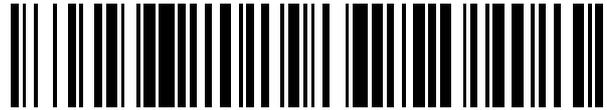


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 634**

51 Int. Cl.:

**A61L 29/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2010 E 10728079 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2451496**

54 Título: **Uso de nanocristales para un balón de suministro de fármaco**

30 Prioridad:

**10.07.2009 US 224723 P**

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

**11.11.2015**

73 Titular/es:

**BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC. (100.0%)  
Once Scimed Place  
Maple Grove, MN 55311, US**

72 Inventor/es:

**FLANAGAN, AIDEN;  
WEBER, JAN y  
CLARKE, JOHN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 550 634 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

Uso de nanocristales para un balón de suministro de fármaco

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 5 Se conocen balones revestidos con formulaciones que contienen paclitaxel. En algunos casos, el paclitaxel se ha aplicado directamente al balón o a un revestimiento colocado sobre el balón. En otros casos, el paclitaxel se ha formulado con un excipiente que puede ser un polímero, un agente de contraste, un agente tensioactivo, u otras pequeñas moléculas para facilitar la adhesión al balón y/o la liberación del balón al expandirse. Las formulaciones se han aplicado típicamente a partir de disolución, y se pueden aplicar a todo el balón o a un balón doblado, ya sea por pulverización, inmersión o por pipeta a lo largo de las líneas dobladas.
- 10 Recientemente se han desarrollado balones revestidos con paclitaxel que proporcionan porcentajes de liberación elevados desde la superficie del balón. Sin embargo, estos balones no proporcionan aún un suministro de cantidades predecibles del fármaco al tejido en el sitio de suministro, ni proporcionan un nivel tisular de fármaco terapéutico predecible durante un período de tiempo prolongado.
- 15 Con respecto al suministro de fármaco desde un balón, actualmente una mezcla de un fármaco (paclitaxel) y una sustancia secundaria en disolución se pulveriza o se reviste mediante inmersión sobre la superficie de un balón y se seca, creando una matriz sólida de los dos componentes sobre la superficie del balón que se rompe en pedazos indefinidos y algunas veces muy grandes al desplegar el balón. Estos pedazos pueden tener hasta centenares de micrómetros. Como tal, se puede describir una variedad de efectos negativos.
- 20 a/ La distribución de las partículas sobre la pared del vaso no es uniforme. Tener grandes trozos en un lugar significa automáticamente un vacío en otros lugares.
- b/ La absorción en el tejido es diferente, ya que se sabe que las partículas individuales de tamaño micrométrico y de tamaño nanométrico son absorbidas mejor por las células. Así, con la matriz actual rompiéndose en una distribución amplia de trozos, una parte se absorberá y una parte colgará en la pared y flotará aguas abajo.
- 25 Además, el pulverizar el fármaco en disolución provoca que el fármaco esté presente en el revestimiento final sobre la superficie del balón en una mezcla desconocida de naturaleza amorfa y cristalina. Sin embargo, se sabe que una morfología cristalina o amorfa de paclitaxel afecta enormemente a la cinética de liberación prolongada del fármaco en el tejido.

