

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 358**

51 Int. Cl.:

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2013 PCT/EP2013/067592**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14029889**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2013 E 13756075 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2887974**

54 Título: **Revestimiento de la superficie del globo para la valvuloplastia**

30 Prioridad:

23.08.2012 WO PCT/EP2012/066458

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

16.11.2017

73 Titular/es:

CARDIONOVUM GMBH (100.0%)

Am Bonner Bogen 2

53227 Bonn, DE

72 Inventor/es:

ORLOWSKI, MICHAEL

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 642 358 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).

Revestimiento de la superficie del globo para la valvuloplastia**Descripción**

5 **[0001]** La presente invención se refiere a balones de catéter de valvuloplastia y catéteres de balón para valvuloplastia que tiene un balón de catéter recubierto con al menos una capa contiene al menos un agente antiproliferativo, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorio, anti-restenosis y/o antitrombótico y una capa superior que consiste en un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol así como el uso de estos catéteres de balón para la prevención de la restenosis después de la valvuloplastia.

10 **[0002]** El corazón es un órgano muscular miogénico encontrado en todos los animales con un sistema circulatorio incluyendo vertebrados. Es el músculo más trabajado en el cuerpo contrayendo alrededor de tres mil millones de veces durante el transcurso de una vida humana, ya que el corazón es responsable de bombear sangre a través de los vasos sanguíneos mediante contracciones repetidas y rítmicas. Consta de cuatro cámaras, dos aurículas superiores y dos ventrículos inferiores. El corazón tiene cuatro válvulas. Las dos válvulas atrioventriculares (AV), que están entre las aurículas y los ventrículos, son la válvula mitral y la válvula tricúspide. Las dos válvulas semilunares (SL), que están en las arterias que salen del corazón, son la válvula aórtica y la válvula pulmonar. Las válvulas tienen solapas de tejido que se abren y cierran con cada latido del corazón y mantienen un flujo sanguíneo unidireccional coordinado desde la aurícula superior hasta los ventrículos inferiores. Las válvulas están unidas al aparato subvalvular que comprende los músculos papilares y las cuerdas tendíneas. La función del aparato subvalvular consiste en evitar que las válvulas se prolapsen en las aurículas cuando se cierran. La apertura y el cierre de las válvulas se provoca enteramente por el gradiente de presión a través de la válvula. Una forma de enfermedad cardíaca ocurre cuando una válvula funciona mal y permite que algo de sangre fluya en la dirección equivocada. Esto se llama regurgitación.

15 **[0003]** Las válvulas pueden ser afectadas por varios procesos. La estenosis mitral es una enfermedad valvular del corazón caracterizada por el estrechamiento del orificio de la válvula mitral del corazón. En la insuficiencia aórtica, también llamada regurgitación aórtica, la válvula aórtica es incompetente y la sangre fluye pasivamente hacia el corazón en la dirección equivocada. En contraste, la válvula no se abre completamente en la estenosis aórtica, obstruyendo así el flujo sanguíneo fuera del corazón. La estenosis de la válvula aórtica se define generalmente por la apertura sistólica restringida de las valvas de la válvula, con un gradiente de presión transvalvular medio de al menos 10 mmHg. Los síntomas de la estenosis aórtica incluyen la falta de aire progresiva al esfuerzo (disnea de esfuerzo). Esta disnea puede ser tan sutil que las personas afectadas pueden inconscientemente, pero inadvertidamente reducir las actividades de esfuerzo. Los síntomas más graves incluyen síncope, dolor torácico y angina de pecho que pueden conducir a insuficiencia cardíaca, endocarditis y/o muerte cardíaca súbita.

20 **[0004]** Estenosis de la válvula aórtica es la enfermedad valvular más importante en el mundo occidental. Se espera que su incidencia crezca con el aumento continuo de la longevidad. La estenosis severa de la válvula aórtica se asocia con morbilidad severa. La muerte de las personas afectadas puede ocurrir dentro de los dos o tres años de la aparición de los síntomas. El reemplazo de la válvula aórtica es la terapia definitiva para la estenosis aórtica severa. Siempre se realiza una valvuloplastia con balón de la válvula aórtica estenótica antes de implantar la válvula protésica. Se coloca un catéter de balón por vía transarterial o transapical a través del catéter de suministro y luego se extiende bajo taquicardia ventricular.

25 **[0005]** Valvuloplastia mitral es un procedimiento terapéutico mínimamente invasivo para tratar la estenosis mitral mediante la dilatación de la válvula usando un catéter de balón. Se utiliza un catéter con un globo especial. El globo se subdivide en tres segmentos y se dilata en tres etapas. Primero se infla la porción distal en el ventrículo izquierdo. En segundo lugar, la parte proximal está dilatada, con el fin de fijar el segmento central en el orificio de la válvula. Finalmente, la sección central está inflada, esto no debe tomar más de 15 segundos ya que la inflación completa obstruye la válvula y provoca congestión, lo que conduce a la parada circulatoria.

