

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 527**

51 Int. Cl.:

**A61L 29/08** (2006.01)

**A61L 29/16** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2012 PCT/EP2012/063340**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO2013007666**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2012 E 12733487 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2729196**

54 Título: **Recubrimiento de superficie de balón**

30 Prioridad:  
**08.07.2011 WO PCT/EP2011/003564**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.06.2017**

73 Titular/es:  
**CARDIONOVUM SP.Z.O.O. (100.0%)**  
**Ul. Panska 73**  
**00-834 Warsaw, PL**

72 Inventor/es:  
**ORLOWSKI, MICHAEL**

74 Agente/Representante:  
**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 620 527 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).

**Recubrimiento de superficie de balón**

**Descripción**

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a balones de catéter recubiertos con un recubrimiento de gradiente que comprende al menos un agente activo y goma laca. Además, la presente invención se refiere a un método especial para revestir balones de catéter con un agente farmacológico activo y la composición biodegradable de goma laca.
- 10 **[0002]** La implantación de injertos de vasos, tales como stents se ha convertido en una intervención quirúrgica bien establecida para el tratamiento de la estenosis. En este contexto, la reestenosis (estenosis recurrente), es decir, la reoclusión del vaso es una complicación frecuente. No hay una definición exacta del término reestenosis que se encuentra en la literatura. La definición morfológica más frecuentemente utilizada de la restenosis define la reestenosis como una reducción del diámetro del vaso a menos del 50% del valor normal después de una PTA exitosa (angioplastia transluminal percutánea). Dicha definición describe un valor determinado empíricamente y su significado hemodinámico y asociación con síntomas clínicos carecen de antecedentes científicos. En la práctica, el deterioro clínico en un paciente suele considerarse un signo para la aparición de reestenosis en la sección de vaso previamente tratada.
- 15 **[0003]** Para evitar estos problemas, una llamada "endoprótesis biológica" se puede realizar usando sólo un balón de catéter recubierto sin stent, es decir, los vasos se dilatan en un sitio constreñido por la dilatación de un balón de catéter recubierto, donde, mientras que el balón del catéter se dilate durante un corto período de tiempo, se transfiere una cantidad suficiente de agente farmacológico a la pared del vaso para evitar la re-constricción o reoclusión del vaso debido a la dilatación del vaso y al suministro de agentes activos.
- 20 **[0004]** Hoy en día, se sabe que los agentes activos se pueden aplicar a un catéter de balón con varias sustancias de matriz, incluyendo sustancias tales como el ácido terpenoide de goma laca. Los agentes activos se liberan durante el inflado del balón en la estenosis, con el fin de penetrar en el segmento de la pared arterial, con el fin de desarrollar sus efectos antiproliferativos y antiinflamatorios sobre las células del músculo liso y suprimir la proliferación en el lumen del vaso.
- 25 **[0005]** La supresión de las reacciones celulares se lleva a cabo principalmente durante los primeros días y semanas por medio de preferencia antiproliferativa, inmunosupresora y/o agentes antiflogísticos y sus derivados del mismo modo activos/análogos y metabolitos.
- 30 **[0006]** La solicitud de patente internacional WO 2004/028582 A1 describe balones de pliegues múltiples que están revestidos, especialmente dentro de los pliegues, con una composición de un agente farmacológico y un medio de contraste. En el documento WO 2004/006976 A1 se describe un método para el revestimiento por pulverización de balones de catéter.
- 35 **[0007]** Por otra parte, nosotros, al igual que otros grupos de investigación han encontrado que las concentraciones de paclitaxel medidas hasta ahora en la arteria coronaria porcina después del tratamiento con balones de catéter recubiertos de paclitaxel según la técnica anterior no fueron eficaces a la hora de ejercer un efecto terapéutico sobre la inhibición de la reestenosis.
- 40 **[0008]** EP2421572 describe un método de revestimiento de un balón de catéter, balones de catéter preferiblemente de textura, con una solución de paclitaxel junto con goma laca en un disolvente orgánico adecuado tal como acetona, acetato de etilo, etanol, metanol, DMSO, THF, cloroformo, cloruro de metileno. Dicho procedimiento para cargar balones de catéter comprende la aplicación secuencial de una solución de paclitaxel y una solución de goma laca, que puede dar como resultado un gradiente pero no en un gradiente controlado tal como el aplicado usando un mezclador de gradiente. Además, el método no da como resultado un gradiente vertical y un gradiente horizontal. Además, esta solicitud no describe explícitamente un gradiente o ningún efecto del mismo.
- 45 **[0009]** Los autores de una publicación en Circulation 2004, Vol. 110, 810 - 814 demostraron que los balones de catéter recubiertos con paclitaxel puro no mostraron ningún efecto terapéutico. Un efecto terapéutico solamente se logra cuando el Paclitaxel se combinó con la solución de agente de contraste ULTRAVIST®. ULTRAVIST® es una solución del agente de contraste yopromida. La misma observación se hizo por Cremers et al., Clin. Res. Cardiol., 2008, 97 - Supl.1.
- 50 **[0010]** Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención aplicar un agente activo, siendo especialmente preferido el agente paclitaxel activo, en un balón de catéter de tal manera que se crea un revestimiento que se separa fácilmente del balón y puede efectivamente transferirse a la pared del vaso de manera que se pueda lograr un efecto terapéutico con respecto a la reducción de la reestenosis.
- 55 **[0011]** Dicho objetivo se resuelve por la enseñanza técnica de las reivindicaciones independientes. Otras realizaciones ventajosas de la invención resultan de las reivindicaciones dependientes, la descripción, las figuras y los ejemplos.
- 60
- 65

5 **[0012]** Sorprendentemente, se ha encontrado que un balón de catéter que comprende un revestimiento con un agente activo y goma laca, en el que el recubrimiento comprende al menos una capa, en el que el agente activo tiene tanto un gradiente de concentración horizontal como un gradiente de concentración vertical, en el que para el gradiente de concentración vertical, la concentración del agente activo se aumenta desde la superficie del balón hasta la parte superior o la superficie del revestimiento, siendo adecuado para resolver dicho objetivo.

10 **[0013]** Así, la presente invención se refiere a un balón de catéter que comprende un revestimiento con un agente activo y goma laca, en el que el recubrimiento comprende un gradiente de concentración horizontal y vertical de agente activo. Por lo tanto, el gradiente de concentración del agente activo está en la capa de goma laca como una sustancia matriz. A uno de los gradientes de concentración se refiere aquí como gradiente de concentración radial o vertical, porque la concentración del agente activo se aumenta desde la superficie del balón hasta la parte superior o la superficie del recubrimiento o, en otras palabras, la concentración del agente activo disminuye de la parte superior del revestimiento donde la concentración es preferiblemente entre 90% en peso a 100% en peso a la superficie del balón de catéter donde la concentración del agente activo está preferiblemente entre 0% en peso y 10% en peso.

15 **[0014]** Además de este gradiente de concentración vertical un gradiente de concentración longitudinal u horizontal puede estar presente para que la concentración del agente activo disminuya desde el centro del balón de catéter al extremo distal y el extremo proximal del balón de catéter. La figura 3 muestra una realización de la invención en forma de un recubrimiento con un gradiente de concentración vertical y horizontal. En la parte media del balón de catéter y en la superficie del recubrimiento están presentes casi el 100% en peso de paclitaxel mientras que la concentración de paclitaxel se disminuye a través de la goma laca en dirección a la superficie del balón de catéter y también en dirección al extremo distal y proximal del balón de catéter.

20 **[0015]** Así, el término "gradiente de concentración vertical" o "gradiente de concentración radial" tal como se utiliza aquí se refiere a una concentración decreciente de agente activo y especialmente de paclitaxel a partir de la parte superior del recubrimiento en dirección a la superficie del balón.

25 **[0016]** El término "gradiente de concentración longitudinal" o "horizontal gradiente de concentración" tal como se utiliza aquí se refiere a una concentración decreciente de agente activo y especialmente de paclitaxel a partir de la parte media o en medio de la superficie del balón hasta el extremo proximal, así como el extremo distal del balón de catéter.

30 **[0017]** Preferiblemente, el revestimiento del balón de catéter comprende además una capa de base de goma laca como una primera capa bajo la capa de agente activo. También se prefiere un balón de catéter, en el que el revestimiento comprende además una capa superior de goma laca.

35 **[0018]** La invención también comprende procedimientos de revestimiento del siguiente tipo que son especialmente adecuados para la manufactura de un balón de catéter de la presente invención.

40 **[0019]** Un método de la invención para la carga o revestimiento de balones de catéter dilatables comprende los siguientes pasos:

- 45 A) Proporcionar un balón de catéter no recubierto; y
- B) Proporcionar una solución de un agente activo y proporcionar una solución de goma laca; y
- C) Revestir la superficie del balón de catéter con la solución de goma laca; y
- D) Aplicar la solución del agente activo de manera que dos gradientes de concentración diferentes en dirección vertical y horizontal del agente activo en la goma laca se induce utilizando un mezclador de gradiente, y posteriormente
- 50 E) Secar el balón de catéter recubierto

**[0020]** Se prefiere que dicho método comprenda además una etapa D' después de la etapa D):

D') aplicar de nuevo la solución de goma laca

55 **[0021]** Por supuesto etapas de secado pueden seguir después de cada etapa de recubrimiento por lo que un método más detallado es el siguiente:

- 60 A) Proporcionar un balón de catéter no recubierto; y
- B) Proporcionar una solución de un agente activo y proporcionar una solución de goma laca; y
- C) Revestir la superficie del balón de catéter con la solución de goma laca y secar la superficie del balón recubierta; y
- D) Aplicar la solución del agente activo y secar la superficie del balón revestido de manera que dos gradientes de concentraciones diferentes en dirección vertical y horizontal del agente activo en goma laca se indujeron usando un mezclador de gradiente, y posteriormente
- 65 C) aplicar nuevamente la solución de goma laca y
- E) secar el balón de catéter recubierto.

**[0022]** En primer lugar, se proporciona un balón de catéter y preferiblemente un balón de catéter sin recubrimiento o un balón de catéter sin ningún agente activo liberable en su superficie. Se prepara y se aplica secuencialmente una solución de un agente activo y una segunda solución de goma laca en un disolvente adecuado tal como acetona, acetato de etilo, etanol, metanol, DMSO, THF, cloroformo, cloruro de metileno o similares y utilizando métodos de recubrimiento convencionales tales como revestimiento por pulverización, revestimiento por inmersión, etc. con el fin de obtener después de la etapa de secado un revestimiento sólido sobre la superficie del balón del catéter.

**[0023]** Se prefiere que la etapa D se lleve a cabo de una manera que la solución del agente activo penetre en la capa de goma laca. De este modo se origina un gradiente de concentración. Preferiblemente, la capa de goma laca no debe embeber la solución del agente activo hasta la superficie del balón del catéter. Esto significa que directamente sobre la superficie del balón de catéter permanece una capa base o una zona de la de goma laca libre del agente activo. Por lo tanto, preferentemente el balón de catéter tiene una capa de base que consiste únicamente en goma laca. La concentración del agente activo aumenta de cero, o casi cero, al máximo, con el aumento de la distancia desde la superficie del balón. Puede haber una zona o capa que consiste en agente activo puro encima del revestimiento. Para el desarrollo de un gradiente de concentración es importante utilizar para la solución del agente activo un disolvente que no disuelve la goma laca o disuelve la goma laca sólo muy difícilmente. Un disolvente preferido para el agente activo y especialmente para el paclitaxel es acetato de etilo. Por lo tanto, se prefiere usar dos disolventes diferentes para goma laca y paclitaxel, por ejemplo etanol para goma laca y acetato de etilo para paclitaxel. Por lo tanto, durante un método preferido de la invención para cargar o recubrir balones de catéter, la solución del agente activo se prepara usando un disolvente, la solubilidad para el agente activo, preferiblemente paclitaxel, es mayor que para la goma laca.

**[0024]** La solubilidad es la propiedad de una sustancia química llamada soluto, disolviéndose el agente activo o goma laca en un disolvente sólido, líquido o gaseoso para formar una solución homogénea del soluto en el disolvente. La solubilidad de una sustancia depende fundamentalmente del disolvente utilizado, así como de la temperatura y la presión. La medida de la solubilidad de una sustancia en un disolvente específico se mide como la concentración de saturación, donde la adición de más soluto no aumenta la concentración de la solución.

**[0025]** La etapa de secado E) se puede realizar a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas de hasta 50°C y a presión atmosférica o bajo presión reducida a alto vacío. La etapa de secado E) se puede realizar adicionalmente también después de la etapa C) y/o después de la etapa D), lo que significa que también es posible una etapa de secado después de que la superficie del balón del catéter haya sido recubierta primero con la solución de goma laca y después de la aplicación de la capa del agente activo. De este modo, las primeras etapas de secado se llevan a cabo a temperatura ambiente y presión atmosférica, mientras que preferiblemente después de la última etapa de recubrimiento del método la etapa de secado es más intensiva, es decir, más larga o con vacío o con temperatura elevada.

**[0026]** La presente invención incluye además un método para la carga o el recubrimiento de balones de catéter dilatables que comprende las siguientes etapas:

- A) proporcionar un balón de catéter no recubierto; y
- B \*) proporcionar una solución de un agente activo, una solución de goma laca y proporcionar una solución de agente activo y goma laca; y
- C) recubrir la superficie del balón del catéter con la solución de goma laca; y
- D \*) aplicar la solución del agente activo y la solución del agente activo y la goma laca usando un mezclador de gradiente para inducir un gradiente de concentración vertical y horizontal del agente activo, y posteriormente
- C) aplicar nuevamente la solución de goma laca y
- E) secar el balón de catéter recubierto.

**[0027]** En la etapa D \*) el mezclador de gradiente se llena en la primera cámara con una solución de goma laca y el agente activo, en el que el agente activo tiene una concentración baja y en la segunda cámara de la solución del agente activo en un mayor concentración. La solución mezclada que procede del mezclador de gradiente se pulveriza luego al balón usando una pistola de pulverización o se pipeta al balón.

**[0028]** De nuevo el gradiente en el balón tiene una concentración creciente de agente activo y una concentración decreciente de goma laca al aumentar la distancia desde la superficie del balón hacia la capa superior. Por lo tanto, es posible que el gradiente tenga etapas diferentes en las que la concentración se aumenta de forma discontinua, pero se prefiere especialmente que el gradiente de concentración sea continuo.