### SUMARIO DE LA INVENCION

- 30 La invención aborda problemas tanto con la forma morfológica del fármaco como con la reproducibilidad de las partículas suministradas por un balón de suministro de fármaco. La invención usa partículas nanocristalinas de un componente farmacéutico para proporcionar una morfología controlada y un tamaño de partículas. Según la invención, al fármaco se le da un tamaño y morfología preferidos antes de aplicarlo al balón, y las partículas se cargan sobre el balón de manera que conserva estas características durante el proceso de aplicación.
- 35 Un aspecto de la invención se refiere a un balón de suministro de fármaco adaptado para el suministro de un fármaco a un sitio en un conducto corporal, comprendiendo el balón una pared de balón con una superficie externa, y teniendo el balón un fármaco dispuesto sobre la superficie externa, en el que el fármaco se proporciona sobre el balón como partículas cristalinas de dicho fármaco en una distribución de tamaños predeterminada, en mezcla con partículas marcadoras.
- 40 En algunas realizaciones, el fármaco se proporciona como una mezcla de al menos dos distribuciones de tamaños estrechas diferentes, seleccionadas para proporcionar una residencia tisular del fármaco en el sitio de aplicación.
- En algunos aspectos, las partículas de fármaco nanocristalinas están acompañadas en una relación predeterminada con partículas marcadoras que permiten la monitorización de la localización del suministro y la dosificación.
- Otros aspectos de la invención se refieren a métodos para incrementar la capacidad de partículas de los balones.
- 45 Todavía otros aspectos de la invención se describen en las Figuras, en la Descripción detallada de realizaciones preferidas, y/o en las reivindicaciones más abajo.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Fig. 1 Gráfica que muestra la distribución de tamaños de partículas de partículas cristalinas de paclitaxel ejemplares.
- 50 Fig. 2 Representación esquemática de una superficie de balón revestida con partículas de fármaco nanocristalinas y partículas indicadoras.

Fig. 3 Representación esquemática de una superficie de balón revestida con partículas de fármaco nanocrystalinas y dos tipos de partículas indicadoras.

Fig. 4 Representación esquemática de una superficie de balón revestida con superficie rugosa microfibrosa y con partículas de fármaco nanocrystalinas y partículas indicadoras.

5 Fig. 5 Representación esquemática de una superficie de balón revestida con partículas de fármaco nanocrystalinas y cubiertas con una capa frágil o soluble.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERIDAS

10 Como se usa aquí, la expresión balón de suministro de fármaco se refiere a un balón que tiene un revestimiento de superficie externa que porta un fármaco que es suministrado a un sitio tisular cuando un dispositivo que porta el balón se proporciona en el sitio tisular y el balón se expande. El revestimiento de fármaco puede ser parte de un sistema de una sola capa de múltiples capas, y el fármaco puede estar acompañado de diversas sustancias excipientes que facilitan la retención durante el suministro y/o liberación del fármaco desde la superficie del balón.

15 Según la invención, se proporciona un balón de suministro de fármaco como partículas de dicho fármaco de una distribución controlada de tamaños, y las partículas marcadoras se mezclan con partículas de fármaco sobre el balón. En al menos algunas realizaciones, las partículas de fármaco comprenden más de 90%, por ejemplo al menos 95%, al menos 98%, o al menos 99% del fármaco.

20 Las partículas de fármaco útiles en la invención se pueden preparar a partir de un material en forma de fármaco cristalino obtenido de cualquier manera adecuada que se tritura o muele hasta el tamaño deseado. En algunos casos puede ser útil la criotrituración, por ejemplo a temperaturas de -40°C o menos. Para confinar la distribución de las partículas en un intervalo deseado, se puede usar el tamizado u otras técnicas de clasificación. Esto permite que la distribución de tamaños de las partículas cristalinas se controle de forma precisa. En algunas realizaciones, las partículas tienen sustancialmente todas alrededor de 1 µm o menos. El tamaño de partículas puede estar en el intervalo de 0,01-2,0 µm (10-2000 nm). En al menos algunas realizaciones, se emplea un intervalo de tamaños más estrecho, por ejemplo 0,01-0,1 µm; 0,01-0,2 µm; 0,01-0,5 µm; 0,1-0,3 µm; 0,1-0,4 µm; 0,2-0,4 µm; 0,1-0,5 µm; 0,2-0,4 µm; 0,2-0,5 µm; 0,2-0,6 µm; 0,3-0,5 µm; 0,3-0,6 µm; 0,3-0,7 µm; 0,4-0,6 µm; 0,4-0,7 µm; 0,4-0,8 µm; 0,5-0,7 µm; 0,5-0,8 µm; 0,5-0,9 µm; 0,5-1,0 µm; 0,6-0,8 µm; 0,6-0,9 µm; 0,6-1,0 µm; 0,7-0,9 µm; 0,7-1,0 µm; 0,7-1,1 µm; 0,8-1,0 µm; 0,8-1,1 µm; 0,8-1,2 µm; 0,9-1,1 µm; 0,9-1,3 µm; 1,0-1,3 µm; 1,0-1,5 µm; 1,0-2,0 µm; 1,5 -2,0 µm. Al proporcionar el fármaco en un intervalo de tamaños de partículas específico, la dosis en el sitio tisular será más predecible que la actualmente proporcionada por balones de suministro de fármaco.