30 **[0006]** La valvuloplastia con balón como el único tratamiento juega un papel muy limitado en los adultos debido a que su eficacia es baja y la tasa de complicaciones es alta. La reestenosis y el deterioro clínico ocurren dentro de los 6 a 12 meses en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, sin estas complicaciones sería favorable debido a su carácter mínimamente invasivo. El problema de la reestenosis en la estenosis de la válvula aórtica fue abordado recientemente por la solicitud de patente europea EP08750817.2 que describe un balón de catéter de valvulopatía recubierto con un agente antirestenótico. Sin embargo, el período de tiempo que un balón de valvuloplastia está dilatado debe ser lo más corto posible. El período de tiempo disponible es aún más corto que durante la angioplastia. Por lo tanto, existe la necesidad de composiciones de sistemas de elución de agentes activos que liberen el agente activo en tiempos muy cortos. El tiempo de inflado del balón para la angioplastia es de unos 30 segundos. El tiempo de inflado del globo en la valvuloplastia con balón no puede exceder de

10 a 15 segundos. Tal liberación expresa de agentes activos durante la valvuloplastia es un objetivo de la presente invención.

5 **[0007]** Por otra parte, la valvuloplastia con balón puede ser considerada como un puente a la cirugía en pacientes hemodinámicamente inestables que están en alto riesgo para la cirugía. Además, los
10 pacientes con estenosis aórtica severa sintomática que requieran cirugía mayor no cardíaca urgente pueden ser elegibles para la valvuloplastia con balón. Ocasionalmente, la valvuloplastia con balón puede considerarse como una medida paliativa en casos individuales cuando la cirugía está
15 contraindicada debido a una comorbilidad grave. Además, la angioplastia con balón desempeña un papel importante en la población pediátrica.

[0008] Hoy en día, se sabe que los agentes activos se pueden aplicar a un catéter balón de
15 angioplastia con diferentes sustancias de matriz, incluyendo sustancias tales como el ácido shelólico terpenoide. Los agentes activos se liberan durante el inflado del balón en la estenosis del vaso, con el fin de penetrar en el segmento de la pared arterial, con el fin de desarrollar sus efectos antiproliferativos y antiinflamatorios sobre las células del músculo liso y suprimir la proliferación en el lumen del vaso.

[0009] La solicitud de patente internacional WO 2004/028582 A1 da a conocer globos múltiples que
20 están revestidos, especialmente dentro de los pliegues, con una composición de un agente farmacológico y un medio de contraste. En el documento WO 2004/006976 A1 se describe un método para la aplicación por pulverización de globos de catéter. El documento WO 2008/255510 A1 describe globos PTCA con un revestimiento que comprende un agente terapéutico y un agente de contraste para
25 administración local.

[0010] Sin embargo, la presente solicitud proporciona un catéter de balón, en el que toda la superficie
25 del globo o partes de la misma están recubiertas para valvuloplastia con balón. El agente activo sólo se libera durante la valvuloplastia, lo que significa que es una aplicación de muy corto plazo, preferiblemente sólo 10 segundos. Sorprendentemente se ha encontrado que una aplicación a corto
30 plazo es adecuada para reducir la restenosis también en una válvula cardíaca. El hecho de que la aplicación a corto plazo sea adecuada para reducir la restenosis de un vaso no es transferible a una válvula ya que una válvula tiene otra estructura y es otro tipo de tejido. Además, la patología y la
35 composición de la placa que tiene sobre todo gran cantidad de calcificación puede ser diferente.

[0011] Un objetivo de la presente invención consiste en aplicar al menos un agente activo sobre un
35 balón de catéter de valvuloplastia de tal manera que se crea un revestimiento que es fácilmente separable de la superficie del globo tras el inflado del globo del catéter y será efectivamente transferido al tejido de las válvulas cardíacas de manera que se puede lograr un efecto terapéutico con respecto a
40 la reducción de la reestenosis.

[0012] Dicho objetivo se resuelve por la enseñanza técnica de las reivindicaciones independientes. Otras realizaciones ventajosas de la invención resultan de las reivindicaciones dependientes, la
40 descripción, las figuras y los ejemplos.

[0013] Sorprendentemente, se ha encontrado que un balón de catéter de valvuloplastia que comprende
45 un recubrimiento con un agente activo y una capa superior de un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol es adecuado para la resolución de dicho objetivo. Preferiblemente, la capa superior no comprende ningún agente activo.

[0014] Así, la presente invención se refiere a balones de catéter de valvuloplastia con un recubrimiento
50 que comprende al menos un agente activo y una capa superior que consiste en un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol o en otras palabras, la presente invención se refiere a balones de catéter de valvuloplastia con un revestimiento de al menos un agente activo y una capa superior que
55 consiste en un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol. Sin embargo, en otras palabras, la presente invención se refiere a globos de catéter de valvuloplastia revestidos con al menos un agente activo y una capa superior que consiste en un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol o, alternativamente, a globos de catéter de valvuloplastia recubiertos con al menos un
60 agente activo y una parte superior sobre dicha capa de agente activo que consiste en un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol. Esto significa que el globo de catéter de valvuloplastia con un recubrimiento de superficie que tiene al menos dos capas: una capa de agente activo que
65 comprende al menos un agente activo y una capa superior de un copolímero de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol.

