

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 251**

51 Int. Cl.:

A61L 29/00 (2006.01)

A61L 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2013 PCT/JP2013/057495**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13146377**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2013 E 13768084 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2813250**

54 Título: **Composición de revestimiento y dispositivo médico**

30 Prioridad:

27.03.2012 JP 2012071668
02.11.2012 US 201261721725 P
25.01.2013 JP 2013012180

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2017

73 Titular/es:

TERUMO KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
44-1 Hatagaya 2-chome Shibuya-ku
Tokyo 151-0072, JP

72 Inventor/es:

YAMASHITA, KEIKO y
NOZAWA, SHIGENORI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 636 251 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de revestimiento y dispositivo médico

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una composición de revestimiento para un dispositivo médico eluyente de fármacos, una capa de revestimiento de fármaco de un dispositivo médico eluyente de fármacos y/o un dispositivo médico eluyente de fármacos revestido con la composición de revestimiento.

Técnica antecedente

- 10 Como ejemplo de terapia local de administración de fármacos, se ha usado un stent eluyente de fármacos (DES). El DES está diseñado para eluir localmente un fármaco de una manera sostenida durante un largo período de tiempo, previniendo de esta manera la reestenosis de un vaso sanguíneo. La liberación sostenida de un fármaco desde el DES se consigue mediante un conjugado polimérico tal como ácido poliláctico (PLA). En este caso, debido a que el polímero permanece en un cuerpo vivo durante un largo período de tiempo, existe un problema de complicaciones graves tales como inflamación crónica o trombosis retardada en la parte afectada de una lesión.

- 15 Convencionalmente, se ha informado que la liberación sostenida de un fármaco durante un largo período de tiempo es necesaria para restringir la reestenosis. En los últimos años, sin embargo, se ha evidenciado que, mediante una rápida transferencia de un fármaco a un tejido diana, incluso un efecto de fármaco sostenido a corto plazo es suficiente para prevenir con éxito la reestenosis. La tecnología de suministro rápido de fármacos no necesita una matriz polimérica, tal como PLA (ácido poliláctico) o PLGA (copolímero de ácido poliláctico - ácido glicólico), para una liberación sostenida y, por lo tanto, es ventajosa para evitar complicaciones.

- 20 Además, en los últimos años, se han desarrollado positivamente DEBs (balones eluyentes de fármacos) en los que un catéter con balón es revestido con un fármaco, y se ha informado que son eficaces en el tratamiento y la prevención de la reestenosis. El balón se reviste con un revestimiento que contiene un fármaco y aditivos y, cuando un vaso sanguíneo se dilata, el balón es presionado contra la pared del vaso sanguíneo para suministrar el fármaco al tejido diana.

Sumario de la invención

- 25 Problema técnico

- 30 Sin embargo, si el fármaco se separa fácilmente del balón en el procedimiento de suministro del balón al tejido diana, la cantidad del fármaco que queda en el balón se reduciría por debajo de un nivel suficiente para un efecto terapéutico, antes de que el balón sea suministrado a la parte afectada de la lesión. En dicha situación, no puede prometerse el efecto terapéutico esperado. Además, el fármaco separado fácilmente durante el procedimiento de suministro es expuesto innecesariamente a la sangre, lo que es indeseable también desde el punto de vista de la seguridad. De esta manera, existe una necesidad de una capa de revestimiento de fármaco que asegure que un catéter de balón revestido con un fármaco pueda ser suministrado a una parte afectada de la lesión sin separación del fármaco, el balón puede ser presionado contra una pared de un vaso sanguíneo simultáneamente con una expansión, y el fármaco puede ser liberado así rápidamente.

- 35 Además, si un compuesto de bajo peso molecular usado en el revestimiento junto con el fármaco es excesivamente hidrófobo, su interacción hidrófoba con el fármaco insoluble en agua sería fuerte, y sus regiones hidrófobas tendrían una alta afinidad por la superficie del balón. Como resultado, la liberación (transferencia) del fármaco desde el balón a la parte afectada (la superficie interna del vaso sanguíneo) no se produciría fácilmente, incluso tras el contacto del balón con la parte afectada. Además, si la hidrofobicidad del compuesto de bajo peso molecular mezclado con el fármaco hidrófobo es fuerte, la interacción hidrófoba entre las moléculas del fármaco insoluble en agua sería tan fuerte que el fármaco puede agregarse fácilmente sobre la superficie del dispositivo médico, dificultando la consecución de un revestimiento uniforme. Además, el fármaco aplicado a la superficie del dispositivo médico en un estado agregado sería separado fácilmente de la superficie del balón durante la manipulación, lo cual es indeseable desde los puntos de vista de la seguridad y la función. Si el compuesto de bajo peso molecular es excesivamente hidrófilo, por otra parte, puede ser difícil que el compuesto se mezcle con el fármaco insoluble en agua. En tal caso, puede ser difícil preparar una solución de capa de revestimiento de fármaco estable, o el compuesto de bajo peso molecular puede fluir fácilmente por el torrente sanguíneo junto con el fármaco, debido a su fuerte hidrofiliidad. Por lo tanto, se desea que el compuesto de bajo peso molecular usado en el revestimiento junto con el fármaco tenga tanto una región hidrófila para relajar la interacción hidrófoba entre las moléculas del fármaco insoluble en agua y asegurar una dispersión uniforme del fármaco como una región hidrófoba que tiene una afinidad por el fármaco insoluble en agua; brevemente, el equilibrio entre la región hidrófila y la región hidrófoba es importante.
- 50

En vista de lo indicado anteriormente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición de

revestimiento para dispositivos médicos eluyentes de fármacos que asegure que un fármaco pueda ser administrado para el tratamiento de una parte afectada de un vaso sanguíneo tal como reestenosis, sin una separación fácil del fármaco desde un dispositivo médico en el procedimiento de suministro a un tejido diana, que el fármaco pueda ser liberado rápidamente en la parte afectada de la lesión después del suministro, y que pueda mejorarse la capacidad de transferencia del fármaco al tejido diana.

El documento WO2009051614 divulga composiciones de revestimiento eluyentes de fármacos para dispositivos médicos que comprenden aminoácidos y derivados de los mismos.

Solución técnica

Los presentes inventores han realizado investigaciones extensivas e intensivas para resolver el problema indicado anteriormente. Como resultado de sus investigaciones, los presentes inventores descubrieron que cuando se usa una composición de revestimiento que contiene un fármaco insoluble en agua y al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos éster de aminoácidos, que tienen un índice de hidrofobicidad (índice de hidropatía: HI) de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero, y sus sales, es posible formar una capa de revestimiento de fármaco sobre una superficie de un dispositivo médico, en el que la capa de revestimiento de fármaco asegura que el fármaco pueda ser suministre para el tratamiento de una parte afectada de un vaso sanguíneo tal como reestenosis, sin una separación fácil del fármaco desde el dispositivo médico durante el procedimiento de suministro al tejido diana. Basándose en el hallazgo, los presentes inventores han completado la presente invención.

Específicamente, según la presente invención, se proporcionan los siguientes (1) a (13).

(1) Una composición de revestimiento para un dispositivo médico eluyente de fármacos, que contiene un fármaco insoluble en agua y al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos éster de aminoácidos que tienen un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero, sus sales, en el que el fármaco insoluble en agua es al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, rapamicina, docetaxel y everolimus.

(2) La composición de revestimiento según el párrafo (1) anterior,

en la que el aminoácido es un α -aminoácido.

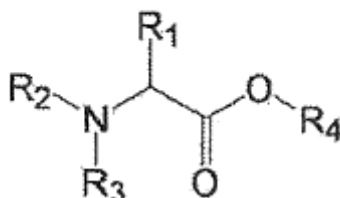
(3) La composición de revestimiento según el párrafo (1) o (2) anterior,

en la que el compuesto éster es un compuesto éster de al menos un aminoácido y un alcohol monohídrico de hasta cinco átomos de carbono, en el que el al menos un aminoácido se selecciona de entre el grupo que consiste en glicina, serina, asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutámico, arginina, treonina, histidina, lisina, tirosina, triptófano, aminoácidos obtenidos reemplazando al menos uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino en la posición α en los aminoácidos indicados anteriormente con un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo benzoilo, prolina y aminoácidos obtenidos sustituyendo un átomo de hidrógeno de un grupo imino de prolina con un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo benzoilo.

(4) La composición de revestimiento según cualquiera de los párrafos (1) a (3) anteriores,

en la que el compuesto éster está representado por la fórmula siguiente:

[Producto químico 1]



en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo guanidinopropilo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo carboximetilo, un grupo metoxycarbonilmetilo, un grupo etoxycarbonilmetilo, un grupo 2-carbamoil-etilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 2-metoxycarboniletilo, un grupo 2-etoxycarboniletilo, un grupo (1H-imidazol-4-il)metilo, un grupo 4-aminobutilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo (1H-indol-3-il)metilo o un grupo 4-hidroxibencilo o forma un grupo trimetileno junto con R_2 , R_2 es un átomo de hidrógeno o forma un grupo trimetileno junto con R_1 , R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo benzoilo, y R_4 es un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono.

(5) La composición de revestimiento según cualquiera de los párrafos (1) a (4) anteriores,

en la que el compuesto éster es al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en éster etílico de bencilglicina, éster metílico de bencilglicina, éster etílico de arginina, éster metílico de arginina, éster etílico de benzoilarginina, éster metílico de benzoilarginina, aspartato de dietilo, aspartato de metilo, aspartato de dimetilo, éster etílico de glicina, éster metílico de glicina, éster etílico de serina y éster metílico de serina.

(6) La composición de revestimiento según cualquiera de los párrafos (1) a (5) anteriores, que contiene además un alcohol inferior.

(7) La composición de revestimiento según el párrafo (6) anterior,

en la que el alcohol inferior es glicerina.

(8) La composición de revestimiento según cualquiera de los párrafos (1) a (7) anteriores,

en la que el fármaco insoluble en agua es al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, rapamicina, docetaxel y everolimus.

(9) La composición de revestimiento según cualquiera de los párrafos (1) a (8) anteriores,

en la que el dispositivo médico es un dispositivo médico que es expansible radialmente en un lumen.

(10) La composición de revestimiento según el párrafo (9) anterior,

en la que el dispositivo médico que es expansible radialmente en el lumen es un catéter de balón o un stent.

(11) Una capa de revestimiento de fármaco que se forma sobre al menos parte de una superficie de un dispositivo médico mediante el uso de la composición de revestimiento según cualquiera de los párrafos (1) a (10) anteriores, en el que el dispositivo médico es un dispositivo médico que es expansible radialmente en un lumen.

(12) Un dispositivo médico eluyente de fármacos que tiene una superficie exterior revestida con la composición de revestimiento según cualquiera de los párrafos (1) a (10) anteriores, en el que el dispositivo médico es un dispositivo médico que es expansible radialmente en un lumen.

(13) Un procedimiento de tratamiento, que incluye:

una etapa de suministrar el dispositivo médico según el párrafo (12) anterior a un lumen;

una etapa de expansión radial del dispositivo médico en el lumen; y

una etapa de elución de un fármaco desde una capa de revestimiento de fármaco formada sobre al menos parte de la superficie del dispositivo médico y permitir que el fármaco actúe sobre el lumen.

Efecto ventajoso

Según la presente invención, es posible proporcionar una composición de revestimiento para dispositivos médicos eluyentes de fármacos que asegure que un fármaco pueda ser administrado para el tratamiento de una parte afectada de un vaso sanguíneo tal como reestenosis, sin una separación fácil del fármaco desde un dispositivo médico en el procedimiento de suministro al tejido diana, que el fármaco puede ser liberado rápidamente en la parte afectada de la lesión después del suministro, y que pueda mejorarse la capacidad de transferencia del fármaco al tejido diana.