30 Para proporcionar un perfil de biodisponibilidad deseado a lo largo del tiempo, en algunos casos se pueden usar intervalos multimodales, preparados, por ejemplo, mezclando dos o más conjuntos de intervalos de tamaños estrechos diferentes. Por ejemplo, 50% de los cristales pueden tener un tamaño medio de 1000 nm, y el otro 50% podría tener un tamaño medio de 300 nm. Esta realización permite una adaptación de la persistencia del fármaco en la pared del vaso. Los cristales más pequeños se disolverán más fácilmente y entrarán en el tejido para un efecto inmediato, y los cristales más grandes se disolverán a una velocidad mucho más lenta, permitiendo una persistencia más prolongada del fármaco.

35 En al menos algunas realizaciones, las partículas de fármaco no son microcápsulas (es decir, la partícula de fármaco no incluye un encapsulante que encierra al fármaco). Sin embargo, se contempla que las partículas de fármaco puedan ser portadas en una capa de excipiente, y que las partículas de fármaco puedan comprender una cantidad minoritaria de aditivos que estabilizan las partículas frente a la aglomeración mediante adsorción superficial de estabilizantes seleccionados. Los estabilizantes adecuados pueden ser un estabilizante GRAS (generalmente considerado como seguro), por ejemplo un tensioactivo GRAS, un agente antibloqueo, o similar. Tales estabilizantes GRAS se emplean de forma deseable en concentraciones de menos de 1% en peso de la partícula de fármaco, y se aplican típicamente después de que las partículas se han molido hasta el tamaño.

45 Las partículas preparadas permanecen intactas tal como se aplican al balón. Esto es, no se disuelven o se funden durante la aplicación. Sin embargo, las partículas se pueden dispersar en un medio líquido, por ejemplo acuoso, que también incluye un material de excipiente. El excipiente puede ser un polímero, un agente de contraste, un agente tensioactivo, u otra molécula pequeña. El fármaco será de forma adecuada sustancialmente insoluble en el excipiente. En algunas realizaciones, la partícula de fármaco se formula con un excipiente. Un excipiente es un aditivo a una capa que contiene fármaco que facilita la adhesión al balón y/o la liberación del balón al expandirlo. De forma adecuada, el excipiente es un material que es muy fácilmente soluble en fluidos corporales, y en el que el fármaco no es soluble.

50 En algunas realizaciones, el excipiente puede permanecer sobre el dispositivo de suministro en el momento de la transferencia del fármaco, pero permite la transferencia eficiente del fármaco desde la mezcla. En algunas realizaciones, el excipiente proporciona límites de fase débiles con las partículas de fármaco que son fácilmente superados cuando el balón se expande, independientemente de si el excipiente permanece sobre el dispositivo o abandona inicialmente el dispositivo con el fármaco. En algunas realizaciones, el excipiente se degrada o disuelve