[0015] La capa superior consiste preferiblemente en un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de
65 polietilenglicol y por lo tanto preferiblemente no contiene ninguna sustancia activa o cualquier otro ingrediente o componente del recubrimiento. La capa de agente activo o también denominada capa de agente activo puede consistir en el agente activo puro, preferiblemente paclitaxel, o puede comprender componentes adicionales tales como goma laca, polietilenglicol, D- α -tocoferol polietilenglicol succinato

estabilizada con la dispersión de polivinilpirrolidona (Polivinilpirrolidona, 2,7%) y sulfato de laurilo sódico (0,3%) o metacrilato de metilo y metacrilato de dietilaminoetilo, donde la concentración de sólidos es aproximadamente 30%.

5 **[0021]** Una forma de realización particularmente preferida de la presente invención es un balón de catéter de valvuloplastia con un recubrimiento que comprende paclitaxel y una capa superior que consiste en un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol. En una realización de la invención, el material de la capa superior también está presente en la capa de agente activo donde se mezcla con el agente activo.

10 **[0022]** También es posible aplicar uno o más aditivos, como vehículo, excipiente o segunda sustancia matriz a la superficie del globo del catéter de valvuloplastia de acuerdo con la invención. Existen, por ejemplo, sustancias orgánicas biológicamente compatibles que mejoran las propiedades de revestimiento y aumentan la captación del agente activo y especialmente del paclitaxel en el recipiente, tales como azúcar y proteínas como albúmina o resinas especialmente dammar, masilla, colofonia o goma laca. Se prefiere particularmente que al menos un aditivo sea goma laca. No obstante, se prefiere que el revestimiento del balón de catéter de valvuloplastia de acuerdo con la invención no contenga agentes de contraste, al menos la capa que contiene agente activo preferiblemente no contiene agentes de contraste. Además, el recubrimiento del balón de catéter de valvuloplastia de la presente invención no contiene plastificantes tales como citrato de acetiltributilo o citrato de acetiltriethyl y tampoco contiene ningún éster citrato. También se excluyen de la presente invención los aditivos sorbitol, ácido sórbico, sorbatos, ésteres de ácido sórbico y cualquier polisorbato. Estas sustancias no se usan dentro de la presente invención.

25 **[0023]** Por lo tanto la presente invención se refiere a un balón de catéter de valvuloplastia recubierto con un recubrimiento de al menos un agente activo y una capa superior que consiste en un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol en el que el recubrimiento comprende además goma laca. Se prefieren particularmente como una matriz para el agente activo, especialmente paclitaxel, es una combinación de al menos un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado o D- α -tocoferol polietilenglicol succinato junto con goma laca de modo que la presente invención se refiere a un balón de catéter de valvuloplastia recubierto con un recubrimiento de al menos un agente activo en una capa de D- α -tocoferol polietilenglicol succinato junto con goma laca o al menos un tensioactivo polietoxilado junto con goma laca o un emulsionante polietoxilado junto con goma laca y una capa superior que consiste en un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol. También se prefiere como una matriz para el agente activo y especialmente paclitaxel una combinación de polietilenglicol junto con goma laca de modo que la presente invención se refiere a un globo de catéter de valvuloplastia recubierto con un recubrimiento de al menos un agente activo en una capa de polietilenglicol con goma laca y una capa superior que consiste en un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol. También se prefiere como matriz para el agente activo y especialmente paclitaxel una combinación de al menos un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado junto con polietilenglicol, de modo que la presente invención se refiere a un globo de catéter de valvuloplastia recubierto con un recubrimiento de al menos un agente activo en una capa de al menos un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante de polietoxilado con polietilenglicol y una capa superior que consiste en un copolímero de injerto de glicol alcohol polivinílico-polietilenglicol. También se prefiere como una matriz para el agente activo y, especialmente, paclitaxel es una combinación de D- α -tocoferol polietilenglicol succinato con goma laca de modo que la presente invención se refiere a un balón de catéter de valvuloplastia recubierto con un recubrimiento de al menos un agente activo en una capa de D- α -tocoferol polietilenglicol succinato con goma laca y una capa superior que consiste en un copolímero de injerto de alcohol-polietilenglicol de polivinilo. Esto produce un recubrimiento que se separa fácil y rápidamente del globo del catéter de valvuloplastia y que puede transferirse eficazmente a la pared del vaso.

55 **[0024]** El globo de catéter de valvuloplastia de la invención puede comprender además opcionalmente una capa de base. Se descubrió sorprendentemente que dicha capa de base es terapéuticamente muy útil para mantener abiertos los vasos sanguíneos, reduciendo la pérdida del lumen tardío y reduciendo la restenosis. La capa de base es aparentemente útil facilitando una mejor transferencia del agente activo desde el balón del catéter de valvuloplastia a la pared del vaso. La capa de base puede utilizarse para un revestimiento con una capa de agente activo que consiste únicamente en el agente activo o que comprende el agente activo y al menos un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado. Finalmente, también el goma laca o polietilenglicol puede ser un componente de esta capa que contiene un agente activo.