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1]

La Fig. 1 es una vista en sección esquemática de un aparato experimental usado en un ensayo de evaluación de durabilidad de una capa de revestimiento de fármaco usando una imitación de vaso sanguíneo, en un estado en el que un catéter de balón se inserta en un catéter guía dispuesto en la imitación de vaso sanguíneo.

[Fig. 2]

La Fig. 2 es un gráfico que representa la tasa de paclitaxel que queda en el balón después de una operación de suministro de balones eluyentes de fármacos en los Ejemplos 1 a 7 y los Ejemplos Comparativos C1 a C4, en la evaluación de la durabilidad de una capa de revestimiento de fármaco usando la imitación de vaso sanguíneo.

[Fig. 3]

La Fig. 3 es un gráfico que representa la cantidad de paclitaxel contenida en un tejido de vaso sanguíneo en el Ejemplo 8 y los Ejemplos Comparativos C5 y C6, en la evaluación de la capacidad de transferencia de un fármaco a un tejido en una arteria ilíaca de conejo.

[Fig. 4]

- 5 La Fig. 4 es un gráfico que representa la cantidad de paclitaxel que queda en un tejido de vaso sanguíneo después de una hora y después de 24 horas desde la expansión del lumen del vaso sanguíneo en los Ejemplos 9 y 10, en la evaluación de la retención de un fármaco en un tejido en una aorta abdominal de conejo.

[Fig. 5]

- 10 La Fig. 5 es un gráfico que representa la tasa de estenosis en los Ejemplos 9 a 11 y los Ejemplos Comparativos C6 y C7, en la evaluación de la efectividad en una arteria coronaria de cerdo.

Modo para llevar a cabo la invención

1. Composición de revestimiento

- 15 La composición de revestimiento según la presente invención es una composición de revestimiento para dispositivos médicos eluyentes de fármacos, que contiene un fármaco insoluble en agua y al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos éster de aminoácidos, que tienen un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero, y sales de los mismos, en el que el fármaco insoluble en agua es al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, rapamicina, docetaxel y everolimus.

- 20 La composición de revestimiento de la presente invención contiene el fármaco insoluble en agua y al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en los compuestos éster de aminoácidos, que tienen un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero, y sus sales, es una mezcla que tiene los ingredientes mezclados entre sí, y es un revestimiento no polimérico. Estos ingredientes no están unidos entre sí mediante un enlace covalente.

- 25 Se desea que la composición de revestimiento de la presente invención sea aplicada uniformemente, que se restrinja la separación durante el suministro a una parte afectada, y que se libere el fármaco eficientemente en la parte afectada. Por lo tanto, es preferente que el compuesto de bajo peso molecular mezclado con el fármaco insoluble en agua sea miscible con agua y disolventes orgánicos miscibles en agua y tenga también una afinidad por el fármaco hidrófobo insoluble en agua. Desde este punto de vista, el compuesto de bajo peso molecular es preferentemente un compuesto éster de un aminoácido que tiene una cadena lateral con un índice de hidrofobicidad de cero o menor que cero y/o sus sales.

- 30 Por otra parte, por ejemplo, un éster de ácido cítrico o similar tiene tres grupos carboxilo en una molécula del mismo, y se supone que la esterificación de la parte del grupo carboxilo reduce significativamente la polaridad del éster cítrico o similar. Como resultado, aunque se mejora la afinidad del éster cítrico o similar para el fármaco insoluble en agua, se reduce la polaridad del éster cítrico o similar y se refuerza la interacción hidrófoba con el fármaco insoluble en agua, de manera que las moléculas del fármaco sean susceptibles de formar agregados. Además, se dificulta que el fármaco sea liberado desde la superficie del balón en la parte afectada. De esta manera, se supone que no puede obtenerse una composición de revestimiento favorable.

- 35 (1) Fármaco insoluble en agua

El fármaco insoluble en agua significa un fármaco que es insoluble o soluble con dificultad en agua, específicamente un fármaco que tiene una solubilidad en agua de menos de 5 mg/ml a un pH de 5 a 8. La solubilidad puede ser inferior a 1 mg/ml, o puede ser además inferior a 0,1 mg/ml. El fármaco insoluble en agua incluye fármacos liposolubles.

- 40 Los ejemplos preferentes del fármaco insoluble en agua incluyen inmunosupresores, por ejemplo ciclosporinas incluyendo ciclosporina, inmunoadyuvantes tales como rapamicina, etc., carcinostáticos tales como paclitaxel, etc., agentes antivirales o antibacterianos, agentes antineoplásicos, agentes analgésicos y anti-inflamatorios, antibióticos, antiepilépticos, agentes ansiolíticos, agentes anti-paralíticos, antagonistas, agentes bloqueadores neuronales, agentes anticolinérgicos y colinérgicos, antagonistas muscarínicos y agentes muscarínicos, agentes anti-adrenérgicos, agentes antiarrítmicos, 45 agentes antihipertensivos, preparaciones hormonales y suplementos nutricionales.

- El fármaco insoluble en agua es al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en rapamicina, paclitaxel, docetaxel y everolimus. La rapamicina, el paclitaxel, el docetaxel y el everolimus incluyen sus análogos y/o derivados, siempre que los análogos y/o los derivados tengan un efecto farmacológico equivalente al original. Por ejemplo, paclitaxel y docetaxel están en una relación análoga, mientras que rapamicina y everolimus están en una relación derivada. Entre 50 estos, es más preferente el paclitaxel.

La composición de revestimiento de la presente invención contiene el fármaco insoluble en agua preferentemente en una concentración de 5 a 60 mg/ml, más preferentemente de 20 a 50 mg/ml, y más preferentemente de 30 a 40 mg/ml.

(2) Compuestos éster de aminoácidos, que tienen un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero, y sales de los mismos

5 2-1) Índice de hidrofobicidad de la cadena lateral de aminoácidos

El índice de hidrofobicidad (índice de hidropatía) de una cadena lateral de un aminoácido representa la hidrofobicidad o la hidrofiliidad de una cadena lateral de un aminoácido. Cuanto más alto sea el valor numérico del índice de hidrofobicidad de la cadena lateral del aminoácido, más hidrófobo es el aminoácido. En adelante, el índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido puede denominarse simplemente "índice de hidrofobicidad".

10 En la presente invención, el índice de hidrofobicidad es el índice de hidrofobicidad según "Kyte y Doolittle, J. Mol. Biol., 157, 105-132 (1982))".

El índice de hidrofobicidad no está particularmente limitado, siempre que sea cero o menor que cero.

La Tabla 1 muestra los índices de hidrofobicidad de aminoácidos típicos. En la Tabla 1, "Aminoácido" significa aminoácido, "Nº CAS" significa número de registro CAS, y "H.I." significa índice de hidrofobicidad.

15

[Tabla 1]

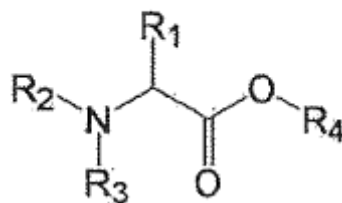
Aminoácido	Nº CAS	H.I.
Glicina	56-40-6	-0,4
Asparagina	70-47-3	-3,5
Serina	56-45-1	-0,8
Ácido aspártico	56-84-8	-3,5
Glutamina	56-85-9	-3,5
Ácido glutámico	56-86-0	-3,5
Treonina	72-19-5	-0,7
Arginina	74-79-3	-4,5
Histidina	71-00-1	-3,2
Lisina	56-87-1	-3,9
Tirosina	60-18-4	-1,3
Triptófano	73-22-3	-0,9
Cisteína	52-90-4	2,5
Metionina	63-68-3	1,9
Prolina	147-85-3	-1,6
Fenilalanina	63-91-2	2,8
Alanina	56-41-7	1,8
Valina	72-18-4	4,2
Leucina	61-90-5	3,8
Isoleucina	73-32-5	4,5

2-2) Compuestos éster de aminoácidos, y sales de los mismos

Los aminoácidos no están restringidos específicamente, siempre que tengan un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de cero o menor que cero; sin embargo, preferiblemente, los aminoácidos son α -aminoácidos.

Además, los compuestos éster no están particularmente restringidos, siempre que sean compuestos éster de aminoácidos que tengan una cadena lateral que tiene un índice de hidrofobicidad de cero o menor que cero. Preferentemente, sin embargo, los compuestos éster son compuestos éster de α -aminoácidos. Más preferentemente, los compuestos éster son compuestos éster de al menos un aminoácido y un alcohol monohídrico de hasta cinco átomos de carbono, seleccionándose el al menos un aminoácido de entre el grupo que consiste en glicina, serina, asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutámico, arginina, treonina, histidina, licina, tirosina, triptófano, aminoácidos obtenidos sustituyendo al menos uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino en la posición α en los aminoácidos mencionados anteriormente con un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo benzoilo, prolina y aminoácidos obtenidos sustituyendo un átomo de hidrógeno de un grupo imino de prolina con un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo benzoilo. Además, preferentemente, los compuestos éster son compuestos éster representados por la fórmula siguiente:

[Producto químico 2]



en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo guanidinopropilo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo carboximetilo, un grupo metoxycarbonilmetilo, un grupo etoxycarbonilmetilo, un grupo 2-carbamoil-etilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 2-metoxycarbonietilo, un grupo 2-etoxycarbonietilo, un grupo (1H-imidazol-4-il)metilo, un grupo 4-aminobutilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo (1H-indol-3-il)metilo o un grupo 4-hidroxibencilo, o forma un grupo trimetileno junto con R_2 , R_2 es un átomo de hidrógeno o forma un grupo trimetileno junto con R_1 , R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo benzoilo, y R_4 es un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono. Todavía más preferentemente, el compuesto éster es al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en éster etílico de bencilglicina, éster metílico de bencilglicina, éster etílico de arginina, éster metílico de arginina, éster etílico de benzoilarginina, éster metílico de benzoilarginina, aspartato de dietilo, aspartato de metilo, aspartato de dimetilo, éster etílico de glicina, éster metílico de glicina, éster etílico de serina y éster metílico de serina.

Las sales de los compuestos éster no están restringidas específicamente; sin embargo, las sales son preferentemente clorhidratos o acetatos, más preferentemente clorhidratos. Además, en el caso en que hay un grupo carboxilo libre que no forma parte de un enlace éster, las sales de los compuestos éster pueden ser sales de metales alcalinos, en las que el metal alcalino es preferentemente sodio.

La sal del compuesto éster del aminoácido aumenta su polaridad (solubilidad en agua) por una sal de un grupo amino, por ejemplo, clorhidrato de un grupo amino. Además, la sal del compuesto éster del aminoácido puede presentar propiedades diferentes tales como propiedad hidrófila o propiedad hidrófoba y propiedad básica o propiedad ácida, dependiendo de las propiedades de una cadena o cadenas laterales del aminoácido. En la presente invención, los compuestos éster de aminoácidos y sus sales no están restringidos específicamente, siempre que tengan una cadena lateral con un índice de hidrofobicidad de cero o menor que cero. Preferentemente, sin embargo, son polares. Más preferentemente, son polares y neutros, desde el punto de vista de la supresión de la descomposición, tal como la hidrólisis, de ellos mismos y/o del fármaco insoluble en agua que coexiste con los mismos. De esta manera, en la presente invención, los compuestos éster de aminoácidos y sus sales pueden tener polaridad, según las propiedades de sus cadenas laterales y la polaridad del grupo amino. Además, tienen diferentes tipos de polaridad, dependiendo del tipo de la cadena lateral del aminoácido, y pueden proporcionar composiciones de revestimiento favorables.

La composición de revestimiento de la presente invención contiene el compuesto éster y/o sus sales en una cantidad total de preferentemente de 5 a 200 partes en peso, más preferentemente de 8 a 150 partes en peso, y más preferentemente de 12 a 120 partes en peso, en base a 100 partes en peso del fármaco insoluble en agua.

