elástico en tensión de manera que se alargan a medida que se hincha el balón.
- 30 5. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el galato de propilo se encuentra contenido en una proporción de 5 a 100% en peso, preferentemente en una proporción de 10 a 100% en peso, más preferentemente en una proporción de 20 a 100% en peso, y todavía más preferentemente en una proporción de 50 a 100% en peso respecto a 100% en peso de paclitaxel.
- 35 6. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la carga de galato de propilo es de hasta  $10 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  de superficie del dispositivo revestido.
7. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que ha sido revestido secuencialmente libre de polímeros con el paclitaxel y el galato de propilo de una manera que el paclitaxel y el galato de propilo no se encuentran homogéneamente mezclados.