- 5 sustancialmente durante el despliegue, o durante la transferencia del fármaco desde el dispositivo en el sitio de administración, de manera que poco o nada del excipiente es detectable en el tejido después de un intervalo corto, por ejemplo un intervalo de 2 días, 1 día, 12 horas, 4 horas, 1 hora, 30 minutos, 10 minutos o 1 minuto. En algunas realizaciones, la disolución o degradación del excipiente durante el despliegue proporciona porosidades en la capa que contiene fármaco en el momento en el que el dispositivo está en el sitio de administración.
- Los ejemplos de materiales de excipiente que se pueden usar incluyen azúcares (por ejemplo, manitol), polisacáridos (por ejemplo, heparina), ésteres de citrato (por ejemplo, citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltributilo y/o citrato de acetilrietilo), agentes de contraste (por ejemplo, iopamidol), polímeros solubles en agua (por ejemplo, polivinilpirrolidona), sales farmacéuticamente aceptables, y similares.
- 10 En algunas realizaciones, la capa que contiene fármaco se aplica sobre una capa subyacente de material que tiene una solubilidad elevada en fluidos corporales para debilitar la ruptura facilitada por el fármaco de la capa que contiene fármaco al expandir el balón. Un ejemplo de un material de capa subyacente adecuado es pectina.
- Otros numerosos excipientes y compuestos aditivos, capas poliméricas protectoras, materiales de capa subyacente y fármacos se describen en uno o más de los siguientes documentos:
- 15 US 5102402, Dror et al (Medtronic, Inc.)  
 US 5370614, Amundson et al, (Medtronic, Inc.)  
 US 5954706, Sahatjian (Boston Scientific Corp)  
 WO 00/32267, SciMed Life Systems; St Elizabeth's Medical Center (Palasis et al)  
 WO 00/45744, SciMed Life Systems (Yang et al)
- 20 R. Charles, et al, "Ceramide-Coated Balloon Catheters Limit Neointimal Hyperplasia After Stretch Injury in Carotid Arteries", *Circ. Res.* 2000; 87; 282-288  
 US 6306166, Barry et al, (SciMed Life Systems, Inc.)  
 US 2004/0073284, Bates et al (Cook, Inc; MED Inst, Inc.)  
 US 2006/0020243, Speck
- 25 WO 2008/003298 Hemoteq AG, (Hoffman et al)  
 WO 2008/086794 Hemoteq AG, (Hoffman et al)  
 US 2008/0118544, Wang  
 US 20080255509, Wang (Lutonix)  
 US 20080255510, Wang (Lutonix)
- 30 En algunos casos, paclitaxel se ha aplicado directamente al balón o a un revestimiento colocado sobre el balón. En otros casos, el paclitaxel se ha formulado con un excipiente que puede ser un polímero, un agente de contraste, un agente tensioactivo, u otras moléculas pequeñas que facilitan la adhesión al balón y/o la liberación del balón al expandirlo. Las formulaciones se han aplicado típicamente a partir de disolución, y se pueden aplicar a todo el balón o a un balón doblado, ya sea mediante pulverización, inmersión o mediante pipeta a lo largo de las líneas dobladas.
- 35 El fármaco es aquel que tiene beneficio terapéutico en un sitio alcanzable por un dispositivo médico que porta balón, tal como un catéter, endoscopio o similar, y que se proporciona de forma deseable en una dosis terapéutica que dura durante al menos varias horas o días. De forma deseable, el fármaco tiene una forma cristalina caracterizable que proporciona solubilidad limitada en fluidos corporales acuosos. En tal caso, la partícula tendrá un tiempo de vida en el sitio que es al menos parcialmente función de su tamaño, por ejemplo un tiempo de vida de una dosis terapéuticamente eficaz de 5 días, 10 días, 20 días, 30 días o 40 días después del suministro.
- 40 Según la invención, el fármaco es aquel que tiene una forma cristalina característica. En algunas realizaciones, el fármaco es un fármaco cristalizabile, lipófilo, sustancialmente insoluble en agua. Los fármacos que se pueden usar en realizaciones de la presente invención pueden ser cualquier agente terapéutico o sustancia que tenga beneficio terapéutico para la administración local mediante suministro desde un dispositivo médico insertado en el cuerpo. Los
- 45 ejemplos específicos de fármacos incluyen fármacos contra la restenosis y antiangiogénicos suministrados junto con una dilatación de una constricción o lesión en el sistema vascular y/o con colocación de una endoprótesis. Los ejemplos específicos de tales fármacos incluyen paclitaxel, rapamicina, everolimus, y sus mezclas. En el caso de mezclas, las partículas de los diversos fármacos pueden tener las mismas distribuciones de tamaños o diferentes. Por ejemplo, si un primer fármaco tiene un beneficio terapéutico deseado poco después de la puesta en contacto, y

un segundo fármaco requiere un efecto deseado durante un período más prolongado, las partículas del primer fármaco se pueden proporcionar con un tamaño más pequeño con respecto a aquellas del segundo fármaco.