(3) Otros ingredientes preferentes

Preferentemente, la composición de revestimiento de la presente invención contiene además un alcohol inferior. Cuando la composición de revestimiento contiene un alcohol inferior, puede mejorarse la propiedad del fármaco insoluble en agua para la penetración en los vasos sanguíneos, y puede mejorarse la uniformidad de la capa de revestimiento del fármaco.

El alcohol inferior no está específicamente restringido, siempre que sea un alcohol de hasta cinco átomos de carbono. Preferentemente, el alcohol inferior es un triol o tetraol de hasta cinco átomos de carbono. Más preferentemente, el alcohol inferior es glicerina (denominado también "glicerol" o "propan-1,2,3-triol"), 1,2,4-butanotriol (denominado también "butan-1,2,4-triol") o eritritol (denominado también "(2R,3S)-butan-1,2,3,4-tetraol"). Preferentemente, el alcohol inferior es glicerina.

- 5 En el caso en que la composición de revestimiento de la presente invención contiene el alcohol inferior, su contenido no está particularmente limitado. El contenido de alcohol inferior es preferentemente de 10 a 500 partes en peso, más preferentemente de 30 a 300 partes en peso, y más preferentemente de 50 a 200 partes en peso, en base a 100 partes en peso del fármaco insoluble en agua.

(4) Otros ingredientes que pueden estar contenidos

- 10 Además de los ingredientes mencionados anteriormente, la composición de revestimiento de la presente invención puede contener disolvente para estos ingredientes, tales como agua, etanol, acetona, tetrahidrofurano, etc. Además, la composición de revestimiento puede contener otros aditivos siempre que los aditivos no sean perjudiciales para el efecto de la presente invención.

2. Capa de revestimiento de fármaco

- 15 La capa de revestimiento de fármaco en la presente invención es una capa formada sobre al menos parte de una superficie de un dispositivo médico mediante el uso de la composición de revestimiento de la presente invención, en el que el dispositivo médico es un dispositivo médico que es expansible radialmente en un lumen. La capa de revestimiento de fármaco es una capa que contiene el fármaco insoluble en agua y al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en los compuestos éster de aminoácidos, que tienen un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero, y sus sales.

La capa de revestimiento de fármaco puede formarse revistiendo una superficie de un dispositivo médico con la composición de revestimiento de la presente invención, seguido de secado. Sin embargo, este procedimiento no es restrictivo.

- 25 La cantidad de fármaco contenido en la capa de revestimiento de fármaco no está particularmente limitada. El fármaco está contenido preferentemente en la capa de revestimiento de fármaco en una densidad de 0,1 a 10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, más preferentemente de 0,5 a 5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, más preferentemente de 0,5 a 3,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, y además preferentemente de 1,0 a 3,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

3. Dispositivo médico eluyente de fármacos

- 30 El dispositivo médico eluyente de fármacos en la presente invención tiene la capa de revestimiento de fármaco, directamente sobre una superficie del mismo o sobre una superficie del mismo que ha sido tratada previamente con un disolvente orgánico, irradiación de imprimación, irradiación con rayos UV o similares. El dispositivo médico es un dispositivo médico que es expansible radialmente (circunferencialmente) en un lumen tal como un vaso sanguíneo, más preferentemente un catéter de balón o un stent.

- 35 Sobre al menos parte de una superficie del dispositivo médico eluyente de fármacos en la presente invención se forma la capa de revestimiento de fármaco que contiene el fármaco insoluble en agua y al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en los compuestos éster de aminoácidos, que tienen un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero, y las sales de los mismos. La capa de revestimiento de fármaco tiene una alta afinidad por la superficie del dispositivo médico, de manera que no es susceptible al desprendimiento o la separación desde la superficie del dispositivo médico durante el procedimiento de suministro del dispositivo médico. Además, la capa de revestimiento de fármaco tiene también una alta afinidad por el tejido de una parte afectada de una lesión, de manera que se espera que el fármaco sea eluído rápidamente en el tejido diana. En el caso de un catéter de balón, la capa de revestimiento de fármaco se forma sobre al menos parte de una superficie exterior de una parte expansible (balón). Además, en el caso de un stent, la capa de revestimiento de fármaco se forma sobre al menos parte de una superficie exterior de una parte expansible.

- 45 El material de la parte expansible del dispositivo médico es preferentemente un material que tiene un cierto grado de flexibilidad y tiene un cierto grado de rigidez de manera que, al llegar a un vaso sanguíneo, tejido o similar, la parte expansible se expande de manera que el fármaco pueda ser liberado desde la capa de revestimiento de fármaco presente sobre la superficie de la parte expansible. Específicamente, la superficie de la parte expansible sobre la cual se proporciona la capa de revestimiento de fármaco está formada por una resina. La resina que constituye la superficie de la parte expansible no está restringida específicamente, y los ejemplos preferentes del material incluyen poliamidas. En otras palabras, al menos parte de la superficie de la parte expansible del dispositivo médico a revestir con el fármaco está realizada en una poliamida. La poliamida no está específicamente restringida siempre que sea un polímero que tiene un enlace amida. Los ejemplos de la poliamida incluyen poliamidas aromáticas, por ejemplo, homopolímeros tales como

politetrametileno adipamida (nailon 46), policaprolactama (nailon 6), polihexametilen adipamida (nailon 66), polihexametilen sebacamida (nailon 610), polihexametilen dodecamida (nailon 612), poliundecanolactama (nailon 11), polidodecanolactama (nailon 12), etc., copolímeros tales como copolímero de caprolactama/laurilactama (nailon 6/12), copolímero de caprolactama/ácido aminounecanóico (nailon 6/11), copolímero de caprolactama/ácido ω -aminononanoico (nailon 6/9), copolímero de caprolactama/adipato de hexametilendiamonio (nailon 6/66), etc., copolímero de ácido adípico con metaxilendiamina, y copolímeros de hexametilendiamina con ácidos m,p-ftálicos, etc. Además, pueden usarse también elastómeros de poliamida que son copolímeros de bloques que tienen nailon 6, nailon 66, nailon 11, nailon 12 o similar como un segmento duro y que tienen un polialquilenglicol, un poliéter, un poliéster alifático o similar, como un segmento blando, como un material de base para el dispositivo médico en la presente invención. Las poliamidas pueden usarse solas o en combinación de dos o más de las mismas.

Además, para otras partes distintas a la parte expansible del dispositivo médico, pueden usarse resinas termoplásticas, por ejemplo, poliolefinas tales como polietileno, polipropileno, copolímero de etileno-propileno, etc., poliésteres tales como tereftalato de polietileno, etc., cloruro de polivinilo, copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-acetato de vinilo reticulado, poliuretano, etc., poliamidas, elastómeros de poliamida, cauchos de silicona, cauchos de látex, etc.

4. Procedimiento de tratamiento en el que se usa un dispositivo médico eluyente de fármacos

Un procedimiento de tratamiento en el que se usa el dispositivo médico eluyente de fármacos en la presente invención que incluye una etapa de elución del fármaco desde la capa de revestimiento de fármaco formada sobre al menos parte de la superficie del dispositivo médico. Para ser más específico, el procedimiento de tratamiento en el que se usa el dispositivo médico eluyente de fármacos según la presente invención incluye preferentemente: una etapa de suministrar el dispositivo médico a un lumen; una etapa de expansión radial del dispositivo médico dentro del lumen; y una etapa de elución del fármaco desde la capa de revestimiento de fármaco formada sobre al menos parte de la superficie del dispositivo médico, permitiendo de esta manera que el fármaco actúe sobre el lumen.

La etapa de administrar el dispositivo médico eluyente de fármacos de la presente invención al interior del lumen puede ser llevada a cabo de la misma manera que en los casos de balones y stents convencionalmente conocidos. Por ejemplo, en el caso en el que el balón o el stent de liberación de fármaco en la presente invención debe ser suministrado a una parte estenosada de una arteria coronaria, se inserta un catéter guía con forma de tubo a través de la arteria carpiana o femoral de un paciente a una parte de entrada de una arteria coronaria cardíaca, se inserta un alambre guía en el catéter guía y el catéter de balón se inserta a lo largo del alambre guía, de manera que el balón o stent puede ser suministrado a la parte estenosada.

La etapa de expandir radialmente el dispositivo médico eluyente de fármacos de la presente invención en el lumen puede ser llevada a cabo de la misma manera que en los casos de balones y stents convencionalmente conocidos.

La etapa de elución del fármaco desde la capa de revestimiento de fármaco formada sobre al menos parte de la superficie del dispositivo médico eluyente de fármacos de la presente invención para permitir que el fármaco actúe sobre el lumen puede ser llevada a cabo mediante un procedimiento en el que el dispositivo médico expandido en el interior del lumen se mantiene durante un tiempo de varias decenas de segundos a varios minutos mientras se mantiene expandido el balón eluyente de fármacos o en el que el stent de liberación de fármaco se coloca en el interior del lumen. Esto asegura que el lumen se expanda y el fármaco de la capa de revestimiento de fármaco actúe sobre el tejido del lumen.

El procedimiento de tratamiento en el que se usa el dispositivo médico eluyente de fármacos de la presente invención puede aplicarse, por ejemplo, al tratamiento de la angiostenosis. Según el procedimiento de tratamiento, es posible prevenir la reestenosis, utilizando un agente supresor de la proliferación celular tal como carcinostático (por ejemplo, paclitaxel) o inmunosupresor como fármaco.

Los compuestos éster de aminoácidos que tienen un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero y las sales de los mismos a ser contenidos en la composición de revestimiento según la presente invención son altamente biocompatibles (por ejemplo, no inducen formación de trombos) y son rápidamente biodegradables. Por lo tanto, es posible proporcionar un dispositivo médico eluyente de fármacos que sea favorable, también desde el punto de vista de la seguridad.

Ejemplos

Ahora, la presente invención se describirá más detalladamente a continuación, mostrando ejemplos. Sin embargo, cabe señalar que la presente invención no se limita al siguiente ejemplo.

[Fabricación de balón eluyente de fármacos o preparación de balón comercializado]

<Ejemplos de preparación de una solución de éster de aminoácido>

(Solución de éster etílico de arginina de 30 mg/ml)

Se pesó diclorhidrato de éster etílico de L-arginina (Nº CAS 36589-29-4) en una cantidad de 60 mg, y se añadió y se disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 1 ml de etanol anhidro y 1 ml de agua RO, para preparar una solución de éster etílico de L-arginina de 30 mg/ml.

(Solución de 30 mg/ml de éster etílico de N α -benzoil-L-arginina)

- 5 Se pesó clorhidrato de éster etílico de N α -benzoil-L-arginina (Nº CAS 2645-08-1) en una cantidad de 60 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 1 ml de etanol anhidro y 1 ml de agua RO, para preparar una solución de éster etílico de N α -benzoil-L-arginina de 30 mg/ml.

(Solución de L-aspartato de dimetilo de 30 mg/ml)

- 10 Se pesó clorhidrato de L-aspartato de dimetilo (Nº CAS 32213-95-9) en una cantidad de 60 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 1 ml de etanol anhidro y 1 ml de agua RO, para preparar una solución de L-aspartato de dimetilo de 30 mg/ml.

(Solución de L-aspartato de dimetilo de 50 mg/ml)

- 15 Se pesó clorhidrato de L-aspartato de dimetilo en una cantidad de 50 mg y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 0,5 ml de etanol anhidro y 0,5 ml de agua RO para preparar una solución de L-aspartato de dimetilo de 50 mg/ml.

(Solución de éster etílico de L-serina de 30 mg/ml)

Se pesó clorhidrato de éster etílico de L-serina (Nº CAS 26348-61-8) en una cantidad de 60 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 1 ml de etanol anhidro y 1 ml de agua RO, para preparar una solución de éster etílico de L-serina 30 mg/ml.

- 20 (Solución 1 de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml)

Se pesó clorhidrato de éster etílico de L-serina en una cantidad de 140 mg y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 1 ml de etanol anhidro y 1 ml de agua RO, para preparar una solución de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml.