**[0029]** Según la presente invención, el método de recubrimiento induce dos gradientes de concentración diferentes en dirección radial (vertical) y longitudinal (horizontal) del agente activo en la goma laca. De este modo, no sólo se aplica en el revestimiento un gradiente de concentración vertical de dicho agente activo, sino también un gradiente de concentración vertical y horizontal de dicho agente activo, mediante la aplicación apropiada de la solución de agente activo sobre un revestimiento de goma laca puro aplicado en primer lugar.

**[0030]** En el caso de un gradiente vertical en el balón, el agente activo exhibe una concentración creciente de la superficie del balón hacia la parte superior del revestimiento, mientras que al mismo tiempo se observa una concentración decreciente de goma laca al aumentarse la distancia desde la superficie del balón. Preferiblemente, una capa bastante interna cerca de la superficie del balón está compuesta de goma laca con una baja concentración de paclitaxel, mientras que en el mismo revestimiento una capa de recubrimiento más bien externa cerca de la parte superior del revestimiento (la parte del recubrimiento que entra en contacto directo con la pared vascular durante la dilatación) tiene una concentración más alta de paclitaxel, y por lo tanto una menor concentración de goma laca.

**[0031]** Cuando dos gradientes de concentración se aplican mediante un método de revestimiento de la presente invención un gradiente horizontal de agente activo en la dirección del eje longitudinal del balón se crea, además de un gradiente de concentración vertical anteriormente descrito. Por consiguiente, se puede encontrar la concentración más alta del agente activo de acuerdo con una realización preferida en el centro del balón recubierto y la concentración más baja en el extremo proximal y distal del balón. En otra realización preferida de la presente invención, una región con la concentración más alta de agente activo de acuerdo con el eje longitudinal del balón también se puede aplicar hacia el extremo distal o proximal del balón. De acuerdo con un método de revestimiento de la presente invención, el pico de concentración más alto en la dirección longitudinal puede aplicarse en cualquier longitud entre distal y proximal, sin embargo preferiblemente en proximidad cercana o en el centro.

**[0032]** Como resultado preferido adicional del método de revestimiento de la invención la concentración más alta del agente activo se encuentra en la superficie de revestimiento de gradiente en el centro horizontal del balón (véase también la Figura 3). Las diferencias de concentración del gradiente se pueden controlar fácilmente por la diferencia de concentración de las dos soluciones aplicadas del agente activo y de la goma laca y además por la velocidad de mezcla de dichas dos soluciones en un mezclador de gradiente. En una realización preferida de la presente invención, dos soluciones llenadas en la primera y segunda cámara de un mezclador de gradiente son, por una parte, una solución de un agente activo, como paclitaxel, en un disolvente apropiado y por otra parte una solución de goma laca pura. En otra realización preferida de la presente invención se puede usar una solución de un agente activo en una concentración baja o alta junto con goma laca y una solución de goma laca. Además, en otra realización preferida, una alta concentración del agente activo en una solución de goma laca y una baja concentración de dicho agente activo en una goma laca puede aplicarse. Pipeteo, revestimiento por pulverización, salpicaduras y revestimiento con cepillo para los métodos de recubrimiento de la invención puede utilizarse con el fin de aplicar soluciones de agentes activos y soluciones de goma laca.

**[0033]** Un método de revestimiento de la invención puede comprender opcionalmente además la etapa F):

F) Esterilización de los balones de catéter revestidos con paclitaxel y goma laca.

**[0034]** La esterilización se realiza preferiblemente con óxido de etileno.

**[0035]** La invención se dirige además a un balón de catéter que comprende un recubrimiento con un agente activo y goma laca, en el que el revestimiento comprende un gradiente de concentración del agente activo y opcionalmente una capa base de goma laca, y una capa superior o capa de goma laca. Se prefiere que el balón de catéter de la invención tenga un revestimiento superior separado de goma laca que cubre la capa que contiene el agente activo.

**[0036]** El término "capa de base" tal como se utiliza aquí se refiere a una capa de recubrimiento de un balón de catéter que se encuentra inmediatamente en la superficie del balón de catéter. Esta capa es una primera capa que superpone directamente el material del balón de catéter. El término "capa superior" o "capa superior" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una capa de recubrimiento exenta de un agente activo que recubre la capa que contiene el agente activo.

**[0037]** El término "sin revestir" tal como se utiliza aquí se refiere a un balón de catéter con una superficie lisa o estructurada o rugosa sin recubrimiento de fármaco, es decir, la superficie del balón no comprende un agente farmacéuticamente activo y especialmente ningún fármaco no anti-proliferativo, anti-angiogénico o antirestenosis y ningún recubrimiento que contenga un fármaco anti-proliferativo, anti-angiogénico o antirestenosis.

**[0038]** El término "gradiente" tal como se utiliza aquí se refiere a un gradiente de concentración. Esto significa que en el revestimiento del balón de catéter de acuerdo con la invención hay una diferencia gradual en la concentración del agente activo, preferiblemente de paclitaxel, en la goma laca entre dos regiones. Se prefiere que estas regiones estén localizadas radial o verticalmente al balón de catéter, de modo que la concentración más baja del agente activo, tal como el paclitaxel, esté directamente sobre la superficie del balón de catéter (sobre el material de base del que está hecho el balón) y la concentración más alta esté en la parte superior del recubrimiento, lo que significa que en el extremo que entra en contacto con el tejido. Excepciones son las realizaciones que comprenden una capa superior de paclitaxel puro. Allí se prefiere que la concentración más alta esté encima de la capa que contiene el agente activo, lo que significa directamente debajo de la capa superior. En general, un gradiente de concentración radial o vertical como se describe a continuación es la realización preferida de la presente invención. Se prefiere además que el balón de catéter de la invención tenga más de un gradiente, lo que significa que hay diferencias graduales en la concentración del agente activo, preferiblemente de paclitaxel, en goma laca entre cuatro regiones.

Por lo tanto, la dirección de dichos gradientes debe ser diferente. Se prefiere especialmente que, además del gradiente radial descrito, esté presente un gradiente longitudinal o horizontal en el revestimiento de balón, lo que significa que el longitudinal u horizontal es un gradiente de concentración adicional al gradiente radial. Aquí las regiones están situadas longitudinalmente al balón de catéter, de manera que por ejemplo la concentración más baja del agente activo, tal como el paclitaxel, está directamente en uno o ambos extremos del balón de catéter (donde termina el balón y comienza el catéter o la punta del catéter) y la concentración más alta está en el centro del balón (véase figura 3).

**[0039]** El gradiente de concentración puede ser continuo (lineal) o por etapas en donde se prefiere un cambio de concentración de forma continua o lineal. Se prefiere además que el gradiente abarque la profundidad del orificio del recubrimiento. Esto significa que el gradiente comienza directamente en la superficie del balón y termina en la parte superior del recubrimiento. Esto significa que, directamente en la superficie del balón de catéter, la concentración del agente activo, preferiblemente paclitaxel, sea 0% en goma laca al 100%, preferiblemente 10% en goma laca al 90% y encima del revestimiento la concentración del agente activo, preferiblemente paclitaxel, es 100% sin goma laca. Se prefiere además que el 75%, aún más preferido, el 80% de la cantidad del agente activo, preferiblemente el paclitaxel, esté en el tercio superior del revestimiento del catéter con balón.

**[0040]** Se prefiere un balón del catéter, en el que el agente activo es un agente antiproliferante, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorio, y/o anti-trombótico. Se prefiere que el agente activo se seleccione del grupo que consiste en o comprende:

abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarrubicina, ademetionina, adriamicina, escina, afromosona, akagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anakinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos, antitrombóticos, apocimarina, argatroban, aristolactam-All, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, bacatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, combrestatina, ácidos brólicos A, B y C de Boswellic, briofilina A, busulfan, antitrombina, bivalirudina, cadherinas, camptotecina, capecitabina, ácido o-carbamoilo-fenilacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidores de CETP, clorambucilo, fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, coumadina, péptido natriurético de tipo C (CNP), cudraisoflavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomomicina, dapsona, daunorubicina, diclofenaco, dimetoxicantin-6-ona, docetaxel, doxorubicina, daunamicina, epirubicina, eritromicina, estramustina, etopósido, everolimus, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fosfato de fludarabina-5'-dihidrogeno, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, galacinosida, ginkgol, ácido de ginkgo, glucósido 1a, fosfamida 4-hidroxióxociclo, idarrubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatino, irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargasa, exemestano, letrozol, formestano, mofetilo de micofenolato,  $\beta$ -lapachona, podofilotoxina, ácido podofílico 2-hidrazida de etilo, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferón  $\alpha$ -2b, lenograstim (r-abrazo-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citoquinas), inhibidores de citoquinina, inhibidor de COX-2, angiopeptina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas bFGF, probrucol, prostaglandinas, 1-hidroxi-11-metoxicantina-6-ona, escopoletina, donadores de ON, tetranitrato de pentaeritritol y sidnoiminas, derivados de S-nitroso, tamoxifeno, estaurosporina,  $\beta$ -estradiol,  $\alpha$ -estradiol, estríol, estrona, estradiol de etinilo, medroxiprogesterona, cipionatos estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, camebacaurina y otros terpenoides utilizados en la terapia del cáncer, verapamilo, inhibidores de quinasa de tirosina (tirfostinas), paclitaxel y derivados de los mismos, 6-hidroxi- $\alpha$  paclitaxel, taxoteres, mofebutazona, lonazolaco, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxicloquina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol,  $\beta$ -sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, bacitracina, antagonistas de receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de ciclasa de guanidilo, inhibidor tisular de las proteinasas 1 y 2 metálicas, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en los transmisores del virus, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor 1 del activador del plasminógeno, inhibidor 2 del activador del plasminógeno, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de antibióticos, cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, ceftioxina, tobramicina, gentamicina, penicilinas, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina, hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores, dipiramidol, trapidilo, nitroprusidos, antagonistas de PDGF, triazolopirimidina, seramina, inhibidores de ECA, captoprilo, cilazaprilo, lisinoprilo, enalaprilo, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapirost, interferón  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, inhibidores de apoptosis, reguladores de apoptosis, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol, esteroides naturales y obtenidos sintéticamente tales como la briofilina A, el inotodiol, maquirosida A, el ghalakinosido, la mansonina, el estreblosida, la hidrocortisona, la betametasona, la dexametasona, las sustancias no esteroides (NSAIDS), la fenoprofeno, el ibuprofeno, la indometacina, naproxeno, fenilbutazona, agentes antivirales, aciclovir, zidovudina ganciclovir, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoarios, cloroquina, mefloquina,

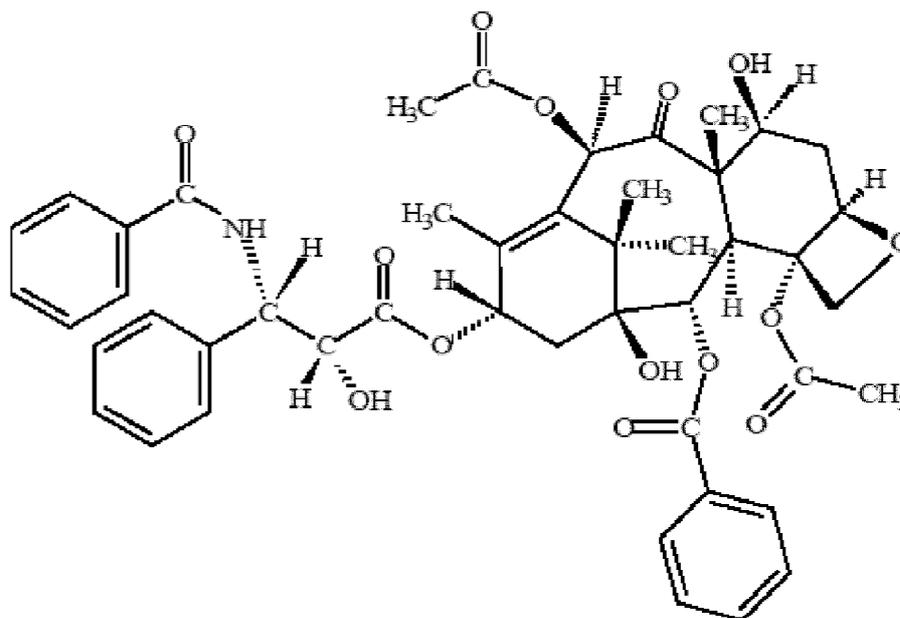
quinina, terpenoides naturales, hipocaesulina, barringtogenol-C21-angelato, 14 beta-hidrocristalina, agrosquerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistachina, ovatodiólidos, bacarinoides de ácido 4,7-oxiciclanoanisomérico B1, B2, B3 y B7, tubeimosida, bruceantinosido C, yadanziosidos N y P, isodeoxelefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, D, ácido ursólico, ácido hipotético A, isoirdogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longicaurina B, esculponeatina C, kamebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidro-6-alfa-senecioiloxichaparina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina, anopterina hidroxi-, protoanemonina, cloruro de cheliburina, sinococulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-β-hidroxi pregnadien-3,20-diona, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, marchantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancratistatina, liriodenina, oxoushinsunina, periplocósido A, deoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo Manwu, metilsorbifolina, cromonas de espatelia, estizofilina, dihidrousambaraensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, liriodenina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, sirolimus (rapamicina), biolimus A9, pimecrolimus, everlimus, zotacrolimus, tacrolimus, fasudilo, epotilonas, somatostatina, roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, tenipósido, vinorelbina, trofosfamida, treosulfan, temozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina.

**[0041]** Básicamente, cualquier agente activo así como combinación de agentes activos se pueden utilizar, en el que, sin embargo, paclitaxel, taxanos, docetaxel, así como la rapamicina, biolimus A9, pimecrolimus, everlimus, zotacrolimus, tacrolimus, fasudilo y epotilonas son preferidos y, en particular son preferidos el paclitaxel y la rapamicina. Se prefiere el uso de paclitaxel. Por lo tanto, todas las gamas y valores dados aquí y todas las realizaciones descritas en la presente memoria son especialmente con respecto al paclitaxel y deben interpretarse en primer lugar de esta manera.