5 En algunas realizaciones de la invención, el fármaco es paclitaxel. Las partículas nanocristalinas de dihidrato de paclitaxel se pueden obtener, por ejemplo, de Elan Drug Technologies, Monksland, Athlone, County Westmeath, Irlanda (sitio web: <http://www.elandrugtechnologies.com/nav/14/>). Haciendo referencia a la Figura 1, se muestra un perfil de distribución de tamaños de partículas de una realización específica de dihidrato de paclitaxel nanocristalino útil en una realización de la invención.

10 Las partículas de fármaco se proporcionan sobre la superficie del balón. Como ya se mencionó, se pueden proporcionar otros componentes en la capa de partículas de fármaco, por ejemplo materiales de excipiente que unen las partículas al balón o entre sí, o diversos materiales que proporcionan a la superficie del balón una mayor superficie específica eficaz para incrementar la capacidad de retención de las partículas del balón.

15 El uso de partículas de una distribución estrecha de tamaños sobre balones de suministro de fármaco también permite la solución de otro aspecto que surge con el suministro de fármaco desde un balón, a saber, cómo permitir al médico controlar la cantidad y área de la cantidad de fármaco suministrada. En la suspensión de las partículas de fármaco nanocristalinas se puede mezclar una pequeña cantidad de nanopartículas rastreables, de forma deseable de esencialmente el mismo perfil de tamaños de manera que la distribución en el balón y en el cuerpo sea proporcional. La suspensión mixta de partícula de fármaco/partícula indicadora se pulveriza entonces sobre la superficie del balón y se seca. Las partículas rastreables son, por ejemplo, aquellas que se pueden detectar mediante MRI o rayos X mediante ultrasonidos. Con la liberación de las partículas de fármaco desde la superficie, se tendrá una liberación simultánea de las partículas indicadoras, permitiendo la detección de la densidad y colocación de la liberación de fármaco a la pared del vaso. En el caso de que el médico determine que la cobertura obtenida fue demasiado baja, el médico puede volver a desplegar el balón existente o un nuevo balón. Este mismo sistema indicador también permite desplegar un segundo balón en un área próxima o directamente adyacente a un área ya tratada mientras se evita su solapamiento si el fármaco tiene riesgo de proporcionar una dosis demasiado elevada cuando se aplica en áreas que se solapan.

20 Se hace referencia a las Figuras 2-5 que representan diversos aspectos de la invención. En la Figura 1 se muestra una porción 10 de una superficie del balón que está cubierta con partículas 12 de fármaco nanocristalinas y partículas indicadoras 14. Las partículas indicadoras pueden ser partículas detectables por cualquier medio formador de imágenes remoto, por ejemplo las partículas 14 pueden ser detectables mediante MRI (por ejemplo, magnetita), rayos X (por ejemplo, oro) o mediante ultrasonidos (por ejemplo, cápsulas de uretano que contienen aire). Las partículas indicadoras están presentes preferiblemente en una relación conocida con respecto a las partículas 12 de fármaco, de manera que se puede estimar tanto la localización como la concentración de las partículas de fármaco.

25 La Figura 2 es similar a la Figura 1, excepto que también se proporciona un segundo tipo diferente de partículas indicadoras 16 que permiten la detección mediante múltiples técnicas. Esto permite más flexibilidad al médico en la detección y en la optimización de la cuantificación. Por supuesto, también es posible incluir incluso más de dos tipos diferentes de partículas detectables sin separarse de la invención.

30 En algunas realizaciones, las partículas de fármaco se suspenden en un medio acuoso, que también puede contener opcionalmente materiales de matriz disueltos, y la suspensión de partículas se pulveriza o se reviste por inmersión directamente sobre la superficie del balón y se seca. De esta manera, la forma de los cristales no se ve afectada. Debido a que las partículas permanecen intactas, el tiempo de residencia tras el suministro será más predecible y más dependiente de un análisis de las partículas que se puede realizar antes de que se prepare el balón.