(Solución 2 de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml)

- 25 Se pesó clorhidrato de éster etílico de L-serina en una cantidad de 140 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 1,5 ml de agua RO y 0,5 ml de etanol anhidro, para preparar una solución de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml.

(Solución 3 de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml)

- 30 Se pesó clorhidrato de éster etílico de L-serina en una cantidad de 140 mg, y se añadió y disolvió en 2 ml de agua RO, para preparar una solución de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml.

(Solución de éster etílico de glicina de 30 mg/ml)

Se pesó clorhidrato de éster etílico de glicina (Nº CAS 623-33-6) en una cantidad de 60 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 1 ml de etanol anhidro y 1 ml de agua RO, para preparar una solución de éster etílico de glicina de 30 mg/ml.

- 35 (Solución de éster etílico de N-bencilglicina de 40 mg/ml)

Se pesó clorhidrato de éster etílico de N-bencilglicina (Nº CAS 6344-42-9) en una cantidad de 80 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 1 ml de etanol anhidro y 1 ml de agua RO, para preparar una solución de éster etílico de N-bencilglicina de 40 mg/ml.

(Solución de éster etílico de L-alanina de 40 mg/ml)

- 40 Se pesó clorhidrato de éster etílico de L-alanina (No. CAS 1115-59-9) en una cantidad de 80 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 1 ml de etanol anhidro y 1 ml de agua RO, para preparar una solución de éster etílico de L-alanina de 40 mg/ml.

(Solución de éster metílico de L-valina de 30 mg/ml)

- 45 Se pesó clorhidrato de éster metílico de L-valina (Nº CAS 6306-52-1) en una cantidad de 54 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 1,5 ml de etanol anhidro y 0,3 ml de agua RO, para preparar una solución de

éster metílico de L-valina de 30 mg/ml.

(Solución de éster metílico de L-valina de 50 mg/ml)

- 5 Se pesó clorhidrato de éster metílico de L-valina (Nº CAS 6306-52-1) en una cantidad de 90 mg y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 1,5 ml de etanol anhidro y 0,3 ml de agua RO, para preparar una solución de éster metílico de L-valina de 50 mg/ml.

<Ejemplos de preparación de una solución de aminoácidos>

(Solución de L-arginina de 40 mg/ml)

- 10 Se pesó clorhidrato de L-arginina (Nº CAS 1119-34-2) en una cantidad de 80 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-agua que contenía 1 ml de etanol anhidro y 1 ml de agua RO, para preparar una solución de L-arginina de 40 mg/ml.

(Solución de L-serina de 70 mg/ml)

Se pesó L-serina (Nº CAS 56-45-1) en una cantidad de 70 mg, y se añadió y disolvió en 1 ml de agua RO, para preparar una solución de L-serina de 70 mg/ml.

<Ejemplos de preparación de una solución de paclitaxel>

- 15 (Solución de paclitaxel de 20 mg/ml)

Se pesó paclitaxel (Nº CAS 33069-62-4) en una cantidad de 40 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-acetona que contenía 1 ml de etanol anhidro y 1 ml de acetona, para preparar una solución de paclitaxel de 20 mg/ml.

(Solución 1 de paclitaxel de 40 mg/ml)

- 20 Se pesó paclitaxel (Nº CAS 33069-62-4) en una cantidad de 80 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de etanol-acetona que contenía 1 ml de etanol anhidro y 1 ml de acetona, para preparar una solución 1 de paclitaxel de 40 mg/ml.

(Solución 2 de paclitaxel de 40 mg/ml)

Se pesó paclitaxel en una cantidad de 160 mg y se añadió y disolvió en 4 ml de tetrahydrofurano (Nº CAS 109-99-9), para preparar una solución 2 de paclitaxel de 40 mg/ml.

(Solución 1 de paclitaxel de 56 mg/ml)

- 25 Se pesó paclitaxel en una cantidad de 336 mg, y se añadió y disolvió en 6 ml de tetrahydrofurano, para preparar una solución 1 de paclitaxel de 56 mg/ml.

(Solución 2 de paclitaxel de 56 mg/ml)

Se pesó paclitaxel en una cantidad de 224 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de THF-etanol que contenía 2,66 ml de tetrahydrofurano y 1,34 ml de etanol anhidro, para preparar una solución 2 de paclitaxel de 56 mg/ml.

- 30 (Solución 3 de paclitaxel de 56 mg/ml)

Se pesó paclitaxel en una cantidad de 336 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de THF-etanol que contenía 4 ml de tetrahydrofurano y 2 ml de etanol anhidro, para preparar una solución 3 de paclitaxel de 56 mg/ml.

(Solución 4 de paclitaxel de 56 mg/ml)

- 35 Se pesó paclitaxel en una cantidad de 224 mg, y se añadió y disolvió en una mezcla de THF-etanol que contenía 2 ml de tetrahydrofurano y 2 ml de etanol anhidro, para preparar una solución 4 de paclitaxel de 56 mg/ml.

(Solución 5 de paclitaxel de 56 mg/ml)

Se pesó paclitaxel en una cantidad de 448 mg y se añadió y disolvió en una mezcla etanol-acetona que contenía 4 ml de etanol anhidro y 4 ml de acetona, para preparar una solución 5 de paclitaxel 56 mg/ml.

<Ejemplos de preparación de solución de glicerina>

- 40 (Solución 1 de glicerina al 50%)

Se mezclaron juntos glicerina (Nº CAS 56-81-5) en una cantidad de 100 µl y etanol anhidro en una cantidad de 100 µl,

para preparar una solución 1 de glicerina al 50%.

(Solución 2 de glicerina al 50%)

Se mezclaron juntos glicerina en una cantidad de 500 µl y etanol anhidro en una cantidad de 500 µl, para preparar una solución 2 de glicerina al 50%.

5 <Ejemplo 1>

(1) Preparación de la solución 1 de revestimiento

La solución de éster etílico de N-bencilglicina de 40 mg/ml en una cantidad de 25 µl se mezcló con 150 µl de la solución 1 de paclitaxel de 40 mg/ml y 25 µl de etanol anhidro, para preparar una solución 1 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de bencilglicina a paclitaxel en la solución 1 de revestimiento (BnGly-OEt/PTX) fue de 0,50.

10 (2) Revestimiento de balón con fármaco

Un catéter de balón (producido por Terumo Corporation, el material de un balón (parte expansible) es un elastómero de nailon), cuya parte expansible es de 3,0 mm de diámetro y 20 mm de longitud cuando está expandido. El balón en su estado expandido se revistió con la solución 1 de revestimiento de manera que la cantidad de paclitaxel fuese de aproximadamente 2 µg/mm², mediante el uso de una pipeta, seguido de secado, para fabricar un balón eluyente de fármacos.

15

<Ejemplo 2>

(1) Preparación de la solución 2 de revestimiento

La solución de éster etílico de L-arginina de 30 mg/ml en una cantidad de 50 µl se mezcló con 60 µl de la solución 1 de paclitaxel de 40 mg/ml, para preparar una solución 2 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de arginina respecto a paclitaxel en la solución 2 de revestimiento (Arg-OEt/PTX) fue de 0,63.

20

(2) Revestimiento de balón con fármaco

Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 2 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento.

<Ejemplo 3>

25 (1) Preparación de la solución 3 de revestimiento

La solución de éster etílico de Nα-benzoil-L-arginina de 30 mg/ml en una cantidad de 50 µl se mezcló con 50 µl de la solución 1 de paclitaxel 40 mg/ml para preparar una solución 3 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de Nα-benzoil-L-arginina a paclitaxel en la solución 3 de revestimiento (BzArg-OEt/PTX) fue de 0,75.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

30 Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 3 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento.

<Ejemplo 4>

(1) Preparación de la solución 4 de revestimiento

La solución de L-aspartato de dimetilo de 30 mg/ml en una cantidad de 50 µl se mezcló con 75 µl de la solución 1 de paclitaxel de 40 mg/ml, para preparar una solución 4 de revestimiento. La relación en masa de L-aspartato de dimetilo a paclitaxel en la solución 4 de revestimiento (Asp-DiOMe/PTX) fue de 0,63.

35

(2) Revestimiento de balón con fármaco

Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 4 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento.

40 <Ejemplo 5>

(1) Preparación de la solución 5 de revestimiento

La solución de éster etílico de glicina de 30 mg/ml en una cantidad de 50 µl se mezcló con 110 µl de la solución 1 de paclitaxel de 40 mg/ml, para preparar una solución 5 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de glicina a

paclitaxel en la solución 5 de revestimiento (Gly-OEt/PTX) fue de 0,63.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 5 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento.

5 <Ejemplo 6>

(1) Preparación de la solución 6 de revestimiento

La solución de éster etílico de L-serina de 30 mg/ml en una cantidad de 50 µl se mezcló con 90 µl de la solución 1 de paclitaxel de 40 mg/ml, para preparar una solución 6 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de L-serina a paclitaxel en la solución 6 de revestimiento (Ser-OEt/PTX) fue de 0,42.

10 (2) Revestimiento de balón con fármaco

Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 6 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento.

<Ejemplo 7>

(1) Preparación de la solución 7 de revestimiento

15 La solución de éster etílico de L-arginina de 30 mg/ml en una cantidad de 160 µl se mezcló con 200 µl de la solución 1 de paclitaxel de 40 mg/ml y 20 µl de la solución 1 de glicerina al 50% para preparar una solución 7 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de L-arginina a paclitaxel en la solución 7 de revestimiento (Arg-OEt/PTX) fue de 0,60.

La solución 7 de revestimiento es una solución de revestimiento que contiene glicerina, además del éster etílico de L-arginina (Arg-OEt, que tiene un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de -4,5) y paclitaxel (PTX).

20

(2) Revestimiento de balón con fármaco

Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 7 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento.

<Ejemplo 8>

25 (1) Preparación de la solución 8 de revestimiento

La solución de L-aspartato de dimetilo de 50 mg/ml en una cantidad de 90 µl se mezcló con 240 µl de la solución 2 de paclitaxel de 40 mg/ml, para preparar una solución 8 de revestimiento. La relación en masa de L-aspartato de dimetilo a paclitaxel en la solución 8 de revestimiento (Asp-DiOMe/PTX) fue de 0,47.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

30 Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 8 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento y que el revestimiento se llevó a cabo de manera que la cantidad de paclitaxel fuese de aproximadamente 3 µg/mm².

<Ejemplo 9>

(1) Preparación de la solución 9 de revestimiento

35 La solución 1 de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml en una cantidad de 80 µl se mezcló con 240 µl de la solución 1 de paclitaxel de 56 mg/ml y 16 µl de solución 2 de glicerina al 50% para preparar una solución 9 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de L-serina a paclitaxel en la solución 9 de revestimiento (Ser-OEt/PTX) fue de 0,42.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

40 Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 9 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento y que el revestimiento se llevó a cabo de manera que la cantidad de paclitaxel fuese de aproximadamente 3 µg/mm².

<Ejemplo 10>

(1) Preparación de la solución 10 de revestimiento

La solución 1 de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml en una cantidad de 80 µl se mezcló con 240 µl de la solución 1 de paclitaxel de 56 mg/ml para preparar una solución 10 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de L-serina a paclitaxel en la solución 10 de revestimiento (Ser-OEt/PTX) fue de 0,42.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

- 5 Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 10 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento y que se realizó el revestimiento de manera que la cantidad de paclitaxel fuese de aproximadamente 3 µg/mm².

<Ejemplo 11>

(1) Preparación de la solución 11 de revestimiento

- 10 La solución 1 de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml en una cantidad de 800 µl se mezcló con 2.400 µl de la solución 2 de paclitaxel de 56 mg/ml para preparar una solución 11 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de L-serina a paclitaxel en la solución 11 de revestimiento (Ser-OEt/PTX) fue de 0,42.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

- 15 Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 11 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento y que el revestimiento se llevó a cabo de manera que la cantidad de paclitaxel fuese de aproximadamente 3 µg/mm².