**[0042]** Por lo tanto la presente invención se refiere a un balón de catéter que comprende un recubrimiento con paclitaxel y goma laca, en el que el recubrimiento comprende un gradiente de concentración vertical y horizontal del agente activo. Paclitaxel está disponible comercialmente en varios proveedores. Paclitaxel es conocido bajo el nombre de marca comercial de Taxol® y también se designa con varios nombres sinónimos tales como:

BMS 181339-01, BMS-181339, BMS-181339-01, Capxol, DRG-0190, DTS-301, Ebetaxel, Genaxol, Genexol, Genexol-PM, HSDB 6839, Intaxel, KBio2\_002509, KBio2\_005077, KBio2\_007645, KBio3\_002987, KBioGR\_002509, KBioSS\_002517, LipoPac, MBT 0206, MPI-5018, Nanotaxel, NCI60\_000601, Nova-12005, NSC 125973, NSC-125973, NSC125973, Onxol, Pacligel, Paxceed, Paxéno, Paxoral, Plaxicel, QW 8184, SDP-013, TA1, Tax-11-en-9-on, TaxAlbin, Taxol A, Xorane o Yewtaxan.

**[0043]** Su estructura química es la siguiente:

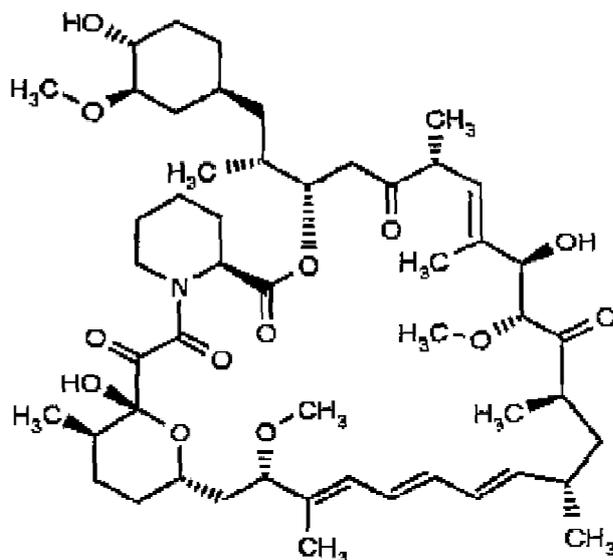


**[0044]** Nomenclatura IUPAC es la siguiente: [2aR-[2a, 4,4a, 6,9 (R \*, S \*), 11,12,12a, 12b]]-(benzoilamino)- ácido propiónico de hidroxibenceno 6,12b-bis-(acetiloxi)-12-(benzoiloxi)-2a - 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b - dodecahidro-4,11-Hidroxi-4a, 8,13,13-tetrametilo-5-oxo-7,11-metano-1H-ciclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-9-il éster).

[0045] El paclitaxel es altamente soluble en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y metanol, así como en etanol anhidro, pero es relativamente poco soluble en agua. El paclitaxel es especialmente estable a un pH entre 3 y 5 y puede almacenarse durante largos períodos, mientras que es relativamente inestable a pH alcalino. Se usan sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetona, acetato de etilo, etanol y metanol como disolvente para paclitaxel.

[0046] Como un agente activo muy próspero para el mismo propósito de la rapamicina de profilaxis de reestenosis (syn. sirolimus) aparece un antibiótico de macrólido hidrófilo. Este agente activo se utiliza especialmente en medicina de trasplante como inmunosupresor, en el que, contrariamente a otros agentes inmunosupresores activos, la rapamicina también inhibe la formación de tumores. Al existir un mayor riesgo de formación de tumores para el paciente después del trasplante, la administración de rapamicina es ventajosa porque otros inmunosupresores tales como ciclosporina A pueden incluso promover la formación de tumores, como es conocido.

[0047] Su estructura química es la siguiente:



[0048] Nombre IUPAC:

[3S-[3R \* [E (1S \*, 3S \*, 4S \*) 1,4S \*, 5R \*, 8S \*, 9E, 12R \*, 14R \*, 15 \*, \* 16R, 18S \*, 19S \*, 26aR \*]]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahidro-5,19-dihidroxi-3-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexilo)-1-metilof[etenilo]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametilo-8-(2-propenilo)-15,19-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]-oxaazaciclotropicasina-1,7,20,21 (4H, 23H)-monohidrato de tetron.

[0049] El mecanismo de acción de la rapamicina todavía no se conoce en detalle, pero se atribuye sobre todo a la formación del complejo con la proteína mTOR (diana mamífera de rapamicina) una quinasa de fosfatidilinositol-3 de 282kD. Al ser mTOR responsable de una serie de vías de transducción de señales mediadas por citoquina, también para rutas de señal que son necesarias para la división celular además del efecto inmunosupresor tiene también propiedades antiflogísticas, antiproliferativas e incluso antimicóticas.

[0050] La proliferación se interrumpe en la fase G1 tardía al detener la síntesis de proteínas ribosomales. En comparación con otros agentes activos antiproliferativos del mecanismo de acción de rapamicina puede señalarse como paclitaxel igualmente especial pero que es fuertemente hidrófobo. Por otra parte, los inmunosupresores y efectos antiflogísticos como los descritos anteriormente son más ventajosos porque también la extensión de las reacciones inflamatorias y de la respuesta inmune total, como su control prematuro después de la implantación del stent, es decisiva para el éxito posterior.

[0051] Por lo tanto, la rapamicina tiene todas las condiciones necesarias para la utilización contra la estenosis y reestenosis. La vida útil limitada de rapamicina sobre o en un implante debe mencionarse como una ventaja adicional en comparación con paclitaxel porque necesariamente el agente activo tiene que ser eficaz en las primeras semanas decisivas después de la implantación de stent. En consecuencia, la capa de células endoteliales que es importante para la realización de un proceso de curación saludable puede crecer completamente sobre el stent e integrarla en la pared del vaso.

[0052] El mismo mecanismo de acción se puede encontrar para los derivados conocidos de la rapamicina (biolimus, everolimus) como la modificación es en los grupos funcionales de la molécula que son irrelevantes para la región de

unión de mTOR. En diferentes estudios clínicos (RAVEL, SIRIUS, SIROCCO) rapamicina ha demostrado - a diferencia de otros agentes activos tales como dexametason, tacrolimus, batimastat - que en comparación con el paclitaxel fuertemente hidrófobo a pesar de las diferentes propiedades físicas, es más que adecuado para combatir la reestenosis.

5 **[0053]** Sorprendentemente, se encontró que un agente activo-goma laca-revestimiento, que comprende un gradiente del agente activo, como paclitaxel, en una matriz de goma laca es terapéuticamente muy útil para mantener abiertos los vasos sanguíneos, en la reducción de la pérdida luminal tardía y en reducción de la reestenosis.

10 **[0054]** Un agente activo, especialmente paclitaxel, no garantiza una profilaxis óptima de la reestenosis. El agente activo, especialmente paclitaxel -eluyendo el balón de catéter tiene que cumplir con los requisitos en su totalidad. Además de la determinación de la dosificación, el agente activo de elución tiene que ser eficaz durante el corto tiempo de la dilatación (alrededor de 30 seg.). El agente activo de elución, así como la velocidad de elución de sirolimus no dependen sólo de las propiedades físicas y químicas del agente activo, pero depende también de las propiedades de la matriz utilizada y las interacciones de la matriz y del agente activo.

15 **[0055]** A diferencia de otros recubrimientos de balón similares, ninguna mezcla 1: 1 del agente activo con la matriz está presente en el revestimiento del balón de suministro de fármacos, pero un gradiente. Esto conduce a una transferencia reducida de la goma laca de sustancia matriz a la pared del vaso con la cantidad no cambiada del agente activo.

20 **[0056]** El recubrimiento de balón de la invención asegura que al menos un agente antiproliferativo, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorio, y/o anti-trombótico, preferiblemente paclitaxel, se libera directamente y claramente a la pared del vaso durante el inflado del balón porque el agente activo en el recubrimiento es aproximado a la superficie de recubrimiento. El agente activo es inmediata y claramente más puro y altamente concentrado cuando se pone en contacto con la pared del vaso, es decir, sin gran proporción de goma laca.

25 **[0057]** El beneficio clínico es la administración más pura de fármacos, lo que lleva a una biodisponibilidad significativamente mayor en los tejidos arteriales. Esta concentración de fármaco mayor en el tejido de la pared del vaso proporciona una mayor eficacia contra la migración y proliferación de células musculares vasculares hacia el lumen de la arteria en el sitio de la estenosis tratada. Hiperplasia neointimal se suprime más eficazmente.

30 **[0058]** Los materiales utilizados para el catéter de balón son tales materiales que se enumeran más adelante, en el que los polímeros siguientes son particularmente preferidos: poliamidas, copolímeros de bloques de poliamida, poliéter y poliéster, poliuretanos, poliésteres y poliolefinas.

35 **[0059]** El balón de catéter es dilatado o extensible y es más preferiblemente un balón de catéter de angioplastia que podría utilizarse sin stent engarzado o con un stent engarzado. Como stent, todo tipo de stents comunes, tales como stents autoexpansibles, endoprótesis no autoexpansible, endoprótesis metálica, stents de polímeros, stents biodegradables, stents de bifurcación, stents no revestidos (descubiertos), stents recubiertos de polímero, stents de liberación de fármaco revestidos, stents con un recubrimiento puro de agente activo etc. puede utilizarse.

40 **[0060]** Además, el stent puede ser engarzado en el balón de catéter antes de que el procedimiento de revestimiento de la invención se lleve a cabo de modo que el balón de catéter y stent se recubren con un recubrimiento de agente activo de goma laca. Sin embargo, se prefiere utilizar el balón del catéter recubierto de la presente invención sin stent.

45 **[0061]** El balón de catéter proporcionado es normalmente un balón de catéter de pliegues múltiples que también se recubre por debajo o dentro de los pliegues. Por otra parte es posible recubrir de forma selectiva la capa o llenar los pliegues. El revestimiento en o bajo los pliegues tiene la ventaja de que durante la inserción del balón de catéter el recubrimiento y por lo tanto el paclitaxel está protegido de lavarse por el flujo sanguíneo.

50 **[0062]** Además, el balón del catéter se puede recubrir en su estado expandido (inflado) o desinflado. Cualquier balón del catéter dilatado comercialmente disponible se puede usar como balón de catéter. Preferiblemente se utilizan los llamados balones de pliegues múltiples, como se describe por ejemplo en la solicitud de patente internacional WO 94/23787 A1 por David H. Rammler, Labintelligence, EE.UU.; o la solicitud de patente internacional WO 03/059430 A1 por SCIMED Life Sciences, Inc., EE.UU.; o la solicitud de patente internacional WO 2004/028582 A1 por el Prof. Dr. Ulrich Speck o la patente europea EP 0519063 B1 por Medtronic Inc., EE.UU..

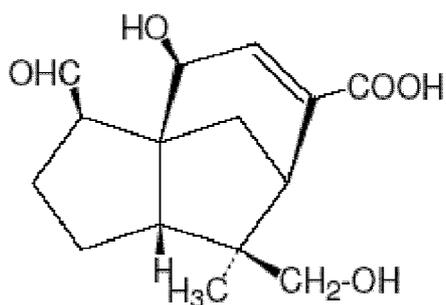
55 **[0063]** Tales balones se proporcionan con pliegues o alas formando cavidades esencialmente cerradas cuando el balón está en su estado comprimido, pero flexionándose hacia el exterior durante la dilatación y siendo capaz de liberar las sustancias contenidas en los pliegues o respectivamente de presionar dichas sustancias contra la pared del vaso.

60 **[0064]** Tales balones son ventajosos ya que las sustancias encerradas en los pliegues o respectivamente paclitaxel en los pliegues están protegidos de separarse antes de tiempo durante la inserción del catéter.

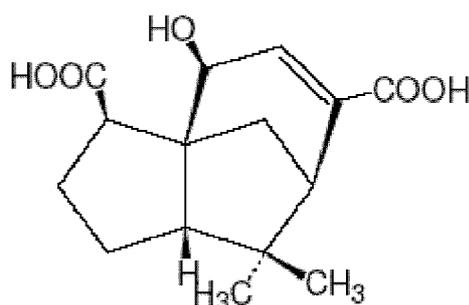
[0065] Independientemente de la fuente de la goma laca, varias clases de tipos de goma laca obtenidos de varios lugares o de diferentes insectos fueron capaces de lograr los resultados de la invención de modo que cualquier tipo o clase de goma laca se puede utilizar en la presente invención. Por lo tanto no hay limitaciones con respecto a la goma laca.

[0066] La goma laca es una resina natural producida a partir de la secreción glandular de un número de especies de insectos productores de laca. Insectos de laca pertenecen al orden de los hemípteros, superfamilia Coccoidea como Metatarchardia, Laccifer, Tachordiella, y otros, sin embargo, los miembros de dos familias - Lacciferidae y Tachardinidae son más prominentes en la secreción de laca. El que es comercialmente cultivado es *Kerria lacca*, que también se conoce por sinónimos tales como *Laccifer lacca* Ker, *Tachardia lacca*, y *Carteria lacca*. *Kerria lacca* es un insecto de escala de india, que infesta ramas de numerosos árboles de las Indias Orientales, como frondos *Butea Rosch*, *Acacia arabica* Willd y *Ficus religiosa* Linn. La goma laca es la resina natural que se utiliza solamente en el mercado de origen animal y es muy diferente de todas las otras resinas naturales. Más recientemente, al notarse una nueva conciencia acerca de los ambientes y la toxicidad de la materia prima química en todas partes, resina de goma laca o goma laca modificada están ganando importancia debido a sus características interesantes y únicas. Ramas rotas se venden como laca de palo y, después de la puesta a tierra y el lavado con agua para eliminar la madera y pigmentos rojos (tinte de laca), se obtiene la laca de semilla. La purificación de la laca de semilla produce el producto más homogéneo conocido como goma laca. Materia prima de goma laca consiste en 70-80%, de resina, 4-8% de tinte, 6-7%, de cera de acabado brillante, 3% de agua, hasta un 9% de impurezas vegetales y animales y sustancias aromáticas. Resina de goma laca es una mezcla compleja de alcoholes alifáticos (60%) y ácidos sesquiterpenoides (32%) y sus ésteres. Ácidos sesquiterpenoides son ácidos jaláricos y laccijaláricos (estructura I y II) y ácidos alifáticos son aleuríticos (III) y ácido butólico.

[0067] Una posibilidad para la descripción química de la molécula de resina es un modelo de estructura en la que en cada caso 4 moléculas de ácido jalárico o laccijalárico y ácido aleurítico están conectados por enlaces de éster alternativamente.