65 **[0025]** Las realizaciones preferidas de la invención comprenden una capa de base hecha de alcohol de polivinilo - copolímero de injerto de polietilenglicol, D- α -tocoferol polietilenglicol succinato o goma laca. Por lo tanto una forma de realización de la presente invención se refiere a un balón de catéter de valvuloplastia revestido con al menos un agente activo y una capa superior que consiste en un copolímero de injerto de glicol alcohol polivinílico-polietilenglicol en el que el revestimiento comprende

además una capa de base sobre dicho balón de catéter de valvuloplastia que consiste de copolímero de injerto de alcohol polivinílico de polietileno y/o D- α -tocoferol polietilenglicol succinato y/o goma laca. Otra realización preferida es un globo de catéter de valvuloplastia revestido con al menos un agente activo, una matriz para el fármaco de recubrimiento de un globo de catéter de valvuloplastia de D- α -tocoferol polietilenglicol succinato, al menos un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado y una capa superior que consiste en un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol en el que el revestimiento comprende además una capa de base de goma laca o de copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol o una mezcla de estos dos compuestos. Otra realización preferida es un globo de catéter de valvuloplastia recubierto con al menos un agente activo, una matriz para el recubrimiento farmacológico de un balón de catéter de valvuloplastia de polietilenglicol opcionalmente con goma laca y una capa superior que consiste en un injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol en el que el recubrimiento comprende además una capa de base de goma laca o de copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol o una mezcla de estos dos compuestos. En una realización preferida particular de la presente invención, el balón de catéter de valvuloplastia que está completamente recubierto con la capa superior, pero está recubierto con agente activo sólo parcialmente, es decir, ciertas secciones del globo de catéter de valvuloplastia, tiene una capa de base sobre la superficie externa completa.

[0026] Una realización preferida particular de la presente invención es un balón de catéter de valvuloplastia con un recubrimiento que comprende paclitaxel y una capa superior que consiste en un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol y una capa de base sobre dicho globo del catéter de valvuloplastia que consiste en alcohol de polivinilo - polietilenglicol y/o goma laca.

Se prefiere adicionalmente un globo de catéter de valvuloplastia recubierto con paclitaxel, una matriz para el revestimiento de agente activo de un globo de catéter de valvuloplastia de D- α -tocoferol polietilenglicol succinato, al menos un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado y una capa superior que consiste en un alcohol de polivinilo - copolímero de injerto de polietilenglicol, en el que el revestimiento comprende además una capa de base de goma laca o de alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol o una mezcla de estos dos compuestos. Otra realización preferida es un globo de catéter de valvuloplastia recubierto con paclitaxel, una matriz para el recubrimiento de paclitaxel del balón de catéter de valvuloplastia de aceite de ricino polietoxilado y una capa superior constituida por un copolímero de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol en el que el recubrimiento comprende además una capa de base de goma laca o de alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol o una mezcla de estos dos compuestos. Una realización adicional es un globo de catéter de valvuloplastia recubierto con paclitaxel una matriz para el recubrimiento de paclitaxel de un balón de catéter de valvuloplastia de polietilenglicol opcionalmente con goma laca y una capa superior que consiste en un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol en el que el revestimiento comprende además una base capa de goma laca o de alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol o una mezcla de estos dos compuestos. Otra realización preferida es un globo de catéter de valvuloplastia recubierto con paclitaxel, una matriz para el recubrimiento de paclitaxel del globo del catéter de valvuloplastia de D- α -tocoferol polietilenglicol succinato y una capa superior que consiste en un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol en el que el revestimiento comprende además una capa de base de goma laca o de copolímero de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol o una mezcla de estos dos compuestos.

[0027] Por lo tanto, todas las realizaciones de la presente invención comprenden una capa superior que está en la parte superior de la capa que consiste en o que comprende el agente activo que es preferiblemente paclitaxel. Esta capa superior preferentemente cubre completamente la capa inferior del agente activo o que contiene el agente activo. La capa superior consiste en un copolímero de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol y preferiblemente no contiene ningún agente activo y tampoco ningún tensioactivo polietoxilado o emulsionante polietoxilado ni tampoco goma laca. Este tipo especial de capa superior parece ser importante para asegurar el recubrimiento en el balón de catéter de valvuloplastia y para prevenir el lavado y la liberación del agente activo, especialmente paclitaxel, durante la inserción de la región del vaso estenótico, pero también para asegurar y soportar la transferencia del agente activo hacia y dentro del recipiente durante la dilatación. Por consiguiente, la capa superior de copolímero de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol parece ser una parte esencial de la presente invención.

[0028] Por otra parte por debajo de la capa superior una capa de agente activo puro puede estar presente o una capa que comprende el agente activo junto con goma laca o con un tensioactivo polietoxilado que está polietoxilado preferiblemente aceite de ricino o con polietilenglicol o con D- α -tocoferol polietilenglicol succinato o junto con goma laca y un agente tensioactivo poli-etoxilado o con polietilenglicol y goma laca o con polietilenglicol y un tensioactivo polietoxilado o con D- α -tocoferol polietilenglicol de succinato y goma laca o D- α -tocoferol polietilenglicol succinato y un tensioactivo polietoxilado.