<Ejemplo 12>

(1) Preparación de la solución 12 de revestimiento

- 20 La solución 1 de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml en una cantidad de 600 µl se mezcló con 1.800 µl de la solución 5 de paclitaxel 56 mg/ml para preparar una solución 12 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de L-serina a paclitaxel en la solución 12 de revestimiento (Ser-OEt/PTX) fue de 0,42.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

- 25 Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 12 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento y que el revestimiento se realizó de manera que la cantidad de paclitaxel fuese de aproximadamente 3 µg/mm².

<Ejemplo 13>

(1) Preparación de la solución 13 de revestimiento

- 30 La solución 1 de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml en una cantidad de 600 µl se mezcló con 1.800 µl de la solución 3 de paclitaxel de 56 mg/ml para preparar una solución 13 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de L-serina a paclitaxel en la solución 13 de revestimiento (Ser-OEt/PTX) fue de 0,42.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 13 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento y que el revestimiento se llevó a cabo de manera que la cantidad de paclitaxel fuese de aproximadamente 3 µg/mm².

35 <Ejemplo 14>

(1) Preparación de la solución 14 de revestimiento

La solución 2 de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml en una cantidad de 500 µl se mezcló con 1.500 µl de la solución 4 de paclitaxel de 56 mg/ml, para preparar una solución 14 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de L-serina a paclitaxel en la solución 14 de revestimiento (Ser-OEt/PTX) fue de 0,42.

- 40 (2) Revestimiento de balón con fármaco

Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que la solución 14 de revestimiento se usó en lugar de la solución 1 de revestimiento y que el revestimiento se llevó a cabo de manera que la cantidad de paclitaxel fuese de aproximadamente 3 µg/mm².

<Ejemplo 15>

(1) Preparación de la solución 15 de revestimiento

La solución 3 de éster etílico de L-serina de 70 mg/ml en una cantidad de 500 µl se mezcló con 1.500 µl de la solución 4 de paclitaxel de 56 mg/ml para preparar una solución 15 de revestimiento. La relación en masa de éster etílico de L-serina a paclitaxel en la solución 15 de revestimiento (Ser-OEt/PTX) fue de 0,42.

5 (2) Revestimiento de balón con fármaco

Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 15 de revestimiento en lugar de la solución 1 de revestimiento y que el revestimiento se realizó de manera que la cantidad de paclitaxel fuese de aproximadamente 3 µg/mm².

<Ejemplo comparativo C1>

10 (1) Preparación de la solución 16 de paclitaxel

La solución de éster etílico de L-alanina de 40 mg/ml en una cantidad de 60 µl se mezcló con 50 µl de la solución 1 de paclitaxel de 40 mg/ml, para preparar una solución 16 de paclitaxel. La relación en masa de éster etílico de L-alanina a paclitaxel en la solución 16 de paclitaxel (Ala-OEt/PTX) fue de 1,20.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

15 Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 16 de paclitaxel en lugar de la solución 1 de revestimiento.

<Ejemplo comparativo C2>

(1) Preparación de la solución 17 de paclitaxel

20 La solución de éster metílico de L-valina de 30 mg/ml en una cantidad de 70 µl se mezcló con 50 µl de la solución 1 de paclitaxel de 40 mg/ml, para preparar una solución 17 de paclitaxel. La relación en masa de éster metílico de L-valina a paclitaxel en la solución 17 de paclitaxel (Val-OMe/PTX) fue de 1,05.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 17 de paclitaxel en lugar de la solución 1 de revestimiento.

25 **<Ejemplo comparativo C3>**

(1) Preparación de la solución 18 de paclitaxel

La solución de arginina de 40 mg/ml en una cantidad de 60 µl se mezcló con 50 µl de la solución 1 de paclitaxel de 40 mg/ml, para preparar una solución 18 de paclitaxel. La relación en masa de L-arginina a paclitaxel en la solución 18 de paclitaxel (Arg/PTX) fue de 1,05.

30 (2) Revestimiento de balón con fármaco

Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 18 de paclitaxel en lugar de la solución 1 de revestimiento.

<Ejemplo comparativo C4>

(1) Preparación de la solución 19 de paclitaxel

35 Se hizo que la solución de paclitaxel de 20 mg/ml fuese una solución 19 de paclitaxel. La solución 19 de paclitaxel es una solución de paclitaxel (PTX) que no contiene un éster de aminoácido o un aminoácido.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

40 Se fabricó un balón eluyente de fármacos de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se usó la solución 19 de paclitaxel en lugar de la solución 1 de revestimiento y que el revestimiento se llevó a cabo de manera que la cantidad de paclitaxel fuese de aproximadamente 3 µg/mm².**<Ejemplo comparativo C5>**

(1) Preparación de la solución 20 de paclitaxel

La solución de éster metílico de L-valina de 50 mg/ml en una cantidad de 80 µl se mezcló con 240 µl de la solución 2 de paclitaxel de 40 mg/ml, para preparar una solución 20 de paclitaxel. La relación en masa de éster metílico de L-valina a paclitaxel en la solución 20 de paclitaxel (Val-OMe/PTX) fue de 0,42.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

- 5 Un balón eluyente de fármacos se fabricó de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando la solución 20 de paclitaxel preparada anteriormente.

<Ejemplo comparativo C6>

Se preparó un catéter de balón comercializado IN.PACT (producido por Invatec). El balón en el Ejemplo comparativo C6 es un balón eluyente de fármacos con una superficie revestida con paclitaxel.

- 10 **<Ejemplo comparativo C7>**

Se preparó un catéter de balón (producido por Terumo C, formado a partir de elastómero de nailon), cuya parte expansible era de 3,0 mm de diámetro y 20 mm de longitud cuando estaba extendido. El balón en el Ejemplo comparativo C7 es un balón no revestido con fármaco que no está revestido con un fármaco.

<Ejemplo comparativo C8>

- 15 (1) Preparación de la solución 21 de revestimiento

La solución de L-serina de 70 mg/ml en una cantidad de 300 µl se mezcló con 900 µl de la solución 3 de paclitaxel de 56 mg/ml, para preparar una solución 21 de revestimiento. La solución de revestimiento parecía turbia.

(2) Revestimiento de balón con fármaco

- 20 Debido a que la solución 21 de revestimiento estaba turbia, el balón no podía ser revestido con la misma. Por consiguiente, se ha verificado que no puede prepararse una solución de revestimiento de fármaco usando la solución de L-serina.

- 25 La solución de revestimiento preparada, el fármaco y el clorhidrato de éster de aminoácido o aminoácido contenido en la solución de revestimiento, el índice de hidrofobicidad del clorhidrato de éster de aminoácido o aminoácido, el alcohol inferior (sólo en los casos en que se usó un alcohol inferior) y los disolventes, para los Ejemplos 1 a 15 y los Ejemplos comparativos C1 a C5 y C8 se exponen en la Tabla 2. En la Tabla 2, 1 a 15 en la columna "Ejemplo/Ejemplo comparativo" son ejemplos, mientras que C1 a C5 y C8 son ejemplos comparativos. "PTX" en la columna "Fármaco" significa paclitaxel. En la columna "Éster de aminoácido/aminoácido", "Bn-Gly-Et" significa éster etílico de N-bencilglicina, "L-Arg-Et" significa éster etílico de L-arginina, "Bnz-Arg-Et" significa éster etílico de Nα-L-arginina, "L-Asp-2Me" significa L-aspartato de dimetilo, "Gly-Et" significa éster etílico de glicina, "L-Ser-Et" significa éster etílico de L-serina, "L-Ala -Et" significa éster etílico de L-alanina, "L-Val-Me" significa éster metílico de L-valina, "L-Arg" significa L-arginina y "L-Ser" significa L-serina, respectivamente. "Glicerina" en la columna "Alcohol inferior" significa glicerina. En la columna "Disolventes", "EtOH" significa etanol, "RO-W" significa agua RO, "THF" significa tetrahidrofurano y "AC" significa acetona, respectivamente.
- 30

[Tabla 2]

Ejemplos/ Ejemplos comparativos	Solución de revestimiento					
	Nº	Fármaco	Éster de aminoácido/aminoácido		Alcohol inferior	Disolventes
			Abreviatura	Índice de hidropatía		
1	1	PTX	Bn-Gly-Et	-0,4	-	EtOH/RO-W
2	2	PTX	L-Arg-Et	-4,5	-	EtOH/RO-W
3	3	PTX	Bnz-L-Arg-Et	-4,5	-	EtOH/RO-W
4	4	PTX	L-Asp-2Me	-3,5	-	EtOH/RO-W
5	5	PTX	GLy-Et	-0,4	-	EtOH/RO-W
6	6	PTX	L-Ser-Et	-0,5	-	EtOH/RO-W
7	7	PTX	L-Arg-Et	-4,5	Glicerina	EtOH/RO-W
8	8	PTX	L-Asp-2Me	-3,5	-	EtOH/RO-W
9	9	PTX	L-Ser-Et	-0,8	Glicerina	THF/EtOH/RO-W
10	10	PTX	L-Ser-Et	-0,8	-	THF/EtOH/RO-W
11	11	PTX	L-Ser-Et	-0,8	-	THF/EtOH/RO-W
12	12	PTX	L-Ser-Et	-0,8	-	THF/AC/RO-W
13	13	PTX	L-Ser-Et	-0,8	-	THF/EtOH/RO-W
14	14	PTX	L-Ser-Et	-0,8	-	THF/EtOH/RO-W
15	15	PTX	L-Ser-Et	-0,8	-	THF/EtOH/RO-W
C1	16	PTX	L-Ala-Et	1,8	-	EtOH/RO-W
C2	17	PTX	L-Val-Me	4,2	-	EtOH/RO-W
C3	18	PTX	L-Arg	-4,5	-	EtOH/RO-W
C4	19	PTX	-	-	-	EtOH/RO-W
C5	20	PTX	L-Val-Me	4,2	-	EtOH/RO-W
C6	21	PTX	L-Ser	-0,8	-	THF/EtOH/RO-W

[Medición de la cantidad de paclitaxel en el revestimiento sobre el balón]

Para los balones eluyentes de fármacos en los Ejemplos 1 a 15 y los Ejemplos comparativos C1 a C5, la cantidad de paclitaxel en el revestimiento sobre el balón se midió mediante el siguiente procedimiento.

1. Procedimiento

El balón eluyente de fármacos preparado se sumergió en una solución de metanol, seguido de agitación mediante el uso de una máquina de agitación durante 10 minutos, de manera que se extrajo el paclitaxel en el revestimiento sobre el balón. La capacidad de absorción de la solución de metanol en la que se había extraído el paclitaxel se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento usando un absorciómetro visible en el ultravioleta, y se determinó la cantidad de paclitaxel por cada balón ([$\mu\text{g}/\text{balón}$]). Además, a partir de la cantidad de paclitaxel determinada de esta manera y el área superficial del balón, se calculó la cantidad de paclitaxel por unidad de área ([$\mu\text{g}/\text{mm}^2$]).

2. Resultados

Se obtuvieron los resultados expuestos en la Tabla 3. En la Tabla 3, 1 a 15 en la columna de "Ejemplos/Ejemplos Comparativos" son Ejemplos y C1 a C5 en la columna son Ejemplos comparativos. Además, en la Tabla 3, "Área superficial de un balón" representa la superficie del balón en estado expandido (unidad: mm^2), "por cada" en "Cantidad de PTX sobre un balón" representa la cantidad de paclitaxel por cada balón (unidad: $\mu\text{g}/\text{balón}$) y "por unidad de área" en "Cantidad de PTX sobre un balón" representa la cantidad de paclitaxel por cada 1 mm^2 del área superficial del balón (unidad: $\mu\text{g}/\text{mm}^2$), respectivamente.