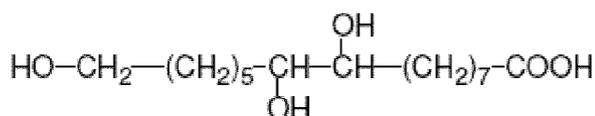


ácido jalárico (I)

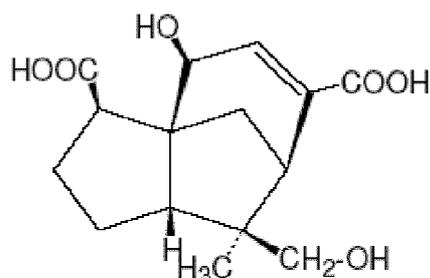


ácido laccijalárico (II)

[0068] Su composición química es casi constante, aunque la cantidad de algunos componentes cambia dependiendo de la naturaleza de los árboles hospedantes en los que crecen los insectos. Por desproporción de tipo Cannizzaro bajo hidrólisis de alcalina se sintetiza ácido de goma laca de (IV) y compuestos derivados a partir de estos ácidos. Goma laca purificada consiste en dos componentes principales. Estos componentes son el 9,10,16-ácido trihidroxipalmítico (ácido aleurítico) CAS [53-387-9] y ácido de goma laca (IV).



ácido aleurítico (III)



ácido de goma laca (IV)

[0069] Una modificación con otras resinas naturales o sintéticas o co-polimerización con diversos monómeros es

posible para cruzar transversalmente goma laca, resinas modificadas de goma laca y copolímeros de goma laca con urea, melamina, formaldehído, isocianatos, otros procesos químicos como la polimerización, hidroxilación, extricación, etc., son posibles.

5 **[0070]** Las siguientes son las calidades comerciales de goma laca:

- Laca de semilla
- Laca hecha a mano
- Goma laca hecha a máquina
- 10 - Goma laca desparafinada
- Goma laca blanqueada desparafinada
- Ácido aleurítico

15 **[0071]** Propiedades mayores de goma laca son:

- La goma laca es una resina natural dura
- La goma laca tiene una buena resistencia frente a disolventes
- La goma laca a base de hidrocarburos
- La goma laca es no tóxica
- 20 - La goma laca es termoplástica
- La goma laca es fisiológicamente inocua
- La goma laca está aprobada para diversas aplicaciones en la industria alimentaria.
- La goma laca no es resistente a los UV
- La goma laca es soluble en alcohol inferior
- 25 - La goma laca tiene propiedades dieléctricas excelentes, fuerza dieléctrica alta, constante dieléctrica baja, buena resistencia de seguimiento, etc.
- La goma laca tiene un punto de fusión bajo (65-85°C).
- La goma laca es soluble en agua en soluciones de agua-alcalina
- Los revestimientos no cambian sus propiedades eléctricas bajo radiación UV.
- 30 - La goma laca tiene excelentes propiedades de formación de lámina.
- La goma laca tiene una baja conductividad térmica y un bajo coeficiente de expansión de formas suaves y láminas de alto brillo y superficies.
- Los recubrimiento de goma laca tienen una excelente adhesión a muchos revestimientos y se pueden pulir.
- La goma laca se puede reticular para modificar otros ejemplos de resinas naturales/sintéticas para usos
- 35 industriales
- Recubrimiento de pastillas y tabletas
- Frutas de revestimiento
- Productos cosméticos
- Revestimiento superficial de pulido francés, sellador
- 40 - Marcos ópticos

45 **[0072]** Los balones de catéter de acuerdo con la invención se recubrieron con diferentes calidades comerciales de goma laca, así como con diferentes lotes, que diferían en los insectos de laca, y tipos de árboles huésped utilizados, así como en el momento de la cosecha. No hubo diferencias en la liberación de los agentes activos observables en varios balones de catéter recubiertos.

50 **[0073]** En general, una cantidad de 0,1 µg a 30 µg de paclitaxel por mm<sup>2</sup> de la superficie del balón de catéter a recubrir se puede aplicar sobre la superficie del balón de catéter, mientras que una cantidad de 0,5 µg/mm<sup>2</sup> a 12 µg/mm<sup>2</sup> de paclitaxel es suficiente para lograr el efecto deseado en la profilaxis de reestenosis. La carga de superficie del agente activo, y preferiblemente de paclitaxel, en el balón del catéter es de entre 0,1 µg/mm<sup>2</sup> y 30 µg/mm<sup>2</sup>. Preferiblemente, la cantidad del agente activo presente en la superficie del balón revestido es de una superficie del balón de entre 1 µg/mm<sup>2</sup> y 12 µg/mm<sup>2</sup>, más preferiblemente entre 2 µg/mm<sup>2</sup> y 10 µg/mm<sup>2</sup> y más preferiblemente entre 2,5 µg y 5 µg de agente activo por mm<sup>2</sup> de superficie del balón(µg/mm<sup>2</sup>).

55 **[0074]** También se prefiere una cantidad total de 10 a 1000 µg de un agente activo, preferiblemente paclitaxel, por balón del catéter y lo más preferiblemente 20 a 400 µg por balón del catéter.

60 **[0075]** La carga de la superficie de la laca en el balón del catéter es de entre 1 µg/mm<sup>2</sup> y 12 µg/mm<sup>2</sup>. Preferiblemente, la cantidad de goma laca presente en la capa de base en la superficie del balón revestido es de entre 0,5 µg/mm<sup>2</sup> y 5 µg/mm<sup>2</sup> de superficie del balón, más preferiblemente entre 1 µg/mm<sup>2</sup> y 4 µg/mm<sup>2</sup> y más preferiblemente entre 1,5 µg/mm<sup>2</sup> y 2 µg de goma laca por mm<sup>2</sup> de superficie del balón (µg/mm<sup>2</sup>). Preferiblemente, la cantidad de goma laca presente en la capa superior en la superficie del balón revestido es de entre 0,1 µg/mm<sup>2</sup> y 3 µg/mm<sup>2</sup> de superficie de balón, más preferiblemente entre 0,5 µg/mm<sup>2</sup> y 2 µg/mm<sup>2</sup> y más preferiblemente entre 0,8 µg y 1,5 µg de goma laca por mm<sup>2</sup> de superficie del balón (µg/mm<sup>2</sup>).

65

**[0076]** La superficie del balón del catéter puede ser de textura, lisa, áspera, dura, provista de cavidades o provista de canales abiertos hacia el exterior del balón.

**[0077]** En el caso, se desea una superficie con textura de balón de catéter, la superficie del balón de catéter puede ser texturizada mecánicamente, químicamente, de forma electrónica y/o por medio de radiación para permitir una adhesión mejorada de paclitaxel y para ayudar a la precipitación o cristalización del paclitaxel.

**[0078]** Es de importancia evitar todo daño a los balones de catéter, mientras que la superficie del balón es de textura y para garantizar que su capacidad para expandir no se vea afectada desventajosamente. Por lo tanto, los métodos de microtexturización de la superficie del balón no deben conducir a la formación de agujeros, fisuras o microporos en el material del balón. Idealmente, sólo la superficie exterior del balón, es decir, a una profundidad máxima de 1 µm, es texturizada.

**[0079]** El contenido de agente activo en el agente activo que contiene solución es de entre 1 µg a 1 mg del agente activo por ml de solución, preferiblemente entre 10 µg a 500 µg del agente activo por 1 ml de solución, más preferiblemente entre 30 µg a 300 µg del agente activo por 1 ml de solución, y más preferiblemente entre 50 µg a 100 µg del agente activo por 1 ml de solución.

**[0080]** Según la invención, el balón de catéter no tiene que recubrirse completamente. El recubrimiento parcial del balón de catéter o de carga parcial de ciertos elementos de textura sobre la superficie del balón de catéter puede ser suficiente. Un balón de catéter especial incluyendo microagujas o micro-poros o micro-cámaras se describe en la solicitud de patente internacional N° WO 02/043796 A2 expedida a Scimed Life Systems, Inc., EE.UU., en la que las zonas inflables y texturizados están presentes en la superficie del balón. En dicha forma de realización, la carga o inflado de ciertas porciones de la superficie del balón sería suficiente para lograr el éxito terapéutico deseado, en el que también es posible, evidentemente, que toda la superficie esté recubierta.

**[0081]** Una realización especialmente preferida de la presente invención se dirige a un balón de catéter recubierto con goma laca y paclitaxel con un gradiente de concentración de paclitaxel en dirección a la superficie del balón de forma que en la parte superior del recubrimiento está presente paclitaxel en peso de casi 100% directamente sobre la superficie del balón goma laca en peso de casi 100% está presente mientras que la concentración de paclitaxel en goma laca disminuye de 100% en peso de la parte superior del revestimiento a 0% en peso directamente sobre la superficie del balón.

**[0082]** Además de este gradiente de concentración vertical que es perpendicular al eje longitudinal del balón de catéter, un gradiente de concentración horizontal está presente.

**[0083]** Tal gradiente de concentración horizontal significa que en el medio del balón de catéter la concentración más alta de paclitaxel está presente y esta concentración de paclitaxel se reducirá en dirección proximal y también distal de modo que la concentración más baja de paclitaxel está presente en los extremos proximal y distal del balón de catéter.

**[0084]** En referencia a la Fig. 3 se hace evidente cómo aparecerá un recubrimiento con un gradiente de concentración radial (vertical) y longitudinal (horizontal). En la parte superior y en el medio del balón de catéter casi 100% en peso de paclitaxel y 0% en peso de goma laca está presente, mientras que inmediatamente en la superficie del balón distal y proximal del balón de catéter 0% en peso de paclitaxel y 100% en peso de goma laca está presente. La concentración de paclitaxel disminuye desde la parte superior del recubrimiento a través del recubrimiento a la superficie del balón de catéter, así como de la parte media del balón de catéter a los extremos distal y proximal del balón de catéter. Este tipo especial de recubrimiento asegura una aplicación de paclitaxel en dosis altas exactamente en el centro de la estenosis o área de vaso enfermo y la aplicación de cantidades de paclitaxel inferior proximal y distal de la estenosis o área de vaso enfermo. De este modo, la aplicación de paclitaxel se ajusta perfectamente a la zona de la estenosis o área de vaso enfermo y altas dosis de agente activo se administran cuando sea necesario, mientras que dosis decrecientes se administran en las regiones laterales de la zona de la estenosis o área de vaso enfermo.

**[0085]** Dado que el recubrimiento de agente activo-goma laca es difícil de caracterizar, la presente invención también se refiere a balones de catéter revestido obtenido de acuerdo con los métodos de revestimiento de la invención descritos en este documento, así como a balón de catéter y el catéter de dilatación que comprende dicho balón de catéter recubierto de agente activo-goma laca o en general un balón de catéter de acuerdo con la invención.

**[0086]** Tales catéteres o balones de catéter que están revestidos según la invención se usan preferiblemente para el tratamiento de segmentos de vasos constreñidos, en particular de los vasos sanguíneos y para el tratamiento y la profilaxis de la estenosis, restenosis, arteriosclerosis y constricción de los vasos fibróticos.

**[0087]** Balones de catéter que están revestidos según la invención son adecuados preferiblemente para el tratamiento y la profilaxis de la restenosis en el stent, es decir, una constricción de los vasos que ocurre de nuevo

dentro de un stent ya implantado. Por otra parte, los balones de catéter recubiertos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de pequeños vasos, teniendo preferiblemente dichos vasos un diámetro de vasos de menos de 2,25 mm.

5 **[0088]** Los balones de catéter revestidos de acuerdo con la invención se usan preferiblemente en la zona cardiovascular, pero los balones de catéter recubiertos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento de los vasos sanguíneos periféricos, las constricciones de vasos de vías biliares, esófago, tracto urinario, páncreas, tracto renal, zonas pulmonares, tráquea, intestino delgado e intestino grueso.

10 **[0089]** Por otra parte, un segundo agente activo se puede añadir a la solución que contiene agente activo. Dicho agente activo adicional se puede seleccionar de entre el grupo siguiente que comprende o que consiste en:

15 abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarrubicina, ademetonina, adriamicina, escina, afromosona, akagerine, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anakinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos antitrombóticos, apocimarina, argatroban, aristolactam-All, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, combrestatina, ácidos boswélicos, bruceanol A, B y C, briofilina A, busulfán, antitrombina, bivalirudina, cadherinas, camptotecina, capecitabina, O-carbamoilo-ácido fennoxiacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidores de CETP, clorambucilo, fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, coumadina, péptido natriurético de tipo C - (CNP), cudraisoflavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dapsona, daunorubicina, diclofenaco, 1,11-dimetoxicantina-6-ona, docetaxel, doxorubicina, daunamicina, epirubicina, eritromicina, estramustina, etopósido, everolimus, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fludarabina fosfato-5'-dihidrógeno, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, GHA-lakinosida, ginkgol, ácido de ginkgo, glucósido 1a, 4-fosfamida de hidroxioxiciclo, idarrubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatino, irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargasa, exemestano, letrozol, formestán, mofetilo de micofenolato, β-lapachona, podofilotoxina, ácido podofílico-2-etilo-hidrazida, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferón α-2b, lenograstim (r-abrazo-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citoquinas), inhibidores de citoquinina, inhibidor de COX-2, angiopeptina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas bFGF, probucol, prostaglandinas, 1-hidroxi-11-metoxicantina-6-ona, escopoletina, donadores de ON, tetranitrato de pentaeritritol y sidnoiminas, derivados de S-nitroso, tamoxifeno, estaurosporina, β-estradiol, α-estradiol, estriol, estrona, estradiol de etinilo, medroxiprogesterona, ciponatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, camebacaurina y otros terpenoides utilizados en la terapia del cáncer, verapamilo, inhibidores de quinasa de tirosina (tirfoquinas), paclitaxel, 6-α-hidroxi-paclitaxel, taxoteres, mofebutazona, lonazolaco, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxicloroquina, aurotiomato sódico, oxaceprol, β-sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de ciclasa de guanidilo, tejido inhibidor de proteinasa-1 y -2 de metal, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores de virus, fragmentos de ADN y de ARN, inhibidor del activador del plasminógeno 1, inhibidor del activador del plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de los antibióticos, cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina, penicilinas, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina, hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores, dipiramidol, trapidilo, nitroprusidos, antagonistas de PDGF, triazolpirimidina, seramina, inhibidores de la ECA, captoprilo, cilazaprilo, lisinoprilo, enalaprilo, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapirost, interferón α, β y γ, antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, inhibidores de apoptosis, reguladores de apoptosis, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol, esteroides naturales y obtenidos sintéticamente tales como briofilina A, inotodiol, maquirosida A, galacinosida, mansonina, estreblosida, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroides (AINES), fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, agentes antivirales, aciclovir, zidovudina ganciclovir, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotzoarios, cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales, hipocoesculina, barringtogenol-C21-angelato, 14-deshidroagrostistaquina, agroskerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatodiolides, 4,7-bacarinoles ácidos oxocicloanisoméricos B1, B2, B3 y B7, tubeimósido, bruceantinósido C, yadanzíósidos N y P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, isoiridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longicaurina B, C sculponeatina, camebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidrogenasa 6-alfa-senecioloixichaparina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina, hidroxianopterina, protoanemonina, cloruro de cheliburina, sinococulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-β-hidroxipregnadien-3,20-diona, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, marchantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancratistatina, liriodenina, oxoushinsunina, periplócido A,

deoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinaria, ácido de trigo Manwu, metilsorbifolina, cromonas de espatelia, estizofilina, dihidrousambaraensina, hidroxiusambarina, estriknopentamina, estriknofilina, usambarina, usambarensina, liriodenina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, sirolimus (rapamicina), biolimus A9, pimecrolimus, everolimus, zotarolimus, tacrolimus, fasudilo, eptilonas, somatostatina, roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, tenipósido, vinorelbina, trofosfamida, treosulfan, temozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina.