35 Otro método de aplicación de las partículas de fármaco es el uso de atracción electrostática. Por ejemplo, se proporciona un balón hecho de un material polimérico adecuado (tal como nailon, PET o resina Pebax®) con una carga electrostática de manera similar a un generador de van de Graaf. El polvo de partículas de fármaco nanocristalinas se pulveriza sobre una superficie de teflón como una suspensión acuosa, y después se seca. El balón cargado se hace pasar justo por encima de la superficie con polvo para atraer un revestimiento del polvo seco.

40 La cantidad de fármaco que sería necesaria es tal que se debería de depositar sobre el balón una multicapa de nanopartículas. Los diseños de primera generación actuales de balones de suministro de paclitaxel tienen una carga de 3 microgramos/mm<sup>2</sup>, de la cual hasta 80% se pierde durante el recorrido del catéter a través de la arteria. En algunas realizaciones, un revestimiento farmacéutico de paclitaxel sobre un balón contiene de 100 a 1000 µg de paclitaxel, por ejemplo 200-800 µg, 300-600 µg, o 400-500 µg de paclitaxel. Estas dosis pueden requerir una profundidad de revestimiento en el balón de tanto como 3 micrómetros, o más.

45 Hay varias formas para incrementar la carga que la superficie de un balón podría portar de partículas de fármaco para proporcionar una carga deseable del fármaco sobre la superficie del balón. Como ya se mencionó, un excipiente se puede disolver en un medio acuoso en el que se suspenden las partículas de fármaco. Cuando la disolución/suspensión combinada se seca, el excipiente forma una matriz en la que están contenidas las partículas. La matriz permite una carga relativamente más gruesa de partículas. En el momento de suministro, el material de matriz se disuelve fácilmente, dejando las partículas en el sitio tisular.

5 En todavía otra forma para incrementar la carga de partículas de fármaco, en medio de la pulverización de las nanopartículas sobre el balón, se pueden pulverizar, alternativa o simultáneamente, materiales secundarios que actúan como un material de matriz capaz de disolverse rápidamente en el cuerpo. Los materiales de excipiente explicados anteriormente son ilustrativos de tales materiales secundarios. El disolvente para este material secundario debería de ser nuevamente aquel que no disuelva las partículas de fármaco. El material de excipiente secundario así aplicado puede penetrar entre las partículas o formar una capa de cubierta sobre las partículas, dependiendo de la técnica de aplicación, la concentración y viscosidad de la composición aplicada, y similar.

10 La Figura 5 ilustra una realización específica del uso de un material de excipiente secundario aplicado como capa superior 20 sobre la capa de partículas 12 de fármaco para actuar como una tapa rompible. En algunas realizaciones, tal capa de cubierta puede tener un grosor de 2  $\mu\text{m}$  o menos, por ejemplo alrededor de 1  $\mu\text{m}$ , alrededor de 0,5  $\mu\text{m}$ , alrededor de 0,1  $\mu\text{m}$ , o alrededor de 0,01  $\mu\text{m}$ . Se pueden usar polímeros o copolímeros que tienen una buena solubilidad en agua y un peso molecular suficiente para la disolución lenta del revestimiento, suficiente para proporcionar una protección práctica. Otras capas de cubierta protectoras pueden ser eficaces si se rompen en partículas finas al expandir el balón. El grosor de la capa de cubierta protectora se puede ajustar para dar un perfil de disolución y/o degradación aceptable.

En todavía otra técnica para incrementar la carga de partículas de fármaco sobre una superficie del balón, se puede combinar fibrinógeno con los nanocristales para proporcionar una red entrelazada de fibras y partículas.

20 Otra técnica de aplicación es pulverizar una red de fibras poliméricas sobre la superficie del balón por métodos de pulverización electrostática, produciendo una red muy abierta. Esta red de fibras se puede sumergir entonces en la suspensión de las nanopartículas de fármaco.

Aunque la invención se ha descrito específicamente según se aplica a superficies de balón, se debería de señalar que las técnicas de aplicación se pueden aplicar para producir revestimientos de partículas de fármaco sobre otros dispositivos adaptados para la inserción en el cuerpo, por ejemplo sobre implantes permanentes tales como endoprótesis, injertos, neuroalambres, etc.