[Tabla 3]

Ejemplos / Ejemplos comparativos	Solución de revestimiento	Área superficial de un balón	Cantidad de PTS sobre un balón	
	Nº	$[\text{mm}^2]$	por cada $[\mu\text{g}/\text{balón}]$	por unidad de área $[\mu\text{g}/\text{mm}^2]$
1	1	188,4	305,8	1,5
2	2	188,4	278,3	1,5
3	3	188,4	290,4	1,5
4	4	188,4	342,5	1,8
5	5	188,4	294,3	1,6
6	6	188,4	285,4	1,5
7	7	188,4	333,1	1,8
8	8	188,4	597,2	3,2
9	9	188,4	504,5	2,7
10	10	188,4	560,2	3,0
11	11	188,4	588,9	3,1
12	12	188,4	489,2	2,6
13	13	188,4	523,0	2,8
14	14	188,4	653,2	3,5
15	15	188,4	652,6	3,5
C1	16	188,4	321,7	1,7
C2	17	188,4	367,0	2,0
C3	18	188,4	342,5	1,8
C4	19	188,4	492,4	2,6
C5	20	188,4	579,5	3,1

Tal como se muestra en la Tabla 3, en cada uno de los Ejemplos 1 a 15 y los Ejemplos comparativos C1 a C5, la cantidad de paclitaxel en el revestimiento sobre el balón era de aproximadamente $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ (Ejemplos 1 a 7, Ejemplos comparativos C1 a C3) o de aproximadamente $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ (Ejemplos 8 a 15, Ejemplos comparativos C4 y C5), lo que significa que podría proporcionarse una cantidad deseada de paclitaxel en el revestimiento sobre la superficie del balón.

[Evaluación de la durabilidad de la capa de revestimiento de fármaco mediante el uso de una imitación de vaso sanguíneo]

Con el fin de evaluar la cantidad de capa de revestimiento de fármaco que se separa desde el balón en el procedimiento

de suministro del balón a una parte afectada de una lesión, para los balones eluyentes de fármacos en los Ejemplos 1 a 7 y los Ejemplos comparativos C1 a C4, se llevó a cabo un ensayo de durabilidad de la capa de revestimiento de fármaco llevando a cabo una operación de administración usando una imitación de vaso sanguíneo y determinando la cantidad de paclitaxel que queda sobre el balón después de la administración.

5 1. Procedimiento

(1) Se preparó una imitación de vaso 1 sanguíneo hueco con un ángulo de 90 grados y se insertó y se pasó un catéter 2 guía (diámetro exterior: 5 Fr.) en y a través de la imitación de vaso 1 sanguíneo (véase la Fig. 1).

(2) El interior del catéter 2 guía se llenó con PBS calentado hasta 37°C.

10 (3) El balón eluyente de fármacos fabricado (tamaño de 3,0 mm de diámetro y 20 mm de longitud cuando estaba expandido) se plegó mediante el uso de una máquina de embalaje.

(4) El catéter 3 de balón después del embalaje se insertó en el catéter guía lleno con PBS y se llevó a cabo una operación de suministro del balón 4 hacia una salida del catéter guía durante un minuto.

15 (5) Una vez suministrado al catéter guía, el balón se recuperó y la cantidad de paclitaxel que quedaba en el balón (cantidad de PTX restante) se determinó mediante cromatografía líquida. Además, a partir de la cantidad de paclitaxel en el revestimiento sobre el balón eluyente de fármacos (cantidad de PTX revestida sobre un balón) y la cantidad de PTX restante, se calculó la tasa restante de paclitaxel sobre el balón (tasas de PTX restante).

2. Resultados

20 Se obtuvieron los resultados expuestos en la Tabla 4. En la Tabla 4, 1 a 7 en la columna "Ejemplos/Ejemplos comparativos" son Ejemplos y C1 a C4 en la columna son Ejemplos comparativos. Además, en la Tabla 4, "Cantidad de PTX revestida sobre un balón" representa la cantidad de paclitaxel proporcionada en el revestimiento por cada balón eluyente de fármacos (unidad: µg/balón), "Cantidad de PTX que queda sobre un balón" representa la cantidad de paclitaxel restante por balón después de la operación de suministro (unidad: µg/balón), y "Tasas de PTX restantes sobre un balón" representa las tasas de paclitaxel que quedan sobre el balón después de la operación de suministro (unidad: % en masa).

25 Además, la Fig. 2 muestra un gráfico que representa las tasas de paclitaxel que quedan sobre el balón después de la operación de suministro del balón eluyente de fármacos en los Ejemplos 1 a 7 y los Ejemplos comparativos C1 a C4, en la evaluación de la durabilidad de la capa de revestimiento de fármaco usando la imitación de vaso sanguíneo. En la Fig. 2, el eje de abscisas representa los Ejemplos o los Ejemplos comparativos, en los que los números 1 a 7 significan los Ejemplos 1 a 7, respectivamente, y los números acompañados de letra C1 a C4 significan Ejemplos comparativos C1 a C4, respectivamente. Además, el eje de ordenadas representa la tasa restante de paclitaxel sobre el balón después de la
30 operación de suministro (unidad: % en masa). "% en masa" significa "% en masa".

[Tabla 4]

Ejemplos / Ejemplos comparativos	Cantidad de PTX revestido sobre un balón [µg/balón]	Cantidad de PTX restante sobre un balón [µg/balón]	Tasas de PTX restante sobre un balón [% en masa]
1	308	284	93
2	278	225	81
3	290	209	72
4	343	243	71
5	294	212	72
6	285	200	70
7	333	257	77
C1	322	106	33
C2	367	187	51
C3	343	171	50
C4	492	227	46

En este sistema de evaluación, en el caso en el que la cantidad del fármaco que queda sobre el balón después de la operación de suministro es igual o superior al 60% en masa, la capacidad de retener el fármaco durante la operación de administración es buena y puede administrarse mucho fármaco a la parte afectada de una lesión. Cuando la cantidad es inferior al 60% en masa, por otra parte, gran parte del fármaco se separa durante la operación de suministro, lo cual no es deseable desde el punto de vista de la seguridad, también. En este caso, además, la cantidad de fármaco que puede administrarse a la parte afectada de una lesión es pequeña y, por lo tanto, no puede esperarse una transferencia satisfactoria del fármaco al tejido. Por consiguiente, en este sistema de evaluación, cuando la cantidad de paclitaxel que queda sobre el balón después de la operación de suministro es igual o superior al 60% en masa, puede considerarse que se asegura una buena capacidad para retener el fármaco durante el procedimiento de suministro.

Tal como se muestra en la Tabla 4, para los balones eluyentes de fármacos fabricados en los Ejemplos 1 a 7, la cantidad de paclitaxel que queda sobre el balón después de la operación de suministro era igual o superior al 60% en masa en base a la cantidad de revestimiento. Por otra parte, para los balones eluyentes de fármacos fabricados en los Ejemplos comparativos C1 a C4, la cantidad de paclitaxel que queda sobre el balón era igual o menor del 50% en masa. A partir de los resultados anteriores, se ha verificado que los compuestos de clorhidrato de éster de aminoácido que tienen un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero que se usaron en los Ejemplos 1 a 7 aseguran un revestimiento uniforme con paclitaxel, mejoran la adhesión de paclitaxel al balón, y mejoran la capacidad de retener el fármaco durante la operación de suministro. Por otra parte, en los casos de los compuestos de clorhidrato de éster de aminoácido que tienen un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido superior a 1 y que tienen una hidrofobicidad comparativamente alta, era difícil mejorar la capacidad de retener el fármaco durante la operación de suministro. Además, tal como se muestra en el Ejemplo comparativo C3, en el caso de un aminoácido que tiene un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de cero o menor que cero pero que todavía no está esterificado, no pudo obtenerse un rendimiento de durabilidad de fármaco favorable.

[Evaluación de la transferibilidad de fármaco a tejido en arteria ilíaca de conejo]

Para los balones eluyentes de fármacos en el Ejemplo 8 y los Ejemplos comparativos C5 y C6, la capacidad de transferencia de paclitaxel al tejido de los vasos sanguíneos después de una hora desde la expansión del balón en una arteria ilíaca de conejo se evaluó mediante el siguiente procedimiento.

1. Procedimiento

(1) Se insertó un alambre guía en una arteria ilíaca derecha o una arteria ilíaca izquierda de un conejo bajo observación radioscópica. A continuación, el balón eluyente de fármacos (que tiene una parte expansible dimensionada para tener 3,0 mm de diámetro y 20 mm de longitud cuando está dilatado) se transfirió a lo largo del alambre guía a la arteria ilíaca.

(2) El balón se expandió a 709,2 kPa durante un minuto. Inmediatamente después, el balón se retiró.

(3) Después de 60 minutos desde la expansión del balón, se recogieron muestras de un vaso sanguíneo (un intervalo de aproximadamente 3,5 cm desde la ramificación).

(4) Se añadió metanol a la muestra de vaso sanguíneo, seguido de homogeneización, para obtener un homogeneizado de tejido.

- 5 (5) El homogeneizado de tejido se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, para determinar la cantidad de paclitaxel contenida en el tejido (la cantidad de paclitaxel por cada 1 g de tejido). Además, a partir de la cantidad de paclitaxel en el revestimiento sobre el balón eluyente de fármacos y la cantidad de paclitaxel que queda sobre el balón, se calculó la tasa restante de paclitaxel sobre el balón (tasa de PTX que queda sobre un balón).

2. Resultados

- 10 Se obtuvieron los resultados expuestos en la Tabla 5. En la Tabla 5, 8 en la columna "Ejemplos/Ejemplos comparativos" es el Ejemplo 8, y C5 y C6 en la columna son Ejemplos comparativos. En la Tabla 5, "Cantidad de PTX contenido en tejido" representa la cantidad de paclitaxel contenida en 1 g de tejido de vaso sanguíneo (unidad: $\mu\text{g/g}$ de tejido), "Tasas de PTX transferidas a tejido" representa las tasas de paclitaxel transferidas desde el revestimiento sobre el balón al tejido de vaso sanguíneo (unidad: % en masa), y "Tasas de PTX que quedan sobre un balón" representa las tasas de paclitaxel que quedan sobre el balón (unidad: % en masa), respectivamente.

- Además, la Fig. 3 muestra un gráfico que representa la cantidad de paclitaxel contenida en el tejido de vaso sanguíneo en el Ejemplo 8 y los Ejemplos comparativos C5 y C6, en la evaluación de la capacidad de transferencia del fármaco al tejido en una arteria ilíaca de conejo. En la Fig. 3, el eje de abscisas representa Ejemplo o Ejemplos comparativos, en el que el número 8 significa el Ejemplo 8, y los números acompañados de letra C5 y C6 significan Ejemplos comparativos C5 y C6, respectivamente. Además, el eje de ordenadas representa la cantidad de paclitaxel contenida en 1 g de tejido de vaso sanguíneo (unidad: $\mu\text{g/g}$ de tejido). " $\mu\text{g/g}$ de tejido" significa microgramos por cada gramo de tejido.

[Tabla 5]

Ejemplos / Ejemplos comparativos	Cantidad de PTX contenida en tejido [$\mu\text{g/g}$ de tejido]	Cantidad de PTX transferida a tejido [% en masa]	Tasas de PTX que queda sobre un balón [% en masa]
8	530,1	2,5	21,8
C5	126,9	0,6	37,1
C6	398,2	1,5	19,5

- 25 En el Ejemplo 8, la cantidad de paclitaxel por unidad de área de balón fue de $3,2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, menor que el valor de $4,1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ para el IN.PACT (producido por Invatec) en el Ejemplo comparativo C6. Tal como se muestra en la Tabla 5 y en la Fig. 3, sin embargo, la cantidad de paclitaxel contenida en el tejido recuperado después de 60 minutos desde la expansión del vaso sanguíneo estaba por encima de $500 \mu\text{g}$ por cada 1 g de tejido, valor que era mayor que el valor para el Ejemplo comparativo C6 y sugirió una transferencia favorable de paclitaxel al tejido de vaso sanguíneo. Por otra parte, en el caso del balón eluyente de fármacos en el Ejemplo comparativo C5, en el que se usó éster metílico de L-valina (que tenía un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de 4,2) como el clorhidrato de éster de aminoácido hidrófobo, la cantidad de paclitaxel que quedaba en el balón era grande, mostrando una tasa de transferencia baja de paclitaxel al tejido del vaso sanguíneo. A partir de los resultados anteriores, se ha verificado que el paclitaxel presente en el revestimiento junto con un clorhidrato de éster de aminoácido que tiene un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero muestra una transferencia eficiente del fármaco al tejido, es decir, una buena capacidad de transferencia del fármaco.