**[0090]** Debido al método de revestimiento de la invención, el compuesto de agente activo-goma laca secado a la superficie del balón de catéter tiene una consistencia especial, que es difícil de caracterizar, pero parece ser esencial para la transferencia a la pared celular y la incorporación, especialmente en las células del músculo liso.

**[0091]** Los siguientes ejemplos ilustran formas de realización posibles de la invención sin limitar el alcance de la invención a dichos ejemplos precisos.

#### Descripción de las figuras:

##### **[0092]**

Figura 1: Concentración de paclitaxel intramural [ $\mu\text{g/g}$ ]

Figura 2: Porcentaje intramural de recipiente de la dosis de carga de paclitaxel

Figura 3: Descripción gráfica de un revestimiento de paclitaxel de gradiente en un balón de catéter que tiene un gradiente de concentración radial (vertical) y longitudinal (horizontal)

#### Ejemplos

##### Referencia-ejemplo 1:

**[0093]** El recubrimiento de un balón de catéter con paclitaxel y goma laca en primer lugar, 120 mg de paclitaxel se disuelven en 800  $\mu\text{l}$  de etanol y 5 g de goma laca se disuelven en 100 ml de etanol con agitación durante 24 h a temperatura ambiente.

**[0094]** La solución de goma laca se aplica a la superficie de un balón plegable que está montada de forma giratoria por un dispositivo de pipeteo. A continuación, el balón plegado se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. La capa de base contenía 2  $\mu\text{g/mm}^2$  de goma laca en la superficie del balón.

**[0095]** La solución de paclitaxel se pulveriza entonces en el balón de catéter con la capa de base de una manera que 3,0  $\mu\text{g/mm}^2$  de paclitaxel se aplica. A continuación, el balón se seca sin rotación a temperatura ambiente. Finalmente, la solución de goma laca se aplica como una capa de acabado separada por un dispositivo de pipeta sobre la capa de agente activo. Se aplica 1 mg  $\text{mm}^2$  de goma laca. Posteriormente, el balón de catéter se seca a fondo durante 30 minutos a 50°C. La presencia de un stent o stent recubierto de fármaco engarzado en el balón no interfiere con el proceso de recubrimiento.

##### Referencia-ejemplo 2:

**[0096]** Recubrimiento de un balón de catéter con rapamicina y goma lac. Se proporciona un catéter de dilatación comercialmente disponible con balón expandible hecho de una poliamida. La superficie del balón es texturizada pero sin canales ni cavidades.

**[0097]** Una solución de 4 g de goma laca en 50 ml de etanol se prepara y se aplica sobre la zona horizontal de la superficie del balón de catéter mediante cepillado. Una solución de 140  $\mu\text{g}$  de rapamicina en 2,0 ml de etanol se prepara y el balón de catéter se sumerge en dicha solución. Una capa superior que contenía 1,5  $\mu\text{g/mm}^2$  de goma laca se aplica mediante el cepillado. Posteriormente, el balón de catéter se seca a fondo y se esteriliza con óxido de etileno.

##### Referencia-ejemplo 3:

**[0098]** El recubrimiento de un balón de catéter con paclitaxel,  $\alpha$ -ácido linolénico y goma laca. Un balón de un balón de catéter adecuado para la dilatación de vaso de expansión se desengrasa con acetona y etanol en un baño ultrasónico durante 10 minutos y el balón de catéter se secó entonces a 100°C. Una solución de 4 g de goma laca en 50 ml de etanol se prepara y se aplica sobre la zona horizontal de la superficie del balón de catéter mediante cepillado. Una solución de pulverización de  $\alpha$ -ácido linolénico con 0,25 por ciento en peso en etanol se prepara y se pulveriza con una pistola de pulverización de manera uniforme sobre la superficie del balón de un catéter de balón de rotación uniforme. 120 mg de paclitaxel se disuelve en 1 ml de acetato de etilo. Esta solución se aplica al balón

de catéter por pulverización. La solución de goma laca se aplica de nuevo como una capa superior delgada. El balón de catéter revestido se seca a 13 horas a 70°C.

Referencia-ejemplo 4:

**[0099]** El recubrimiento de un balón de catéter con paclitaxel y goma laca usando un mezclador de gradiente. En primer lugar, 120 mg de paclitaxel se disuelve en 800 µl de etanol y 5 g de goma laca se disuelve en 100 ml de etanol con agitación durante 24 h a temperatura ambiente. Después de esto 100 µl de la solución de paclitaxel se mezcla con 900 µl de la solución de goma laca.

**[0100]** La solución de goma laca pura se aplica a la superficie de un balón plegable que está montada de forma giratoria por un dispositivo de pipeteo. A continuación, el balón plegado se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. La capa de base contenía 1 µg/mm<sup>2</sup> de goma laca en la superficie del balón.

**[0101]** La solución que contiene paclitaxel y goma laca se vierte en la primera cámara de un mezclador de gradiente y la solución de paclitaxel puro se vierte en la segunda cámara posterior. La salida del mezclador de gradiente está conectada a una pistola de pulverización. La solución de el mezclador de gradiente se pulveriza entonces en el balón de catéter con la capa de base de una manera que se aplica el aumento de la concentración de paclitaxel. Un total de 3,0 µg/mm<sup>2</sup> de paclitaxel se aplica. A continuación, el balón se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. Finalmente, la solución de goma laca se aplica como una capa de acabado separada por un dispositivo de pipeta sobre la capa de agente activo. 1 m/g mm<sup>2</sup> de goma laca se aplica. Posteriormente, el balón de catéter se seca a fondo durante 30 minutos a 50°C. La presencia de un stent o stent recubierto de fármaco engarzado en el balón no interfiere con el proceso de recubrimiento.

Referencia-ejemplo 5:

**[0102]** El recubrimiento de un balón de catéter con paclitaxel y goma laca usando un mezclador de gradiente. En primer lugar, 120 mg de paclitaxel se disuelve en 800 µl de etanol y 5 g de goma laca se disuelve en 100 ml de etanol con agitación durante 24 h a temperatura ambiente. Después de esto 100 µl de la solución de paclitaxel se mezcla con 900 µl de solución de goma laca.

**[0103]** La solución de goma laca pura se aplica a la superficie de un balón plegable que está montada de forma giratoria por un dispositivo de pulverización. A continuación, el balón plegado se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. La capa de base contenía 1 µg/mm<sup>2</sup> de goma laca en la superficie del balón.

**[0104]** La solución que contiene paclitaxel y goma laca se vierte en la primera cámara de un mezclador de gradiente y la solución de paclitaxel puro se vierte en la segunda cámara posterior. La salida del mezclador de gradiente está conectada a una pistola de pulverización. La solución de el mezclador de gradiente se pulveriza entonces en el balón de catéter con la capa de base de una manera que se aplica el aumento de la concentración de paclitaxel. Un total de 3,0 µg/mm<sup>2</sup> de paclitaxel se aplica. A continuación, el balón se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente.

Referencia-ejemplo 6:

**[0105]** El recubrimiento de un balón de catéter con paclitaxel y goma laca por un método de pipeteado utilizando un mezclador de gradiente. En primer lugar, 120 mg de paclitaxel se disuelve en 800 µl de etanol y 5 g de goma laca se disuelve en 100 ml de etanol con agitación durante 24 h a temperatura ambiente. Después de esto 100 µl de la solución de paclitaxel se mezcla con 900 µl de la solución de goma laca.

**[0106]** La solución que contiene paclitaxel y goma laca se vierte en la primera cámara de un mezclador de gradiente y la solución de paclitaxel puro se vierte en la segunda cámara posterior. La salida del mezclador de gradiente está conectada a un dispositivo de pipeteado. La solución de el mezclador de gradiente entonces se pipetea en el balón de catéter con la capa de base de una manera que se aplica el aumento de la concentración de paclitaxel. Un total de 3,0 µg/mm<sup>2</sup> de paclitaxel se aplica. A continuación, el balón se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. Finalmente, la solución de goma laca se aplica como una capa de acabado separada por un dispositivo de pipeta sobre la capa de agente activo. 1 m/g mm<sup>2</sup> de goma laca se aplica. Posteriormente, el balón de catéter se seca a fondo durante 30 minutos a 50°C. La presencia de un stent o stent recubierto de fármaco engarzado en el balón no interfiere con el proceso de recubrimiento.

Referencia-ejemplo 7:

**[0107]** El recubrimiento de un balón de catéter con paclitaxel y goma laca usando un mezclador de gradiente. En primer lugar, 120 mg de paclitaxel se disuelve en 800 µl de acetato de etilo y 5 g de goma laca se disuelve en 100 ml de etanol con agitación durante 24 h a temperatura ambiente. Después de esto 100 µl de la solución de paclitaxel se diluye con 900 µl de acetato de etilo.

**[0108]** La solución de goma laca pura se aplica a la superficie de un balón plegable que está montada de forma giratoria por un dispositivo de pipeteo. A continuación, el balón plegado se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. La capa de base contenía  $1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  de goma laca en la superficie del balón.

5 **[0109]** Una solución de paclitaxel en una baja concentración se vierte en la primera cámara de un mezclador de gradiente y una solución de paclitaxel en una alta concentración se vierte en la segunda cámara posterior. La salida del mezclador de gradiente está conectada a una pistola de pulverización. La solución del mezclador de gradiente se pulveriza entonces en el balón de catéter con la capa de base de una manera que se aplica el aumento de la concentración de paclitaxel. Un total de  $3,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  de paclitaxel se aplica. A continuación, el balón se secó bajo rotación lenta a temperatura ambiente. Finalmente, la solución de goma laca se aplica como una capa de acabado separada por un dispositivo de pipeta sobre la capa de agente activo.  $1 \text{ m/g mm}^2$  de goma laca se aplica. Posteriormente, el balón de catéter se seca a fondo durante 30 minutos a  $50^\circ\text{C}$ . La presencia de un stent o stent recubierto de fármaco engarzado en el balón no interfiere con el proceso de recubrimiento.

15 Ejemplo 1:

**[0110]** Revestimiento de dos gradientes de concentración de un balón de catéter con paclitaxel y goma laca por un método de pulverización usando un mezclador de gradiente. En primer lugar, 120 mg de paclitaxel se disuelve en 800  $\mu\text{l}$  de etanol y 5 g de goma laca se disuelven en 100 ml de etanol con agitación durante 24 h a temperatura ambiente. Después de esto 100  $\mu\text{l}$  de la solución de paclitaxel se mezcla con 900  $\mu\text{l}$  de la solución de goma laca.

**[0111]** La solución de goma laca pura se aplica a la superficie de un balón plegable que está montada de forma giratoria por un dispositivo de pipeteo. A continuación, el balón plegado se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. La capa de base contenía  $1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  de goma laca en la superficie del balón.

25 **[0112]** La solución que contiene paclitaxel y goma laca se vierte en la primera cámara de un mezclador de gradiente y la solución de paclitaxel puro se vierte en la segunda cámara posterior. La salida del mezclador de gradiente está conectada a una pistola de pulverización. La solución del mezclador de gradiente se pulveriza entonces en el balón de catéter con la capa de base de una manera que se aplica el aumento de la concentración de paclitaxel. Un total de  $3,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  de paclitaxel se aplica. Durante el procedimiento de revestimiento, la concentración de dicho agente activo se controla de la siguiente manera. Cuando la pistola de pulverización se coloca en el medio de balón, una solución de dicho agente activo con la concentración más alta se suministra por el mezclador de gradiente. Durante la pistola de pulverización se mueve desde el centro del balón hacia el extremo proximal o distal del balón, la concentración de dicho agente activo se reduce lentamente por un mezclador de gradiente. Cuando la pistola de pulverización se encuentra en el extremo proximal y distal del balón, una solución de dicho agente activo con una concentración más baja se suministra mediante un mezclador de gradiente. El control de concentración descrito anteriormente se repite durante el procedimiento de pulverización. A continuación, el balón se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. Finalmente, la solución de goma laca se aplica como una capa de acabado separada por un dispositivo de pipeta sobre la capa de agente activo.  $1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  de goma laca se aplica. Posteriormente, el balón de catéter se seca a fondo durante 30 minutos a  $50^\circ\text{C}$ . La presencia de un stent o stent recubierto de fármaco engarzado en el balón no interfiere con el proceso de recubrimiento.

Ejemplo 2:

45 **[0113]** El revestimiento de dos gradientes de concentración de un balón de catéter con paclitaxel y goma laca por un método de pipeteado utilizando un mezclador de gradiente. En primer lugar, 120 mg de paclitaxel se disuelve en 800  $\mu\text{l}$  de etanol y 5 g de goma laca se disuelve en 100 ml de etanol con agitación durante 24 h a temperatura ambiente. Después de esto 100  $\mu\text{l}$  de la solución de paclitaxel se mezcla con 900  $\mu\text{l}$  de la solución de goma laca.

50 **[0114]** La solución de goma laca pura se aplica a la superficie de un balón plegable que está montada de forma giratoria por un dispositivo de pipeteo. A continuación, el balón plegado se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente.