[0029] Por otra parte por debajo de este recubrimiento superior o capa que consiste en el agente activo

o que consiste en el agente activo junto con goma laca, junto con polietilenglicol, junto con D- α -tocoferol polietilenglicol succinato o junto con el tensioactivo polietoxilado o junto con goma laca y el tensioactivo polietoxilado o junto con goma laca y D- α -tocoferol polietilenglicol succinato, una tercera capa pueden estar presentes opcionalmente. Esta tercera capa puede ser una capa de base que consiste en D- α -tocoferol polietilenglicol succinato o de un tensioactivo polietoxilado o de goma laca o de un tensioactivo polietoxilado y goma laca. En el caso de que se utilice un tensioactivo polietoxilado en o como capa de base y también junto con el agente activo en la capa de agente activo, se utiliza preferentemente el mismo tensioactivo polietoxilado que es preferiblemente aceite de ricino polietoxilado.

[0030] Por consiguiente, los siguientes revestimientos son de acuerdo con la presente invención:

I) Superficie de globo recubierta con paclitaxel y copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

II) Superficie de globo recubierta con paclitaxel junto con goma laca y copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

III) Superficie de globo recubierta con paclitaxel junto con aceite de ricino polietoxilado y copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

IV) Superficie de globo recubierta con paclitaxel junto con polietilenglicol y copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

V) Superficie de globo recubierta con paclitaxel junto con D- α -tocoferol polietilenglicol succinato y con alcohol polivinilo - copolímeros de injerto de polietilenglicol como capa superior.

VI) Superficie de globo recubierta con paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado y con alcohol de polivinilo - copolímeros de injerto de polietilenglicol como capa superior.

VII) Superficie de globo recubierta con paclitaxel junto con goma laca, así como D- α -tocoferol polietilenglicol succinato y con alcohol polivinílico - copolímeros de injerto de polietilenglicol como capa superior.

VIII) Superficie de globo recubierta con paclitaxel junto con un tensioactivo polietoxilado así como D- α -tocoferol polietilenglicol succinato y con alcohol de polivinilo - copolímeros de injerto de polietilenglicol como la capa superior.

IX) Superficie de globo recubierta con paclitaxel junto con goma laca, así como polietilenglicol y con alcohol de polivinilo - copolímeros de injerto de polietilenglicol como capa superior.

X) Superficie de globo revestida con goma laca como capa de base, luego con paclitaxel como capa intermedia y con copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

XI) Superficie de globo revestida con goma laca como capa de base, luego con paclitaxel junto con goma laca como capa intermedia y con copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

XII) Superficie de globo revestida con goma laca como capa de base, luego con paclitaxel junto con aceite de ricino polietoxilado como capa intermedia y con copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

XIII) Superficie de globo revestida con goma laca como capa de base, luego con paclitaxel junto con polietilenglicol como capa intermedia y con copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

XIV) Superficie de globo recubierta con goma laca como capa de base, luego con paclitaxel junto con D- α -tocoferol polietilenglicol succinato como capa media y con alcohol de polivinilo - copolímeros de injerto de polietilenglicol como capa superior.

XV) Superficie de globo recubierta con goma laca como capa de base, luego con paclitaxel junto con goma laca también como D- α -tocoferol polietilenglicol succinato como capa media y con alcohol polivinílico - copolímeros de injerto de polietilenglicol como capa superior.

XVI) Superficie de globo recubierta con goma laca como capa de base, luego con paclitaxel junto con D- α -tocoferol polietilenglicol succinato así como el aceite de ricino polietoxilado como capa media y con alcohol de polivinilo - copolímeros de injerto de polietilenglicol como capa superior.

XVII) Superficie de globo revestida con goma laca como capa de base, luego con paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado como capa intermedia y con copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

XVIII) Superficie de globo revestida con goma laca como capa de base, luego con paclitaxel junto con goma laca, así como polietilenglicol como capa intermedia y con copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

XIX) Superficie de globo recubierta con aceite de ricino polietoxilado como capa de base, luego con paclitaxel como capa intermedia y con copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

XX) Superficie de globo recubierta con aceite de ricino polietoxilado como capa de base, luego con paclitaxel junto con goma laca como capa intermedia y con copolímeros de alcohol de polivinilo - polietilenglicol como capa superior.

XXI) Superficie de globo recubierta con aceite de ricino polietoxilado como capa de base, luego con paclitaxel junto con aceite de ricino polietoxilado como capa intermedia y con copolímeros de injerto

de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

XXII) Superficie de globo revestida con aceite de ricino polietoxilado como capa de base, luego con paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado como capa intermedia y con copolímeros de polivinilo alcohol - polietilenglicol como capa superior.

5 XXIII) Superficie de globo revestida con goma laca y aceite de ricino polietoxilado como capa de base, luego con paclitaxel como capa intermedia y con copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

10 XXIV) Superficie de globo revestida con goma laca y aceite de ricino polietoxilado como capa de base, luego con paclitaxel junto con goma laca como capa intermedia y con copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

XXV) Superficie de globo revestida con goma laca y aceite de ricino polietoxilado como capa de base, luego con paclitaxel junto con aceite de ricino polietoxilado como capa intermedia y con copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

15 XXVI) Superficie de globo revestida con goma laca y aceite de ricino polietoxilado como capa de base, luego con paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado como capa intermedia y con copolímeros de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol como capa superior.

XXVII) Superficie de globo recubierta con goma laca y aceite de ricino polietoxilado como capa de base, luego con paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de polietilenglicol como capa media y con alcohol de polivinilo - copolímeros de injerto de polietilenglicol como capa superior.