[Evaluación de la retención de fármaco en tejido en la aorta abdominal de conejo]

- Para los balones eluyentes de fármacos en los Ejemplos 9 y 10, se determinó la cantidad de paclitaxel contenida en el tejido después de una hora y después de 24 horas desde la expansión del balón en una aorta abdominal de conejo, y se evaluó la retención del fármaco mediante el siguiente procedimiento.

1. Procedimiento

- (1) El balón eluyente de fármacos se sometió a embalaje, seguido por el premontado de un stent sobre el mismo. Se puso en uso el balón eluyente de fármacos con el stent premontado sobre el mismo.

(2) Tras insertar un alambre guía en una aorta abdominal de un conejo bajo observación radioscópica, se extrajo un catéter guía mientras se mantenía la posición del alambre guía. A continuación, el balón eluyente de fármacos (que tenía una parte expansible dimensionada para tener 3,0 mm de diámetro y 20 mm de longitud cuando estaba expandido) con el stent premontado sobre el mismo se transfirió a lo largo del alambre guía a la aorta abdominal.

(3) El balón se expandió a 709, kPa durante un minuto. Inmediatamente después, el balón se retiró.

(4) Después de una hora y después de 24 horas desde la expansión del balón, se tomaron muestras de un vaso sanguíneo (un intervalo de aproximadamente 3,5 cm desde la ramificación).

(5) Se añadió metanol a las muestras de vaso sanguíneo obtenidas de esta manera, seguido de homogeneización, para obtener un homogeneizado de tejido.

(6) El homogeneizado de tejido se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento para determinar la cantidad de paclitaxel contenida en el tejido (la cantidad de paclitaxel por cada 1 g de tejido) después de una hora y después de 24 horas desde la expansión del balón. Además, a partir de la cantidad de paclitaxel presente en el revestimiento sobre el balón eluyente de fármacos y las cantidades de paclitaxel contenidas en el tejido después de una hora y después de 24 horas desde la expansión del balón, se calcularon las tasas de transferencia de paclitaxel a tejido (tasas de PTX transferido al tejido) después de una hora y después de 24 horas desde la expansión del balón, y la tasa que quedaba (tasa de PTX que quedaba sobre un balón) se calculó a partir de la cantidad de paclitaxel que quedaba sobre el balón.

2. Resultados

Se obtuvieron los resultados expuestos en la Tabla 6. En la Tabla 6, 9 y 10 en la columna "Ejemplos" son Ejemplos. Además, en la Tabla 6, "Cantidad de PTX contenida en tejido" representa la cantidad de paclitaxel contenida en 1 g de tejido de vaso sanguíneo (unidad: $\mu\text{g/g}$ de tejido), "Tasas de PTX transferidas al tejido" representa las tasas de paclitaxel transferidas desde el revestimiento sobre el balón al tejido de vaso sanguíneo (unidad: % en masa), y "Tasas de PTX que quedan sobre un balón" representan las tasas de paclitaxel que quedan sobre el balón (unidad: % en masa). Además, "1H" y "24H" en las columnas "Cantidad de PTX contenida en tejido" y "Tasas de PTX transferidas al tejido" significan una hora después de la expansión del lumen del vaso sanguíneo y 24 horas después de la expansión del lumen del vaso sanguíneo, respectivamente.

La Fig. 4 muestra un gráfico que representa la cantidad de paclitaxel que queda en el tejido de vaso sanguíneo después de una hora y después de 24 horas desde la expansión del lumen del vaso sanguíneo en los Ejemplos 9 y 10, en la evaluación de la retención de fármaco en el tejido en una aorta abdominal de conejo. En la Fig. 4, el eje de abscisas representa Ejemplos, en los que los números 9 y 10 significan Ejemplos 9 y 10, respectivamente. El eje de ordenadas representa la cantidad de paclitaxel contenida en 1 g de tejido de vaso sanguíneo (unidad: $\mu\text{g/g}$ de tejido). En la leyenda, "1H" y "24H" significan una hora después de la expansión del lumen del vaso sanguíneo y 24 horas después de la expansión del lumen del vaso sanguíneo, respectivamente. " $\mu\text{g/g}$ tejido" significa "microgramos por cada gramo de tejido."

[Tabla 6]

Ejemplos	Cantidad de PTX contenida en el tejido [$\mu\text{g/g}$ de tejido]		Tasas de PTX transferido al tejido [% en masa]		Tasas de PTX que quedan sobre un balón [% en masa]
	1H	24H	1H	24H	
9	945,0	1.106,1	5,6	5,1	10,4
10	1.126,4	13.311,9	4,9	7,1	8,2

Tal como se muestra en la Tabla 6, en los Ejemplos 9 y 10, las cantidades de paclitaxel contenidas en el tejido de vaso sanguíneo después de una hora y después de 24 horas desde la expansión del vaso sanguíneo tenían valores aproximadamente iguales, lo que sugiere que la cantidad de paclitaxel en el tejido de vaso sanguíneo no se atenúa en gran medida con el lapso de tiempo. A partir de los resultados anteriores, se ha verificado que una capa de revestimiento de fármaco que contiene un clorhidrato de éster de aminoácido que tiene un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero (específicamente, clorhidrato de éster etílico de L-serina, que tiene un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de -0,8) y paclitaxel asegura que se retiene una cantidad suficiente del fármaco en el tejido durante un largo período de tiempo, después de la transferencia del fármaco al tejido. Cuando la capa de revestimiento de fármaco contiene glicerina, puede obtenerse también una retención suficiente de fármaco en el tejido.

[Evaluación de la efectividad en la arteria coronaria de cerdo]

Para los balones eluyentes de fármacos en los Ejemplos 9 a 11 y el Ejemplo comparativo C6, así como el balón sin revestimiento de fármaco en el Ejemplo comparativo C7, se evaluó la efectividad en una arteria coronaria de cerdo mediante el siguiente procedimiento.

5 1. Procedimiento

(1) Se insertó un catéter guía a través de una vaina de 8 Fr. Junto con un alambre guía, y se guió a los orificios de las arterias coronarias izquierda y derecha de un cerdo bajo observación radioscópica.

10 (2) Se aplicó una angiografía a cada arteria coronaria (arteria coronaria: arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD), arteria coronaria derecha (RCA), arteria coronaria circunfleja izquierda (LCX)) y el diámetro del vaso sanguíneo de la arteria coronaria obtenido mediante la angiografía se midió mediante un software QCA.

(3) Se seleccionó una parte donde el diámetro del stent es 1,2 veces el diámetro del vaso sanguíneo y el diámetro del balón eluyente de fármacos es 1,3 veces el diámetro del vaso sanguíneo, y se llevaron a cabo operaciones desde una operación de colocación del stent.

15 (4) El stent (tamaño de stent de 3 mm de diámetro y 15 mm de longitud) se expandió hasta 1,2 veces en tamaño en la arteria coronaria seleccionada durante 30 segundos y, a continuación, se retiró un catéter de balón para colocar el catéter permanente. En el sitio del catéter permanente, el balón eluyente de fármacos (balón dimensionado para tener 3 mm de diámetro y 20 mm de longitud) se expandió hasta un diámetro de 1,3 veces el diámetro del vaso sanguíneo durante un minuto y, a continuación, se extrajo el catéter.

20 (5) Una vez finalizada la expansión del balón eluyente de fármacos, se extrajeron el catéter guía y la vaina, y el lado central de la arteria carótida se ligó. A continuación, en una abertura externa de la herida de una parte cervical, los músculos diseccionados se suturaron con una sutura quirúrgica, y las pieles se suturaron con una grapadora de sutura de piel.

25 (6) Después de 28 días desde la expansión del balón, se realizó la autopsia. En el momento de la autopsia, se realizó una angiografía coronaria, mediante la cual se comprobó la permeabilidad (tasa de estenosis) en el sitio del catéter permanente, y se midió el diámetro del vaso sanguíneo. La tasa de estenosis (%) se calculó a partir del diámetro medio del vaso sanguíneo inmediatamente después de la expansión del balón y el diámetro medio del vaso sanguíneo después de 28 días.

2. Resultados

30 Se obtuvieron los resultados expuestos en la Tabla 7. En la Tabla 7, 9 a 11 en la columna "Ejemplos/Ejemplos comparativos" son Ejemplos, y C6 y C7 en la columna son Ejemplos comparativos.

35 La Fig. 5 muestra un gráfico que representa la tasa de estenosis del vaso sanguíneo en los Ejemplos 9 a 11 y los Ejemplos comparativos C6 y C7, en la evaluación de la efectividad en una arteria coronaria de cerdo. En la Fig. 5, el eje de abscisas representa Ejemplos o Ejemplos comparativos, en los que los números 9 a 11 significan Ejemplos 9 a 11, respectivamente, mientras que los números acompañados por letra C6 y C7 significan Ejemplos comparativos C6 y C7, respectivamente. Además, el eje de ordenadas representa la tasa de estenosis del vaso sanguíneo (unidad: %).

[Tabla 7]

Ejemplos/Ejemplos comparativos	Tasa de estenosis [%]	S.D.
9	16,1	6,88
10	6,5	10,82
11	7,3	2,68
C6	17,1	5,48
C7	35,0	14,28

40 La tasa de estenosis de un vaso sanguíneo tratado con el balón no revestido con fármaco preparado como un control no tratado con fármaco en el Ejemplo comparativo C7 fue del 35,0%. Además, la tasa de estenosis de un vaso sanguíneo tratado con el balón eluyente de fármacos comercializado (IN.PACT) preparado en el Ejemplo comparativo C6 fue del

17,1%.

Por otra parte, las tasas de estenosis de los vasos sanguíneos tratados con los balones eluyentes de fármacos de la presente invención fabricados en los Ejemplos 9 a 11 fueron del 16,1%, 6,5% y 7,3%, respectivamente.

5 A partir de los resultados anteriores, se ha verificado que una capa de revestimiento de fármaco que contiene un clorhidrato de éster de aminoácido que tiene un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor de cero (y glicerina) y paclitaxel muestra un buen efecto de restricción o de supresión de estenosis.

10 Cuando se usa un dispositivo médico (por ejemplo, catéter con balón) revestido con la composición de revestimiento según la presente invención, un fármaco puede ser administrado eficazmente a la parte afectada de una lesión mientras se restringe o suprime la separación de la capa de revestimiento de fármaco desde el dispositivo médico durante el procedimiento de suministro a la parte afectada de la lesión. Además, puede promoverse la liberación rápida del fármaco desde el dispositivo médico en la parte afectada de la lesión y puede mejorarse la capacidad de transferencia del fármaco al tejido.

Descripción de los números de referencia

- | | | |
|----|---|-----------------------------|
| | 1 | Imitación de vaso sanguíneo |
| 15 | 2 | Catéter guía |
| | 3 | Catéter de balón |
| | 4 | Balón |

REIVINDICACIONES

1. Una composición de revestimiento para un dispositivo médico eluyente de fármacos, que contiene un fármaco insoluble en agua y al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos éster de aminoácidos que tienen un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero y sus sales, en la que el fármaco insoluble en agua es al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, rapamicina, docetaxel y everolimus.