55 **[0115]** La solución que contiene paclitaxel y goma laca se vierte en la primera cámara de un mezclador de gradiente y la solución de paclitaxel puro se vierte en la segunda cámara posterior. La salida del mezclador de gradiente está conectada a un dispositivo de pipeteado. La solución del mezclador de gradiente entonces se pipetea en el balón de catéter de una manera que se aplica el aumento de la concentración de paclitaxel. Un total de  $3,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  de paclitaxel se aplica en el centro del balón donde se debe colocar la mayor concentración de paclitaxel. Durante el procedimiento de revestimiento, la concentración de paclitaxel se controla de la siguiente manera. Cuando el dispositivo de pipeteado se posiciona en el centro del balón, una solución de paclitaxel con la concentración más alta se suministra por el mezclador de gradiente y una solución de paclitaxel se pipetea 10 veces. Durante el dispositivo de pipeteado se mueve desde el centro del balón hacia el extremo proximal o distal del balón, la concentración de paclitaxel se reduce lentamente por un mezclador de gradiente y el número de tiempo de pipeteado se reduce al mismo tiempo. Cuando el dispositivo de pipeteado se encuentra en el extremo proximal y el extremo distal del balón, una solución de paclitaxel con una concentración más baja se suministra mediante un mezclador de gradiente y una solución de paclitaxel se pipetea sólo una vez. El control de tiempo de concentración y el control de la pipeta antes

descrito se repiten durante el proceso de pipeteado. A continuación, el balón se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. Finalmente, la solución de goma laca se aplica como una capa de acabado separada por un dispositivo de pipeta sobre la capa de agente activo. 1  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de goma laca se aplica. Posteriormente, el balón de catéter se seca a fondo durante 30 minutos a 50°C. La presencia de un stent o stent recubierto de fármaco engarzado en el balón no interfiere con el proceso de recubrimiento.

#### Referencia-ejemplo 8:

**[0116]** El recubrimiento de un balón de catéter con paclitaxel y goma laca. En primer lugar, 120 mg de paclitaxel se disuelve en 800  $\mu\text{l}$  de acetato de etilo y 5 g de goma laca se disuelve en 100 ml de DMSO con agitación durante 20 h a temperatura ambiente.

**[0117]** La solución de goma laca pura se aplica a la superficie de un balón plegable que está montada de forma giratoria por un dispositivo de pipeteo. A continuación, el balón se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. Dicha capa contenía 2  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de goma laca de la superficie del balón.

**[0118]** La solución de paclitaxel se aplica sobre la capa existente de goma laca. De este modo la solución de paclitaxel absorbida en la capa de goma laca y un gradiente se desarrolla donde la mayor concentración de goma laca está en la parte superior del recubrimiento. Un total de 3,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de paclitaxel se aplica. A continuación, el balón se seca bajo rotación lenta a 50°C.

#### Referencia-ejemplo 9: Ensayo biológico 1

**[0119]** Ocho cerdos domésticos polacos de 35-42 kg de peso corporal se incluyeron en el estudio en el que se desplegaron 24 balones liberadores de paclitaxel. Los procedimientos se llevaron a cabo en el Animal Cath Lab of American Heart of Poland entre el 3 de noviembre y el 14 de 2010. Se obtuvo la aprobación apropiada del Comité de Bioética regional. Las tres arterias coronarias (LAD, LCX, RCA) de cada animal fueron asignadas al azar en una proporción de 1: 1: 1 a los grupos de estudio.

**[0120]** Se evaluaron tres catéteres estudiados con los siguientes revestimientos:

1. 3.0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  Paclitaxel + 0,3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  Alfa Linolen + 0,3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de ácido boswélico
2. 3.0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  Paclitaxel + 0,3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  z alfa Linolen
3. 3.0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  paclitaxel y 3,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de goma laca revestida de acuerdo con el ejemplo de referencia 1

**[0121]** Todos los balones estudiados fueron de 3,0 mm de diámetro y de una longitud de 20 mm.

#### Métodos

**[0122]** Los animales recibieron la terapia antiplaquetaria consistente en ácido acetilsalicílico y clopidogrel tres días antes de la intervención y durante todo el estudio. Bajo anestesia general acceso a la arteria femoral a través de vaina de 6 F se adquirió para la introducción del stent y la implantación en las dos arterias coronarias diferentes. Todos los balones se implantaron bajo la guía de análisis de angiografía cuantitativa "en vivo" a una presión de inflado suficiente para producir una relación de diámetro del balón/arteria de 1,15: 1,0.

**[0123]** El análisis de angiografía coronaria cuantitativa (QCA) se realizó con el uso de software CMS-QCA (Medis) y angiogramas se registraron en formato DICOM. Dos proyecciones contralaterales fueron elegidas para la evaluación del stent. En los puntos de tiempo predeterminados se sacrificaron los animales. Los corazones se cosecharon lo más rápidamente posible después de la eutanasia, usando precauciones para evitar daño a los vasos de estudio. Los corazones fueron examinados por hallazgos anormales y se marcaron con el número de identificación del animal, número de protocolo y la fecha de recogida. Los corazones se lavaron con solución salina normal hasta que se aclaró la sangre y después se fijó a presión de perfusión en 80-100 mmHg con 10% de formalina tamponada neutra (NBF). Las muestras de tejidos anormales se recogieron y se sometieron a la fijación de inmersión con NBF al 10%. Todos los segmentos de vasos de estudio fueron etiquetados con el número de identificación de animales, número de protocolo, tipos de tejidos y la fecha de recogida. Todos los tejidos se colocaron en recipientes y se congelaron en hielo seco en -68 C y se enviaron al lugar de ensayo HPLC. El corazón de cada animal fue colocado en su propio recipiente separado.

#### Análisis HPLC

**[0124]** La concentración de paclitaxel de plasma, LAD, la CX y RCA se midieron mediante cromatografía líquida de alta resolución (AnaKat Institut für Biotechnologie GmbH, Berlín, Alemania, el análisis cegado al origen de muestra). En pocas palabras, después de la descongelación, los tejidos se pesaron a temperatura ambiente y, en función de los pesos, se añadieron diferentes volúmenes de etanol a las muestras (suficiente etanol para cubrir el tejido completamente). Las muestras se trataron a continuación con ultrasonidos durante 40 min. Muestras de aproximadamente 200 ml se centrifugaron.

**[0125]** Una línea de calibración se produjo en el rango de entre 50 y 5000 ng/ml. Las muestras para la línea de calibración se prepararon por dilución de una solución madre con una concentración de 1,000 mg/ml. Las alícuotas de todas las muestras (muestras de tejido y la línea de calibración) se transfirieron a viales de muestreador automático y se añadió el mismo volumen de ácido fórmico al 0,1%. La velocidad de flujo del sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento era de 0,2 ml/min a través de una columna de ODs Hypersil (ThermoElectron Corporation, Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, EE.UU.), tamaño de partícula 5 m, tamaño de poro 120Å. La fase móvil isocrática consistió en 70% de metanol que contiene ácido fórmico (0,1%). Paclitaxel fue detectado por espectrometría de masas en el modo de reacción de monitorización múltiple con una transición de paclitaxel de 854 a 105AMU. La concentración de tejido de paclitaxel se expresó en µg/g.

#### Procedimientos pre-operatorios

**[0126]** Después de una noche de ayuno, los animales fueron pre anestesiados con una mezcla basada en el peso corporal. Estos fármacos incluyen: Atropina (1 mg/20 kg sc.), Ketamina (4 ml/10 kg im.) y xilazina (1 ml/10 kg im). La inyección se administra por vía intramuscular en el cuello o en el cuadrante muscular posterior por un técnico de animales cualificado. El animal fue transferido a la sala de preparación, donde una línea intravenosa se colocó en la vena marginal auricular, y líquidos por vía intravenosa (ringer de lactato o 0,9% de solución salina) se administró durante todo el procedimiento. Antiarrítmicos se añadieron a estos líquidos por vía intravenosa (200 mg de lidocaína/litro, metoprolol 5mg/litro). Cuando el animal llega a un plano anestésico adecuado (máscara de gas con 1-3% de isoflurano), se intubó con un tubo endotraqueal de tamaño apropiado, que se ligó en su lugar y el manguito se infló para evitar fugas. El animal se transfiere al laboratorio de cateterismo, colocado sobre la mesa y fijado a la unidad de la anestesia y ventilador.

#### Procedimientos

**[0127]** En total se desplegaron 24 balones, ocho de los grupos 1 y 2 y 8 del grupo 3 (según la invención). Cada uno de ellos se inspeccionó antes de su entrega. No se observaron signos de anomalía de estructura. Los balones fueron introducidos fácilmente en el segmento arterial seleccionado a través del acceso de arteria femoral y se desplegaron con éxito en el segmento deseado después de orientación QCA en vivo para asegurar una relación balón/arteria de 1,1: 1. Los balones Todos los balones probados se inflaron durante 60s. Debido al sobreestiramiento en 3 disecciones de caso tras inflado de balón eran visibles, aunque el vaso permaneció abierto y el flujo distal no se vio afectado, por lo tanto, un implante de un stent no era necesario.

#### Seguimiento

**[0128]** Los animales fueron programados durante 1 hora, 1, 3 y 7 días (2 cerdos por período de tiempo). Dentro de todo el período de seguimiento, no se observaron ni la muerte ni eventos adversos cardíacos importantes. Todos los animales se mantuvieron en buen estado general y no se observó ningún aumento del peso corporal estable.

#### Análisis estadístico

**[0129]** Los resultados se expresan como la media y la desviación estándar (DE). La distribución normal de las variables se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La uniformidad de la varianza se verificó con el uso de la prueba de Levene. Datos de análisis angiográficos y HPLC se analizaron mediante pruebas de ANOVA. En caso de una distribución sesgada o no uniformidad de la varianza se utilizaron pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis y U Mann-Whitney. El valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

#### Resultados

**[0130]** Características de despliegue de vaso de línea de base y de balón: No hubo diferencias en los resultados de referencia QCA, tales como vasos de línea de base, diámetro de referencia, el diámetro mínimo de lumen, el diámetro de balón y el stent con relación arteria en todo el grupo, así como dentro de cada período de tiempo entre los grupos estudiados (Tabla 1). El sobreestiramiento promedio fue de 210% y era reproducible entre los grupos. Todos los balones examinados se mantuvieron en circulación durante 3 minutos  $\pm$  30 segundos.

**Tabla 1.** Características de vaso QCA de línea de base

mm	RD [mm]	MLD	Balón	S-2-A	
Todo	Promedio ± SD	Promedio ± SD	Promedio ± SD	Promedio ± SD	
		Total n=24			
5	Grupo 1	2,68 ± 0,3	2,46 ± 0,3	2,97 ± 0,1	1,11 ± 0,1
	Grupo 2	2,75 ± 0,2	2,55 ± 0,5	2,93 ± 0,1	1,07
	Grupo 3	2,67 ± 0,2	2,43 ± 0,4	3,03 ± 0,2	1,14
10	P ANOVA	ns	ns	ns	ns
		1 hora (0) n=6			
	Grupo 1	2,68 ± 0,3	2,46 ± 0,3	2,97 ± 0,1	1,11 ± 0,1
	Grupo 2	2,75 ± 0,2	2,55 ± 0,5	2,93 ± 0,1	1,07
	Grupo 3	2,67 ± 0,2	2,43 ± 0,4	3,03 ± 0,2	1,1
15	P ANOVA	ns	ns	ns	ns
		1 día n=6			
	Grupo 1	2,21 ± 0,2	2,11 ± 0,2	2,65 ± 0,1	1,21 ± 0,1
	Grupo 3	2,48 ± 0,2	2,22 ± 0,6	2,77 ± 0,1	1,12 ± 0,1
20	Grupo 2	2,50 ± 0,1	2,45 ± 0,1	2,81	1,13
	P ANOVA	ns	ns	ns	ns
		3 días n=6			
	Grupo 1	2,67 ± 0,1	2,43 ± 0,2	2,99 ± 0,2	1,12
	Grupo 3	2,59 ± 0,2	2,35 ± 0,2	2,90	1,12 ± 0,1
25	Grupo 2	2,56 ± 0,1	2,19	2,86 ± 0,1	1,12 ± 0,1
	P ANOVA	ns	ns	ns	ns
		7 días n=6			
	Grupo 3	2,58 ± 0,2	2,37 ± 0,5	2,89 ± 0,1	1,13 ± 0,1
	Grupo 1	2,68 ± 0,3	2,49 ± 0,1	2,86 ± 0,1	1,07 ± 0,1
30	Grupo 2	3,00	2,83 ± 0,1	3,00 ± 0,1	1,00

[0131] Análisis de la concentración de paclitaxel. Hubo una concentración de vaso intramural significativamente más alta de paclitaxel en el grupo 3 en observación de 1 hora. En día 1, aunque no estadísticamente significativa se mantuvo numéricamente mucho más alta. A los días 3 y 7, en el grupo 3, la concentración se redujo a 1 µg/g y a un nivel no reconocible en los grupos 1 y 2 (Figura 1, Tabla 2). Estos resultados se mantuvieron en porcentaje del análisis inicial de dosis de carga (Figura 2).

**Tabla 2.** Concentración de vaso intramural de paclitaxel

µg/g	Grupo 3 N = 2	Grupo 1 N = 2	Grupo 2 N = 2	ANOVA p
1 hora	43,8 ± 14,9	0,2 ± 0,2	1,3 ± 1,9	0,02
1 día	107,6 ± 97	1,1	0	0,2
3 días	4,1 ± 6	1,8 ± 2,5	1,2 ± 0,3	0,73
7 días	4,7 ± 6,6	0	0	0,4

[0132] Todos los balones ensayados se introdujeron con facilidad y se desplegaron en los sitios de estudio. No ocurrieron problemas de entrega ni de retirada. Los diámetros nominales de balón en la inflación alcanzaron su diámetro diseñado. Los eventos adversos no se observaron ni después de los procedimientos ni en el seguimiento. En la autopsia no se observaron signos macroscópicos de infarto de miocardio, ni inflamación en el sitio de estudio. Las características de vasos de línea base estudiadas fueron similares entre los grupos con respecto al diámetro de referencia y el diámetro mínimo de lumen. Principalmente, la relación de arteria de stent de 1,1:1 dio lugar a sobreestiramiento similar entre los grupos estudiados. Toda la inflación se llevó a cabo durante 60 s y todo el balón se mantuvo en el mismo período de tiempo en circulación. Basándose en estudios previos este sobreestiramiento y tiempo de inflación definitivamente debe proporcionar condiciones adecuadas y reproducibles para la administración de paclitaxel (1,2).