20

[0031] O en otras palabras:

I) Paclitaxel de primera capa y alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

25 II) Paclitaxel de primera capa junto con goma laca y alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

III) Paclitaxel de primera capa junto con el aceite de ricino polietoxilado y el alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

30 IV) Paclitaxel de primera capa junto con polietilenglicol y alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

V) Paclitaxel de primera capa junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado y el alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

35 VI) Paclitaxel de primera capa junto con goma laca, así como polietilenglicol y alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

VII) Paclitaxel de primera capa junto con D- α -tocoferol polietilenglicol succinato y alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

VIII) Paclitaxel de primera capa junto con goma laca, así como D- α -tocoferol polietilenglicol succinato y alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

40 IX) Paclitaxel de primera capa junto con el aceite de ricino polietoxilado, así como D- α -tocoferol polietilenglicol succinato y alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

X) Goma laca de capa de base, paclitaxel de capa media, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

45 XI) Goma laca de capa de base, paclitaxel de capa intermedia junto con goma laca, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

XII) Goma laca de capa de base, paclitaxel de capa intermedia junto con D- α -tocoferol polietilenglicol succinato, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

50 XIII) Goma laca de capa de base, paclitaxel de capa intermedia junto con el aceite de ricino polietoxilado, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

XIV) Goma laca de capa de base, paclitaxel de capa intermedia junto con polietilenglicol, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

55 XV) Goma laca de capa de base, paclitaxel de capa intermedia junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

XVI) Goma laca de capa de base, paclitaxel de capa intermedia junto con goma laca, así como D- α -tocoferol polietilenglicol succinato, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

60 XVII) Goma laca de capa de base, paclitaxel de capa intermedia junto con D- α -tocoferol polietilenglicol succinato, así como aceite de ricino polietoxilado, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

XVIII) Aceite de ricino polietoxilado de capa de base, paclitaxel de capa media, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

65 XIX) Aceite de ricino polietoxilado de capa de base, paclitaxel de capa intermedia junto con goma laca, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

XX) Aceite de ricino polietoxilado de capa de base, paclitaxel de capa intermedia junto con polietilenglicol, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

XXI) Aceite de ricino polietoxilado de capa de base, paclitaxel de capa intermedia junto con el aceite de ricino polietoxilado, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.
 XXII) Aceite de ricino polietoxilado de capa de base, paclitaxel de capa intermedia junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

XXIII) Goma laca de capa de base y aceite de ricino polietoxilado, paclitaxel de capa media, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

XXIV) Goma laca de capa de base y aceite de ricino polietoxilado, paclitaxel de capa intermedia junto con goma laca, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

XXV) Goma laca de capa de base y aceite de ricino polietoxilado, paclitaxel de capa intermedia junto con polietilenglicol, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

XXVI) Goma laca de capa de base y aceite de ricino polietoxilado, paclitaxel de capa intermedia junto con el aceite de ricino polietoxilado, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

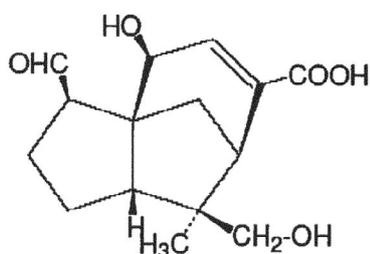
XXVII) Goma laca de capa de base y aceite de ricino polietoxilado, paclitaxel de capa intermedia junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

XXVIII) Goma laca de capa de base y aceite de ricino polietoxilado, paclitaxel de capa intermedia junto con goma laca, así como polietilenglicol, alcohol polivinílico de capa superior - copolímero de injerto de polietilenglicol.

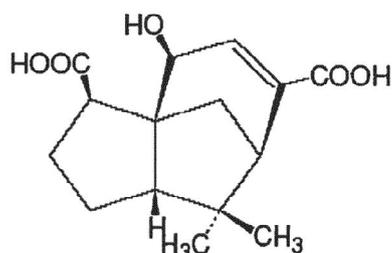
[0032] La goma laca es una resina natural producida a partir de la secreción glandular de un número de especies de insectos productores de laca. Insectos de laca pertenecen al orden de los hemípteros, superfamilia Coccoidea como Metatarchardia, Laccifer, Tachordiella, y otros, sin embargo, los miembros de dos familias - Lacciferidae y Tachardinidae son más prominentes en la secreción de laca. La que es comercialmente cultivada es Kerria lacca, que también se conoce por sinónimos tales como Laccifer lacca Ker, Tachardia lacca, y Carteria lacca. Kerria lacca es un insecto de la escala de la India, que infesta ramas de numerosos árboles de las Indias Orientales, como Butea frondosa Rosch, Acacia arabica Willd y Ficus religiosa Linn. La goma laca es la resina natural utilizada solamente comercialmente de origen animal y es bastante diferente de todas las otras resinas naturales. Más recientemente, al haber una nueva conciencia acerca de los ambientes y la toxicidad de la materia prima química, resina de goma laca o goma laca modificada están ganando importancia debido a sus características interesantes y únicas. Ramas rotas se venden como laca de palo y, después de puesta a tierra y el lavado con agua para eliminar la madera y pigmentos rojos (colorante de laca), se obtiene semilla de laca. Purificación de semilla de laca da el producto más homogéneo conocido como goma laca. Su uso en Europa comenzó hacia el final del 16° siglo, principalmente como barniz (más conocido como "pulido francés") para los objetos de madera, instrumentos musicales y el dorado, como una protección para los discos de vinilo y pinturas murales, como material aislante para radios anteriores y otras herramientas eléctricas y como adhesivo en la restauración de cerámica.