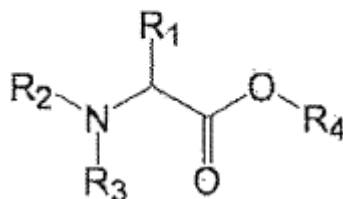
2. Composición de revestimiento según la reivindicación 1, en la que el aminoácido es un α -aminoácido.

3. Composición de revestimiento según la reivindicación 1 o 2,

en la que el compuesto éster es un compuesto éster de al menos un aminoácido y un alcohol monohídrico de hasta cinco átomos de carbono, seleccionándose el al menos un aminoácido de entre el grupo que consiste en glicina, serina, asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutámico, arginina, treonina, histidina, lisina, tirosina, triptófano, aminoácidos obtenidos reemplazando al menos uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino en la posición α en los aminoácidos indicados anteriormente con un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo benzoilo, prolina y aminoácidos obtenidos sustituyendo un átomo de hidrógeno de un grupo imino de prolina con un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo benzoilo.

4. Composición de revestimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el compuesto éster está representado por la fórmula siguiente:

[Producto químico 1]



en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo guanidinopropilo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo carboximetilo, un grupo metoxycarbonilmetilo, un grupo etoxycarbonilmetilo, un grupo 2-carbamoil-etilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 2-metoxycarboniletilo, un grupo 2-etoxycarboniletilo, un grupo (1H-imidazol-4-il)metilo, un grupo 4-aminobutilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo (1H-indol-3-il)metilo o un grupo 4-hidroxibencilo o forma un grupo trimetileno junto con R_2 , R_2 es un átomo de hidrógeno o forma un grupo trimetileno junto con R_1 , R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo benzoilo, y R_4 es un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono,

preferentemente en la que el compuesto éster es al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en éster etílico de bencilglicina, éster metílico de bencilglicina, éster etílico de arginina, éster metílico de arginina, éster etílico de benzoilarginina, éster metílico de benzoilarginina, aspartato de dietilo, aspartato de metilo, aspartato de dimetilo, éster etílico de glicina, éster metílico de glicina, éster etílico de serina y éster metílico de serina.

5. Composición de revestimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene además un alcohol inferior, preferentemente en la que el alcohol inferior es glicerina.

6. Composición de revestimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

en la que el dispositivo médico es un dispositivo médico que es expansible radialmente en un lumen,

preferentemente en la que el dispositivo médico que es expansible radialmente en el lumen es un catéter de balón o un stent.

7. Uso de una composición de revestimiento para revestir un dispositivo médico eluyente de fármacos, en el que el dispositivo médico es un dispositivo médico que es expansible radialmente en un lumen y en la que la composición de revestimiento contiene un fármaco insoluble en agua y al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en compuestos éster de aminoácidos, que tienen un índice de hidrofobicidad de una cadena lateral de un aminoácido de cero o menor que cero, y sales de los mismos.

8. Uso según la reivindicación 7, en el que el aminoácido es un α -aminoácido.

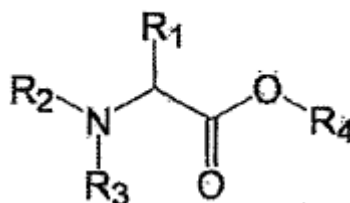
9. Uso según la reivindicación 7 u 8,

en el que el compuesto éster es un compuesto éster de al menos un aminoácido y un alcohol monohídrico de hasta cinco átomos de carbono, seleccionándose el al menos un aminoácido de entre el grupo que consiste en glicina, serina, asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutámico, arginina, treonina, histidina, lisina, tirosina, triptófano, aminoácidos obtenidos reemplazando al menos uno de los átomos de hidrógeno de un grupo amino en la posición α en los aminoácidos indicados anteriormente con un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo benzoilo, prolina y aminoácidos obtenidos sustituyendo un átomo de hidrógeno de un grupo imino de prolina con un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo benzoilo.

10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9,

en el que el compuesto éster está representado por la fórmula siguiente:

[Producto químico 1]



en la que R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo guanidinopropilo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo carboximetilo, un grupo metoxicarbonilmetilo, un grupo etoxicarbonilmetilo, un grupo 2-carbamoil-etilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 2-metoxicarboniletilo, un grupo 2-etoxicarboniletilo, un grupo (1H-imidazol-4-il)metilo, un grupo 4-aminobutilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo (1H-indol-3-il)metilo o un grupo 4-hidroxibencilo o forma un grupo trimetileno junto con R_2 , R_2 es un átomo de hidrógeno o forma un grupo trimetileno junto con R_1 , R_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono, un grupo bencilo o un grupo benzoilo, y R_4 es un grupo alquilo de hasta cinco átomos de carbono.

11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10,

en el que el compuesto éster es al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en éster etílico de bencilglicina, éster metílico de bencilglicina, éster etílico de arginina, éster metílico de arginina, éster etílico de benzoilarginina, éster metílico de benzoilarginina, aspartato de dietilo, aspartato de metilo, aspartato de dimetilo, éster etílico de glicina, éster metílico de glicina, éster etílico de serina y éster metílico de serina.

12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, que contiene además un alcohol inferior,

preferentemente en el que el alcohol inferior es glicerina.

13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12,

en el que el fármaco insoluble en agua es al menos uno seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, rapamicina, docetaxel y everolimus.

14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13,

en el que el dispositivo médico que es expansible radialmente en un lumen es un catéter de balón o un stent, preferentemente un catéter de balón.

15. Una capa de revestimiento de fármaco que se forma sobre al menos parte de una superficie de un dispositivo médico eluyente de fármacos mediante el uso de la composición de revestimiento definida en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, en la que el dispositivo médico es un dispositivo médico que es expansible radialmente en un lumen.

16. Un dispositivo médico eluyente de fármacos que tiene una superficie exterior revestida con la composición de revestimiento según se define en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, en el que el dispositivo médico es un dispositivo médico que es expansible radialmente en un lumen.

17. La composición de revestimiento según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en un tratamiento médico, que comprende:

una etapa de suministro de un dispositivo médico, que es un dispositivo médico eluyente de fármacos que tiene una superficie exterior revestida con dicha composición de revestimiento en un lumen;

una etapa de expansión radial del dispositivo médico en el lumen; y

5 una etapa de elución de un fármaco desde una capa de revestimiento de fármaco formada sobre al menos parte de la superficie del dispositivo médico y permitir que el fármaco actúe sobre el lumen.

FIG. 1

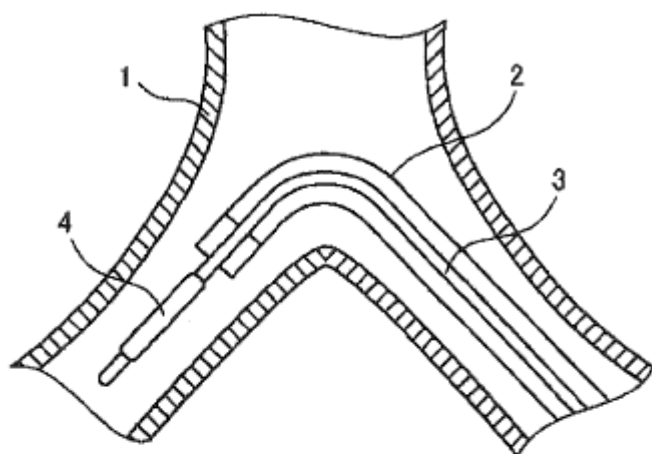


FIG. 2

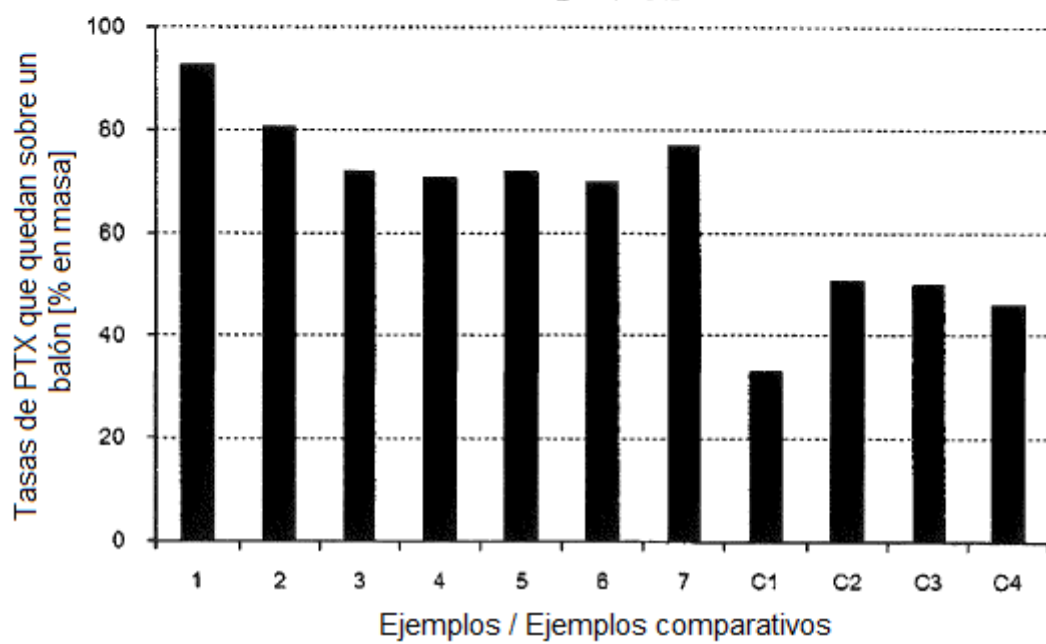


FIG. 3

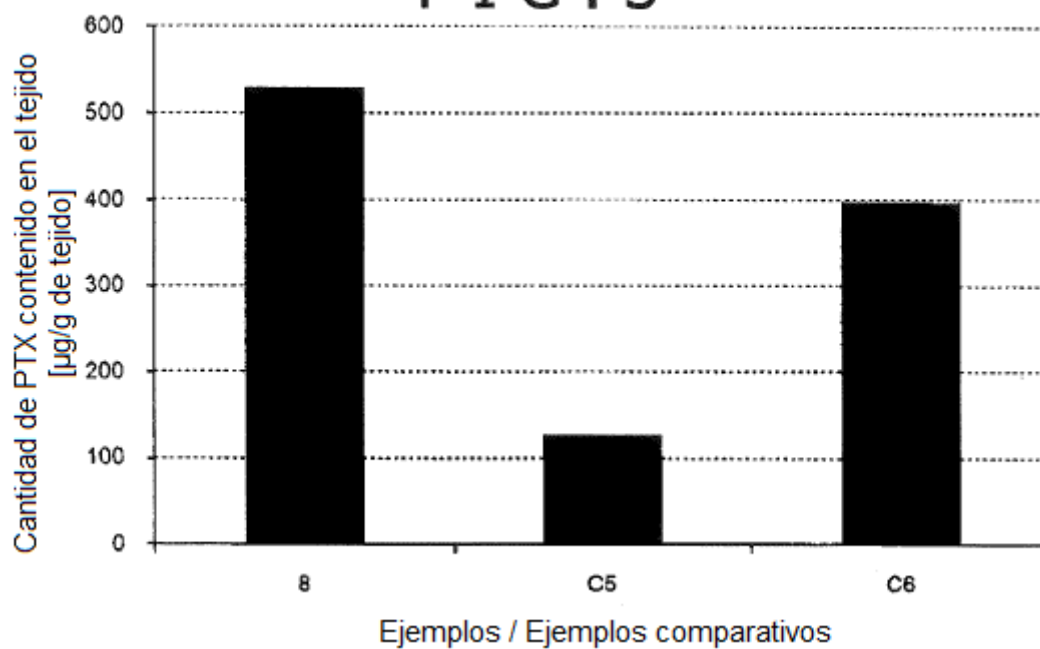


FIG. 4