[0133] En el análisis por HPLC hubo una concentración de tejido de paclitaxel significativamente mayor en la observación a 1 hora en el grupo que recibió el balón de acuerdo con la invención en comparación con el grupo 1 y 2. A 24 horas esta diferencia, aunque no significativa, (causada principalmente por desviación estándar alta), se mantuvo numéricamente muy diferente. A los días 3 y 7, en los balones recubiertos de goma laca de elución de paclitaxel, se disminuyó la concentración. Dicha concentración de tejido de paclitaxel y porcentajes de dosis de carga son más altos que la dosis que se encuentra en los balones de elución de paclitaxel Dior y similares al Sequent Please evaluado en estudios anteriores (2, 3). Por otro lado la administración de paclitaxel de los balones

de grupo 1 y 2 no era suficiente. Las concentraciones eran muy bajas en todos los puntos del estudio, a un nivel no distinguible por HPLC a los días 3 y 7. Los niveles de concentración de tejido de paclitaxel eran incluso inferiores a los observados en balones de paclitaxel sin ninguna molécula portadora (1).

5 Ejemplo de Referencia 10: Prueba biológica 2

10 **[0134]** 14 cerdos de granja juveniles sanos fueron sometidos a despliegue de balón de elución de paclitaxel a base de catéter de las arterias coronarias (consulte la matriz de implante de las Tablas 3a y 3b a continuación para la asignación de los balones de catéter a las arterias coronarias de cada animal individual). En resumen, 5 balones de catéter llanos, no recubiertos (POBA), 10 DIORII y 10 PRIMUS se desplegaron en 25 arterias coronarias. Los cerdos fueron sacrificados 7 y 28 días más tarde (n = 5 por punto de tiempo; POBA sólo 28 días) y se sometieron a examen de patología macroscópica de los órganos principales, en particular los órganos intra-torácicos y la pleura. Los corazones fueron explantados y el tejido miocárdico, así como el tratamiento y se extrajeron segmentos de vasos adyacentes y se examinaron histopatológicamente.

15 **[0135]** Los siguientes tejidos/arterias miocárdicas se analizaron por histopatología:

1. Arterias coronarias tratadas dentro de la región de despliegue del balón
2. Segmentos de vasos proximal y distal situados adyacentes a los segmentos tratados
- 20 3. Tejidos del miocardio asignados aleatoriamente y sospechosos

**[0136]** Las tres arterias coronarias (LAD, LCX, RCA) de cada animal fueron asignadas al azar al grupo de estudio (Tabla 3).

25 **[0137]** Se evaluaron tres catéteres estudiados con los siguientes revestimientos:

1. Primus - Catéter ACTP coronario recubierto de Paclitaxel, recubierto de 3,0 µg/mm<sup>2</sup> de paclitaxel y 3,0 µg/mm<sup>2</sup> de goma de laca de acuerdo con el ejemplo de referencia 8.
2. Dior II - Balón de angioplastia recubierto de paclitaxel, Eurocor.
- 30 3. POBA - Angioplastia de balón llano, que sirvió como control (sin recubrimiento en el balón).

**[0138]** Todos los balones estudiados eran de un diámetro de 3,0 mm y de una longitud de 20 mm.

35 Tabla 3. Matriz de implante de grupo a 7 días y 28 días

Grupo	Número CV	Número Animal	Vaso/Tratamiento		
			LAD	LCX	RCA
Grupo de 7 días	28191	3906	Dior II		
	28192	3908	Primus	Dior II	
	28193	3919			Primus
	28194	3938	Dior II		
	28195	3947			Dior II
	28196	3959			Primus
	28197	3970		Primus	Dior II
Grupo de 28 días	28426	3907	Primus	Dior II	POBA
	28427	3914	POBA		Primus
	28428	3931	Dior II		POBA
	28429	3934	POBA		Primus
	28430	3953		Primus	Dior II
	28431	3968		Primus	Dior II
	28432	3972	Dior II	POBA	

Abreviaturas: LAD = arteria descendente anterior izquierda, LCX = arteria circunfleja izquierda, RCA = arteria coronaria derecha

60 **Métodos**

**[0139]** Los vasos coronarios con ramas intactas fueron disecados y cuidadosamente retirados de cada corazón. El uso de vídeos de angiografía, imágenes de fotograma fueron creadas y las regiones tratadas de balón se etiquetaron. Mediante el uso de las ramas como marcadores anatómicos y el hecho de que cada región de tratamiento era conocido por ser de 2 cm de largo, se estimó la ubicación del tratamiento y se seccionó para incluir 0,5 cm proximal y 0,5 cm distal al sitio de tratamiento.

[0140] Los corazones se repartieron en intervalos de 1 cm paralelos a la ranura aurículo-ventricular. Secciones miocárdicas de espesor completo se muestrearon circunferencialmente en la distribución de las principales arterias coronarias para incluir las paredes anterior, lateral, posterior, y septal en dos niveles (medio y apical). Además, el ventrículo derecho también se muestreó a los niveles medio y apical. Cualquier área excesivamente sospechosa de miocardio también muestreó y se procesó para su evaluación. También se tomaron secciones de todos los órganos no diana, incluyendo muestras de los pulmones izquierdo y derecho, el hígado, riñones izquierdo y derecho, el bazo, los ganglios linfáticos del mediastino, y costilla (de la médula ósea). Todas las secciones se examinaron para la presencia de infarto y tromboémbolo.

10 Incorporación de parafina

[0141] Para la histología de parafina, el tejido se procesó a través de una serie graduada de alcoholes y xilenos. Después de la deshidratación, los vasos se cortaron en una región proximal no tratada, medio tratada, y distal no tratada. La región tratada se cortó adicionalmente en 2-5 segmentos a intervalos de 3-4 mm y se colocó secuencialmente en un bloque de parafina con la porción más proximal de desplazamiento de orientación (referenciada como sección A). Las secciones histológicas se redujeron a 4 a 6  $\mu\text{m}$ , se montaron en portaobjetos cargados, y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H & E) y una mancha de elastina (Movat Pentachrome). Todas las secciones fueron examinadas por microscopía de luz para la presencia de inflamación, trombo, la formación neointimal y la lesión de la pared del vaso. Todas las secciones de órganos de miocardio y no diana se colocaron en casetes separados e incorporaron en parafina, se seccionaron y se tiñeron únicamente con H & E.

Morfometría

[0142] Mediciones de morfometría se realizaron en las secciones histológicas 2-3 (excepto donde sólo 1 era disponible) con la mayor lesión medial. En los casos en que las secciones "distales" mostraron más lesiones que las secciones "tratadas", las secciones "distales" se utilizan para representar las secciones "tratadas". El software de morfometría (IP Lab para Mac OS X, Scanalytics, Rockville, MD) se calibró al objetivo 2x utilizando 2,0 mm micrómetros lineales y circulares NIST. Klarmann Rulings, Inc., (Manchester, New Hampshire) certificó las graduaciones de micrómetro.

[0143] Las áreas transversales de vaso (lámina elástica externa [EEL] y lámina elástica interna [IEL], y el lumen) se midieron. Espesor neointimal mínimo y máximo y espesor medial mínimo y máximo (como se determina visualmente) también se midieron. El espesor medio neointimal/carga de trombos y espesor medial promedio se calcularon, así como el % de estenosis, área medial, y el área neointima con las siguientes fórmulas:

$$\% \text{ de estenosis} = [1 - (\text{área de lumen} / \text{área IEL})] * 100$$

$$\text{Área neointima} = \text{Área IEL} - \text{Área de lumen}$$

$$\text{Área medial} = \text{Área EEL} - \text{Área IEL}$$

Evaluación histológica

[0144] Se evaluaron las mismas secciones seleccionadas para la morfometría de la lesión utilizando los criterios de puntuación semi-cuantitativos recogidos en la Tabla 4. A cada sección de la diapositiva se hace referencia alfabéticamente comenzando en el extremo proximal (sección de desplazamiento) con la letra A.

[0145] Para evaluar la lesión arterial y la curación, se recogieron los datos ordinales para múltiples parámetros para incluir endotelialización, plaquetas/fibrina, inflamación, glóbulos rojos, lesión, proteoglicanos/colágenos, pérdida medial de células de músculo liso (profundidad y circunferencia), y fibrosis adventicia. Estos parámetros fueron semi-cuantificados usando un sistema de puntuación de 0 a 4: 0 = ninguno; 1 = mínimo, 2 = leve; 3 = moderado; y 4 = grave (o marcado).

Tabla 4. Evaluación de análisis semi-cuantitativa de los cambios patológicos en los vasos

55

Parámetro puntuado	0 ninguno)	1 (mínimo)	2 (leve)	3 (moderado)	4 (marcado)
MATRIZ DE TEJIDO					
Fibrina (íntima/media)	ninguna	Minimal, focal	Leve, multifocal	Moderada, difundida regionalmente	Severa, marcada difusa
PÉRDIDA DE MÚSCULO CELULAR MEDIAL LISA					
Pérdida SMC medial (Profundidad)	ninguna	pérdida de músculo liso <25% de grosor medial	25-50% de espesor medial	51-75% de espesor medial	>75% de espesor medial
Pérdida SMC medial (Circunferencia)	ninguna	<25% del área	25-50%	51-75%	>75%
Abreviaturas: SMC = células de músculo liso					

Análisis estadístico

[0146] Los datos se presentan como los medios  $\pm$  desviación estándar. Las diferencias estadísticas entre los valores de morfometría (paramétricos) se informan mediante un análisis unidireccional de la varianza (ANOVA) (software JMP, Cary, NC). Los datos ordinales (puntuaciones de histología no paramétricas) se compararon mediante el uso de la prueba de Wilcoxon/Kruskal-Wallis (Rank Sums). Los valores  $p \leq 0,05$  se consideraron significativos (en negrita en las tablas). Si se alcanzó la significación estadística, se llevó a cabo un análisis de subgrupo adicional (cada par, prueba t de Student para variables continuas, o Wilcoxon/Kruskal-Wallis para datos ordinales) se realizaron mediante la comparación de medios de grupos de prueba para controlar medios de grupo de control. En la comparación de los datos ordinales, la prueba de Wilcoxon/Kruskal-Wallis se utilizó para el análisis en relación con la corrección de Bonferroni para determinar un valor de p más estricto para la significación estadística

$$(p \leq \frac{0,05}{\#Comparaciones\ de\ grupo} = 0,0083\ o\ menos).$$

Resultados

Hallazgos histológicos y morfométricos

[0147] Los datos morfométricos que representan el tamaño del vaso y dimensiones (área EEL, IEL) muestran que el tamaño del vaso era similar entre los grupos, con valores numéricos ligeramente mayores en los grupos PRIMUS en comparación con el DIORII a los 28 días. Estenosis de porcentaje (obstrucción lumen) era mayor en el DIORII a los 7 días. Ambos grupos mostraron un aumento de este parámetro en 28 en comparación con 7 días de seguimiento (Tabla 5).

Tabla.: Estenosis (%)

Grupo de tratamiento	Regiones tratadas		Regiones no tratadas	
	7 días	28 días	Proximal	Distal
			28 días	28 días
PRIMUS	0,94 $\pm$ 1,13 -	7,52 $\pm$ 6,54 --	1,73 $\pm$ 2,11 -	3,84 $\pm$ 3,04 -
DIOR II	4,13 $\pm$ 3,91 --	7,41 $\pm$ 8,15 --	4,88 $\pm$ 7,32 --	8,52 $\pm$ 14,40 ---
POBA		1,43 $\pm$ 1,99 --	0,19 $\pm$ 0,43 --	1,14 $\pm$ 1,05 --

Abreviaturas: 0= ninguno, - = 0,01-4,00%, -- = 4,01-8,00%, --- = 8,01-12,00%

[0148] La pérdida de células endoteliales era similar entre los grupos. La deposición de fibrina era mayor en el DIORII a los 7 días, pero estaba ausente a los 28 días. Por el contrario, PRIMUS mostró deposición de fibrina elevada a los 28 días (Tabla 6). Se observaron tendencias similares para la pérdida de células del músculo liso medial entre los grupos y los puntos de tiempo. La puntuación de fibrina y pérdida de SMC medial como medidas indirectas de la eficacia del dispositivo fueron elevadas en el PRIMUS a los 28 días en comparación con DIOR II.

PRIMUS proporciona una acción sostenida de paclitaxel para prevenir la proliferación de células musculares lisas (Tabla 7).

**Tabla 6:** Parámetro de curación 1 - Puntuación de fibrina

Grupo de tratamiento	Zonas tratadas		Zonas no tratadas	
	7 días	28 días	Proximal	Distal
			28 días	28 días
PRIMUS	0,10 ± 0,22 +	0,22 ± 0,45 +	0,00 ± 0,00 0	0,00 ± 0,00 0
DIOR II	0,44 ± 0,65 +	0,00 ± 0,00 0	0,00 ± 0,00 0	0,00 ± 0,00 0
POBA		0,00 ± 0,00 0	0,00 ± 0,00 0	0,00 ± 0,00 0

Abreviaturas: 0 = ninguno, + = 0,01-0,50 puntuación, ++ = 0,51-1,00 puntuación, +++ = 1,01-1,50 puntuación, ++++ = 1,51-2,0 de puntuación.

**Tabla 7:** Parámetro de curación 2 - Puntuación de pérdida SMC medial (28 días)

Grupo de tratamiento	Regiones tratadas		Regiones no tratadas			
	Profundidad	Circunferencia	Proximal		Distal	
			Profundidad	Circunferencia	Profundidad	Circunferencia
PRIMUS	1,70 ± 1,89 ++++	0,87 ± 0,89 ++	0,50 ± 0,87 +	0,20 ± 0,27 +	0,90 ± 1,24 ++	0,70 ± 0,84 ++
DIOR II	0,70 ± 0,76 ++	0,50 ± 0,35 +	0,00 ± 0,00 0	0,00 ± 0,00 0	0,90 ± 1,24 ++	0,40 ± 0,65 +
POBA	1,20 ± 1,44 +++	0,50 ± 0,50 +	0,20 ± 0,45 +	0,10 ± 0,22 +	0,10 ± 0,22 +	0,10 ± 0,22 +

Abreviaturas: 0 = ninguno, + = 0,01-0,50 puntuación, ++ = 0,51-1,00 puntuación, +++ = 1,01-1,50 puntuación, ++++ = 1,51-2,0 de puntuación.

**[0149]** No hubo ninguna indicación de infarto de miocardio en cualquiera de los corazones tratados. Sin embargo, hubo algunas observaciones que demuestran reacciones asociadas por DCB del miocardio y vasos del miocardio distales a vasos tratados. Es importante destacar que, en la fase aguda/de plazo corto (7 días después del tratamiento) PRIMUS mostró menos cambios del miocardio y vasculares en comparación con DIORII (Tabla 8).