25 Los ejemplos y descripción anteriores pretenden ser ilustrativos y no exhaustivos. Estos ejemplos y descripción sugerirán muchas variaciones y alternativas a alguien de pericia normal en esta técnica. Todas estas alternativas y variaciones están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones, en las que la expresión "que comprende" significa "que incluye, pero no se limita a". Aquellos familiarizados con la técnica pueden reconocer otras realizaciones equivalentes a las realizaciones específicas descritas aquí, equivalentes las cuales también están destinadas a estar englobadas por las reivindicaciones.

30

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un balón de suministro de fármaco adaptado para el suministro de un fármaco a un sitio en un conducto corporal, comprendiendo el balón una pared de balón con una superficie externa, y teniendo el balón un fármaco dispuesto sobre la superficie externa, en el que el fármaco se proporciona sobre el balón como partículas cristalinas de dicho fármaco en una distribución predeterminada de tamaños, en el que partículas marcadoras se mezclan con partículas de fármaco sobre el balón.
2. Un balón de suministro de fármaco como en la reivindicación 1, en el que dicha distribución de tamaños de dichas partículas de fármaco cristalinas está en un intervalo de 0,01  $\mu\text{m}$  a 2  $\mu\text{m}$ .
- 10 3. Un balón de suministro de fármaco como en la reivindicación 1, en el que al menos 80% en volumen de dichas partículas de fármaco cristalinas están en el intervalo de 0,1-0,3  $\mu\text{m}$ .
4. Un balón de suministro de fármaco como en la reivindicación 1, en el que dichas partículas de fármaco cristalinas tienen una distribución de tamaños bimodal de partículas en el intervalo de 0,1-1  $\mu\text{m}$ .
5. Un balón de suministro de fármaco como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dichas partículas de fármaco cristalinas comprenden al menos 95% en peso de dicho fármaco.
- 15 6. Un balón de suministro de fármaco como en la reivindicación 5, en el que dichas partículas de fármaco cristalinas comprenden un agente antiaglomeración en una cantidad menor que 1% en peso.
7. Un balón de suministro de fármaco como en la reivindicación 1, en el que las partículas de fármaco cristalinas comprenden al menos un fármaco seleccionado del grupo que consiste en paclitaxel, rapamicina, everolimus, y sus mezclas.
- 20 8. Un balón de suministro de fármaco como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dichas partículas de fármaco cristalinas comprenden partículas de dihidrato de paclitaxel.
9. Un balón de suministro de fármaco como en la reivindicación 1, en el que dichas partículas marcadoras son de una distribución de tamaños similar y están en una relación predeterminada, con lo que la cantidad de fármaco suministrado al sitio se puede estimar en base a la detección de las partículas marcadoras.
- 25 10. Un balón de suministro de fármaco como en la reivindicación 1, que comprende una pluralidad de partículas marcadoras que difieren en la manera en la que son detectables.
11. Un balón de suministro de fármaco como en la reivindicación 1, en el que dichas partículas marcadoras son detectables mediante al menos uno de MRI, rayos X o sonografía.
- 30 12. Un balón de suministro de fármaco como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que las partículas de fármaco en el balón son retenidas en una matriz fibrosa.
13. Un balón de suministro de fármaco como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el balón tiene una capa de cubierta sobre las partículas de fármaco cristalinas que es soluble en agua y biodegradable, y que se rompe liberándose del balón al expandir el balón.
- 35 14. Un balón de suministro de fármaco como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que tiene una cantidad de dihidrato de paclitaxel cristalino sobre el balón de 50 a 1000  $\mu\text{g}$ .