[0033] Goma laca como materia prima se compone de 70-80% resina, 4-8% de colorante, 6-7% de cera acabada de brillo duro y alto, 3% de agua, hasta un 9% impurezas vegetales y animales y sustancias aromáticas. Resina de goma laca es una mezcla complicada de alcoholes alifáticos (60%) y ácidos sesquiterpenoides (32%) y sus ésteres. Ácidos sesquiterpenoides son ácidos jaláricos y laccijaláricos (estructura I y II) y ácidos alifáticos son ácido aleurítico (III) y butílico.

[0034] Una posibilidad para la descripción química de la molécula de resina es un modelo de estructura en la que en cada caso 4 moléculas de ácido jaláricos o laccijaláricos y ácido aleurítico están conectados por enlaces de éster alternativamente.



ácido jalárico (I)



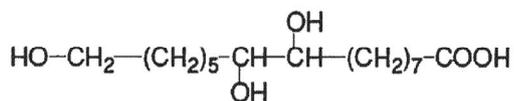
ácido laccijalárico (II)

[0035] Su composición química es casi constante, aunque la cantidad de algunos componentes cambia

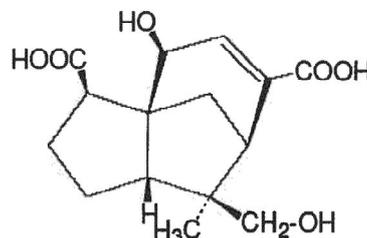
dependiendo de la naturaleza de los árboles hospedantes en los cuales crecen los insectos. Por desproporción de tipo Cannizzaro bajo hidrólisis alcalina se sintetiza a partir de ácidos de estos ácidos shelólicos (IV) y compuestos desviados. Goma laca purificada consiste en dos componentes principales. Estos componentes son el ácido 9,10,16-trihidroxipalmitico (ácido aleurítico) CAS [53-387-9] y ácido shelólico (IV).

5

10



ácido aleurítico (III)



ácido shelólico (IV)

15

20

[0036] Una modificación con otras resinas naturales o sintéticas o co-polimerización con diversos monómeros es posible para entrecruzar goma laca, resinas de goma laca modificadas y copolímeros de goma laca con urea, melamina, formaldehído, isocianuros, otros procesos químicos como la polimerización, hidroxilación, extrication, etc. son posibles.

25

[0037] Las siguientes son las calidades comerciales de goma laca:

- Laca de semilla - goma laca descerada
- Goma laca hecha a mano - goma laca descerada blanqueada
- Goma laca hecha por máquina - ácido aleurítico

30

[0038] Las principales propiedades de la goma laca son:

- Goma laca es una resina natural dura
- Goma laca tiene una buena resistencia contra disolvente
- Goma laca a base de hidrocarburos
- Goma laca es no tóxica
- Goma laca es termoplástica
- Goma laca es fisiológicamente inocua
- Goma laca es aprobada para diversas aplicaciones en la industria alimentaria.
- Goma laca no es resistente a los UV
- Goma laca es soluble en alcohol inferior
- Goma laca tiene excelentes propiedades dieléctricas, alta rigidez dieléctrica, baja constante dieléctrica, buena resistencia de seguimiento, etc.
- Goma laca tiene un bajo punto de fusión (65-85°C).
- Goma laca es soluble en agua en soluciones alcalinas de agua
- Revestimientos no cambian sus propiedades eléctricas bajo radiación UV.
- Goma laca tiene excelentes propiedades formadoras de película.
- Goma laca tiene baja conductividad térmica y un bajo coeficiente de expansión forma películas de alto brillo lisas y superficies.

50

Recubrimiento de goma laca tiene una excelente adhesión a muchos revestimientos y puede ser pulido.

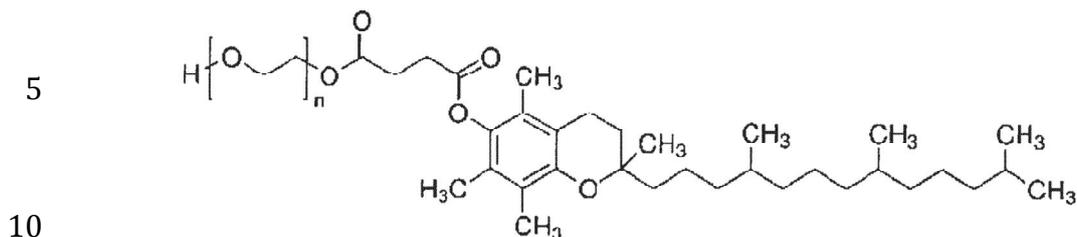
55

[0039] Una posibilidad para la descripción química de la molécula de resina es un modelo de estructura en la que en cada caso 4 moléculas de ácido jalárico o laccijalárico y ácido aleurítico están conectadas por enlaces de éster alternativamente.