**Tabla 8.** Hallazgo de miocardio (7 días)

Grupo de tratamiento	PRIMUS	DIOR II
% observaciones de cicatrización tisular/isquemia	3,6-(5/112)	4,5-(4/112)
% observaciones de embolia distal/cambios vasculares	3,6-(4/112)	6,3 -- (7/112)

Abreviaturas: 0 = ninguno, + = 0,01-1,00% -- 1,01-8,00% --- = 8,01 hasta

*Evaluación hipotética del efecto del tratamiento y la seguridad*

**[0150]** Al considerar que los parámetros de curación son más sensibles para hacer frente a la eficacia del dispositivo, este estudio muestra que el efecto prolongado de paclitaxel es más evidente en PRIMUS que en DIORII. Por otra parte, DIORII mostró un efecto de paclitaxel aumentado en la fase temprana del estudio, lo que indica que se proporciona la captación eficaz de paclitaxel, pero es de duración limitada. Esto puede atribuirse a las diferentes tecnologías de recubrimiento utilizadas en estos DCB. DIORII utiliza el ácido de goma laca como matriz de recubrimiento que principalmente actúa como una barrera durante la administración sistémica. En expansión, fragmentos de cristal pequeños de paclitaxel y ácido de goma laca se transmiten en la pared del vaso. Sin embargo, después del desinflado del balón y retracción de micro-partículas pueden arrastrarse por la circulación de la sangre y por lo tanto disminuir la eficacia de esta tecnología. PRIMUS utiliza un nuevo método de recubrimiento de gradiente. El ácido de goma laca no se mezcla de manera uniforme con el fármaco. El fármaco está recubierto en la parte superior y sólo está ligeramente incorporado en la superficie del revestimiento de base de goma laca. Como resultado de ello, menos fragmentos de cristal de ácido de goma laca se transfieren al tejido arterial, la liberación de paclitaxel en lugar condensado a partir de la superficie de su matriz de soporte puede facilitar la captación del fármaco intra-celular y la retención y por lo tanto pueden explicar la respuesta de curación vascular retardada como señaló los datos de 28 días.

**[0151]** Los DCB exhibieron la formación de cicatrices focales del miocardio aguas abajo dentro de los rangos esperados. En este sentido, los datos de 7 días pueden ser más relevantes, ya que reflejan la respuesta del

miocardio a corto plazo después de la implementación DCB y pueden relacionarse mejor con micro-embolias inducidas por recubrimiento y como consecuencia de especial interés clínico. En este punto de tiempo temprano, DIORII mostró una mayor frecuencia de los cambios agudos de miocardio en comparación con PRIMUS.

5 Conclusiones

10 **[0152]** El balón de elución de agente activo de acuerdo con la invención mostró resultados prometedores con respecto a la capacidad de administración de medicamentos a la pared del vaso, con niveles aún más altos de concentración de paclitaxel de tejido cuando se compara con los datos publicados anteriormente en los balones recubiertos de agente activo clínicamente aprobados.

15 **[0153]** A los 28 días siguientes al despliegue de DCB, PRIMUS mostró una mayor eficacia en la administración de fármacos a la pared del vaso en comparación con DIORII. Por el contrario, DIORII parecía efectiva durante un máximo de 7 días con pérdida de eficacia a los 28 días. Todos los dispositivos exhiben un perfil de seguridad dentro del rango esperado. Se necesita más evaluación de la DCB a largo plazo de seguimiento para confirmar estos hallazgos.

Referencias:

20 **[0154]**

1. Gray WA, Granada JF. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis. *Circulation*; 121:2672-80.
2. Posa A et al. Attainment of local drug delivery with paclitaxel-eluting balloon in porcine coronary arteries. *Coron Artery Dis* 2008; 19:243-7.
- 25 3. Scheller B, Speck U, Schmitt A, Bohm M, Nickenig G. Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 141 5-20.

**Reivindicaciones**

1. Un balón de catéter que comprende un revestimiento con un agente activo y goma laca, en el que el recubrimiento comprende un gradiente vertical de concentración del agente activo y un gradiente horizontal del agente activo y en el que para el gradiente de concentración vertical de la concentración del agente activo se aumenta desde la superficie del balón para la parte superior o la superficie del revestimiento.
2. Un balón de catéter de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el gradiente de concentración del agente activo está en la capa de goma laca como una sustancia matriz.
3. Un balón de catéter de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el revestimiento comprende además una capa de base de goma laca como una primera capa bajo el gradiente de concentración del agente activo.
4. Un balón de catéter según la reivindicación cualquiera de la reivindicación 1 a 3, en el que el revestimiento comprende además una capa superior de goma laca
5. Un balón de catéter de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a 4, en el que el agente activo es un agente antiproliferante, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorio, y/o anti-trombótico.
6. Un balón de catéter de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a 5, en el que el agente activo se selecciona del grupo que consiste en:

abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarrubicina, ademetionina, adriamicina, escina, afromosona, akagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anakinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos antitrombóticos, apocimarina, argatroban, aristolactam-All, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, combrestatina, ácidos boswélicos, bruceanol A, B y C, briofilina A, busulfán, antitrombina, bivalirudina, cadherinas, camptotecina, capecitabina, o-carbamoilo-ácido fenoxicético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidores de CETP, clorambucilo, fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, coumadina, péptido natriurético de tipo C (CNP), cudraiso flavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dapsona, daunorubicina, diclofenac, 1,11-dimetoxicantina-6-ona, docetaxel, doxorubicina, daunamicina, epirubicina, eritromicina, estramustina, etopósido, everolimus, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fludarabina-5'-fosfato dihidrógeno, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, galacinosida, ginkgol, ácido de ginkgo, glucósido 1a, 4-fosfamida de hidroxioxiciclo, idarrubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatino, irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargasa, exemestano, letrozol, formestano, mofetilo de micofenolato,  $\beta$ -lapachona, podofilotoxina, ácido podofílico-2-hidrazida de etilo, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferón  $\alpha$ -2b, lenograstim (r-Hug-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citoquinas), inhibidores de citoquinina, inhibidor de COX-2, angiopeptina, inhibición de anticuerpos monoclonales IES proliferación de las células musculares, antagonistas bFGF, probucol, prostaglandinas, 1-hidroxil-11-metoxicantina-6-ona, escopoletina, donadores de ON, tetranitrato de pentaeritrol y sidnoiminas, tamoxifeno, estaurosporina,  $\beta$ -estradiol,  $\alpha$ -estradiol, estriol, estrona, estradiol de etinilo, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, camebacaurina y otros terpenoides utilizados en la terapia del cáncer, verapamilo, inhibidores de la quinasa de tirosina (tirfoquinas), paclitaxel, 6- $\alpha$ -hidroxil-paclitaxel, taxoteres, mofebutazona, lonazolaco, lidocaina, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxicloroquina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol,  $\beta$ -sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemia, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, bacitracina, antagonistas de receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de ciclasa de guanidilo, tejido inhibidor de proteinasa de metal-1 y -2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores de virus, fragmentos de ADN y de ARN, inhibidor del activador de plasminógeno 1, inhibidor del activador de plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de antibióticos, cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina, penicilinas, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina, hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores, dipiramidol, rapidilo, nitroprusidos, antagonistas de PDGF, triazolopirimidina, seramina, inhibidores de ECA, captoprilo, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapirost, interferón  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , antagonistas de la histamina, bloqueadores de serotonina, inhibidores de apoptosis, reguladores de apoptosis, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol, esteroides natural y sintéticamente obtenidos tales como briofilina A, inotodiol, maquirosida A, galacinosida, mansonina, estreblosida, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroides (AINE), fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, agentes antivirales, aciclovir, zidovudina ganciclovir, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoarios,

5 cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales, hipocaesculina, barringtogenol-C21-angelato, 14-dehidroagrostistachina, agroskerina, agrostistachina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatodiolides, 4,7-bacarinoideos de ácido oxícicloanisomérico B1, B2, B3 y B7, tubeimoside, bruceantinósido C, yadanzíósidos N y P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, iso-  
 10 iridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longicaurina B, C sculponeatina, camebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidrogenasa 6-alfa-senecioiloxichaparina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina, hidroxianopterina, protoanemonina, cloruro de cheliburina, sinococulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-β-hidroxi pregnadien-3,20-diona, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, marchantina A,  
 15 maitansina, licoridicina, margetina, cacerola cratistatina, liriodenina, oxoushinsunina, periplocósido A, deoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinaria, ácido de trigo Manwu, metilsorbifolina, cromonas de espatelia, estizofilina, dihidrousambaraensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, liriodenina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, sirolimus (rapamicina), biolimus A9, pimecrolimus, everolimus, zotarolimus, tacrolimus, fasudilo, epotilonas, somatostatina, roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, tenipósido, vinorelbina, trofosfamida, treosulfan, temozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina.

20 **7.** Un balón de catéter de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el agente activo se selecciona del grupo que consiste en:

paclitaxel, taxanos, docetaxel, rapamicina, biolimus A9, pimecrolimus, everolimus, zotarolimus, tacrolimus, fasudilo y epotilonas.

25 **8.** Un balón de catéter de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el agente activo es paclitaxel.

**9.** Un método para el recubrimiento de un balón de catéter de la reivindicación 1 que comprende los siguientes pasos:

- 30 A) proporcionar un balón de catéter sin revestir; y  
 B) proporcionar una solución de un agente activo y proporcionar una solución de goma laca; y  
 C) recubrir la superficie del balón de catéter con la solución de goma laca; y  
 D) aplicar la solución del agente activo de modo que dos gradientes de concentración diferentes en dirección vertical y horizontal del agente activo en la goma laca se inducen usando un mezclador de gradiente y,  
 35 E) secar el balón de catéter recubierto.

40 **10.** Un método según la reivindicación de 9, en el que la solución de agente activo se prepara mediante el uso de un disolvente, en el que la solubilidad del agente activo, preferiblemente paclitaxel, es mayor que la de goma laca.

**11.** Un método según la reivindicación 9 o 10, en el que la solución del agente activo se prepara en acetato de etilo.

**12.** Un método según cualquiera de las reivindicaciones de 9 a 11, en el que el agente activo es paclitaxel.

45 **13.** Un método según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la solución que contiene agente activo se aplica por medio de recubrimiento por pulverización, recubrimiento con brocha, deposición de vapor o de pipeteado.

**14.** Catéter de dilatación que comprende el balón de catéter recubierto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

50

Figura 1

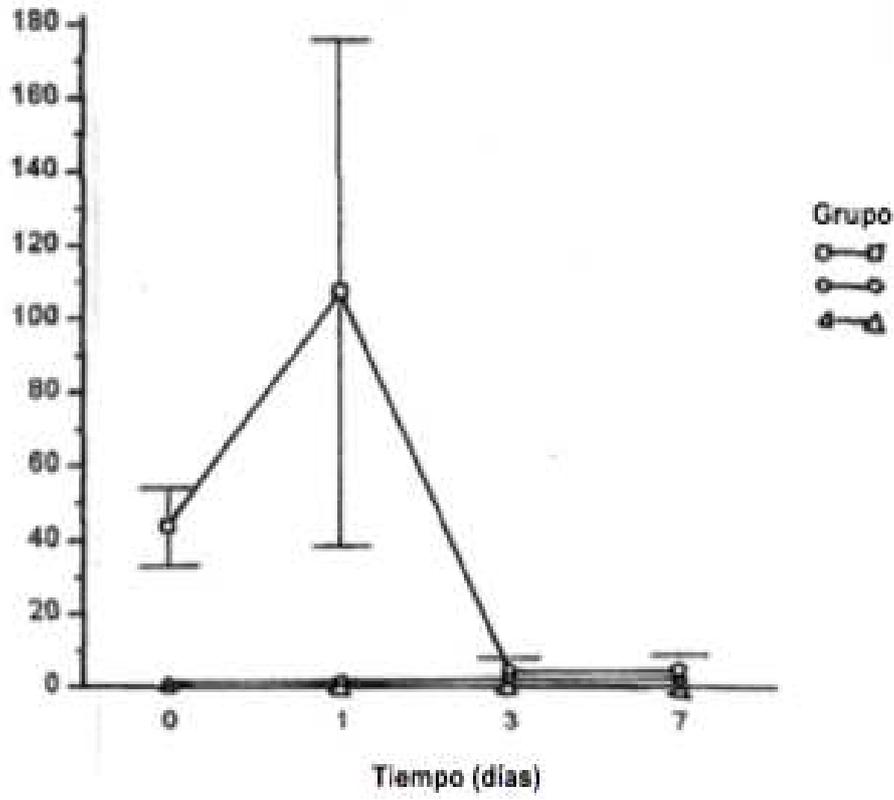


Figura 2

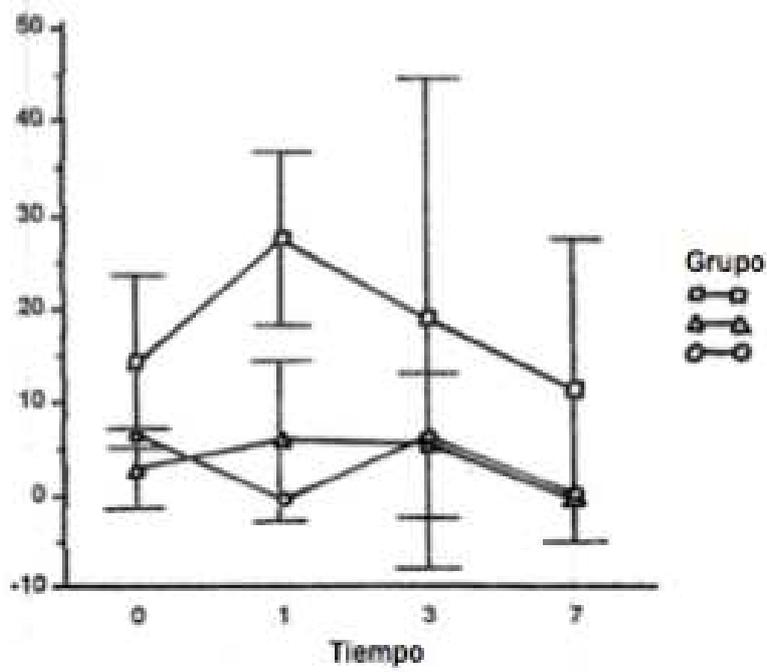


Figura 3