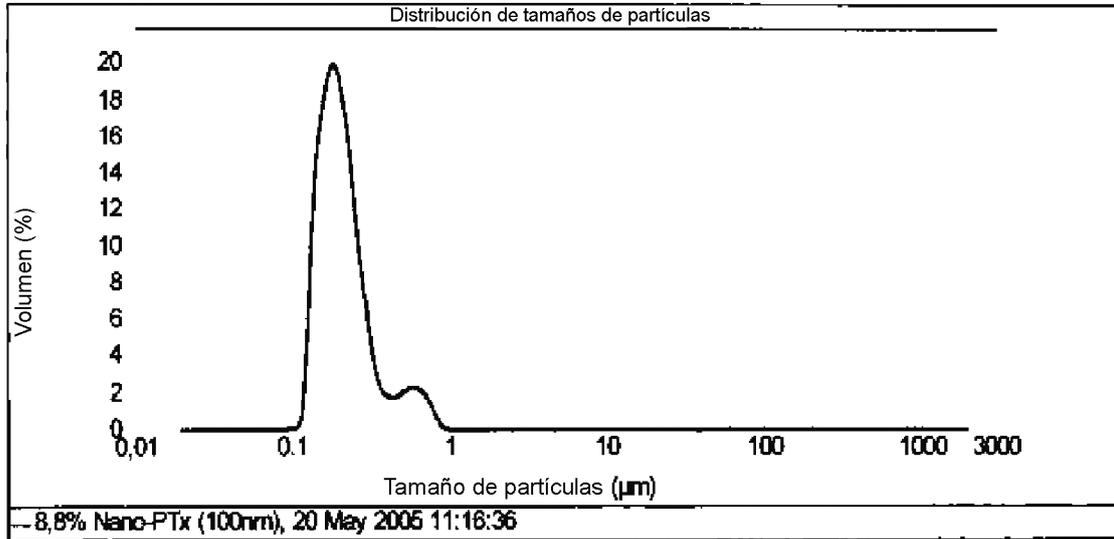


Fig. 1

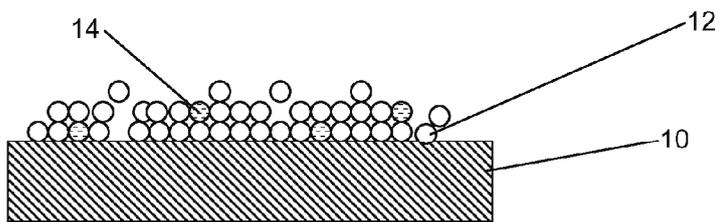
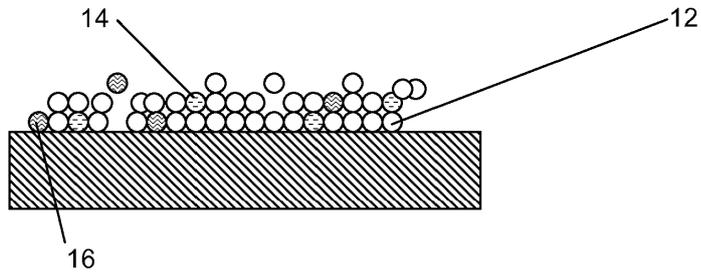
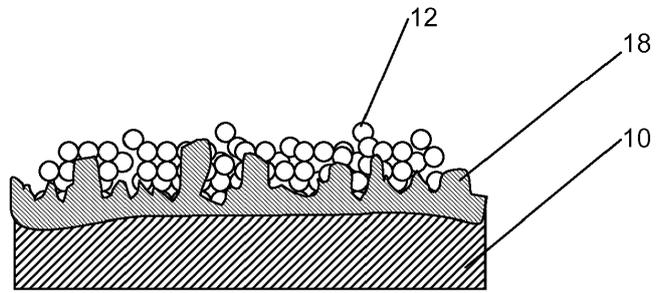


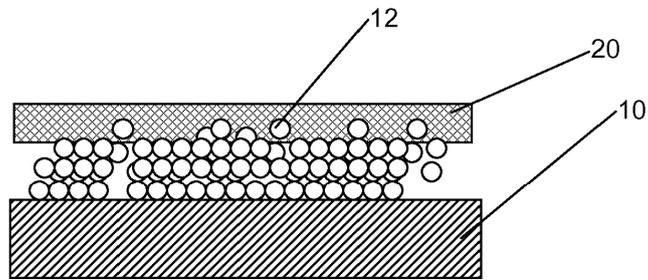
Fig. 2



**Fig. 3**



**Fig. 4**



**Fig. 5**