60

[0040] D- α -tocoferol polietilenglicol succinato se prepara mediante la esterificación de polietilenglicol 1000 al grupo ácido de D-alfa tocoferilo cristalino succinato ácido. Sinónimos comunes son TPGS, la vitamina E succinato de polietilenglicol y Vitamina E-TPGS. El Número CAS es 9002-96-4. D- α -tocoferol polietilenglicol succinato es soluble en agua. D-alfa tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato es un anfifilo sintético, por lo tanto, puede actuar como un agente tensioactivo y es un instrumento potente en la creación de compuestos lipófilos y poco solubles y mejora en gran medida la absorción, la biodisponibilidad y la eficacia de ingredientes farmacéuticos.

[0041] Su estructura química es la siguiente:



15 **[0042]** El término "valvuloplastia" tal como se utiliza aquí se refiere a la ampliación de una válvula estenótica usando un catéter de balón también llamado valvuloplastia. Se prefiere valvuloplastia aórtica en la reparación de una válvula aórtica estenótica y valvuloplastia mitral en la corrección de un estenosis de la válvula mitral sin complicaciones. El agente activo en el balón del catéter de valvuloplastia se suministra desde la superficie externa del globo a los tejidos de las válvulas durante el inflado del balón en la realización de la valvuloplastia.

20 **[0043]** El término "capa de base" tal como se utiliza aquí se refiere a una capa de recubrimiento de un globo de catéter de valvuloplastia que se encuentra inmediatamente en la superficie del globo del catéter de valvuloplastia. Esta capa es una primera capa que se superpone directamente al material del globo del catéter de valvuloplastia como una capa de imprimación que aumenta principalmente la adherencia del agente activo que contiene la capa. El término "capa superior" o "capa de acabado" como se usa en el presente documento se refiere a una capa del revestimiento de globo libre de un agente activo que se superpone a la capa de agente que contiene activo.

25 **[0044]** El término "sin revestir" tal como se utiliza aquí se refiere a un globo de catéter de valvuloplastia con una superficie lisa o estructurada o rugosa sin ningún recubrimiento de agente activo, es decir la superficie del balón no comprende un agente farmacéuticamente activo y especialmente agente no antiproliferativo, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorio, anti-reestenosis, o anti-trombótico y sin la capa que contiene un agente antiproliferativo, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorio, anti-reestenosis, y/o anti-trombótico.

30 **[0045]** La presente invención se refiere a un balón de catéter de valvuloplastia revestido con al menos un agente activo y una capa superior sobre dicha capa de agente activo o capa que consiste en un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol. Los materiales utilizados para el globo del catéter de valvuloplastia son tales materiales que se utilizan comúnmente, en el que los polímeros siguientes son particularmente preferidos: poliamidas, copolímeros de bloques de poliamida, poliéter y de poliéster, poliuretanos, poliésteres y poliolefinas.

35 **[0046]** El globo del catéter de valvuloplastia de la invención es dilatante o extensible y es lo más preferiblemente un globo de catéter de valvuloplastia aórtica. Tales catéteres o globos de catéter que tienen un revestimiento de acuerdo con la invención se usan preferiblemente para el tratamiento de estenosis de la válvula de corazón como la estenosis mitral o la estenosis aórtica y para la profilaxis de reestenosis en estenosis de la válvula aórtica o mitral.

40 **[0047]** Globos de valvuloplastia aórtica se introdujeron en la segunda mitad de los años 70. Por lo tanto, hoy en día hay muchos fabricantes que distribuyen balones de catéter de valvuloplastia que tienen formas diferentes. En lo que respecta a la presente invención todos los globos de valvuloplastia comunes se pueden usar para el recubrimiento.

45 **[0048]** Más preferiblemente, el globo del catéter de valvuloplastia sólo está recubierta en su parte media que entra en contacto con la válvula del corazón. El término "segmento medio" se refiere a la parte de la superficie del globo del catéter que entra en contacto o que puede entrar en contacto con el tejido o una válvula de corazón. Por lo tanto una forma de realización preferida de la presente invención se refiere a balones de catéter de valvuloplastia que están parcialmente recubiertas con el revestimiento de la invención o la capa del revestimiento de la invención que contiene el agente activo está parcialmente recubierto.

50 **[0049]** El segmento medio puede ser la sección central de un globo especialmente para valvuloplastia mitral que se infla después de que el segmento distal y proximal. El segmento medio también puede ser cada estructura del globo de valvuloplastia formado para tener una mayor superficie de contacto o adaptada para la válvula. Otra posibilidad es la cintura de un balón que tiene una forma de reloj de arena o un pliegue o ala del globo que rodea a las válvulas.

55 **[0050]** Este recubrimiento parcialmente ahorra costes y material de revestimiento y reduce la exposición del paciente con agente farmacéuticamente activo adicional que está presente en partes del

globo del catéter que no entra en contacto con las válvulas de tejido o del corazón. Por lo tanto una forma de realización preferida de la presente invención se refiere a globos de catéter de valvuloplastia que están parcialmente recubiertos con el agente activo. Tales globos se proporcionan con pliegues o alas que forman cavidades principalmente cerradas si el balón está en su estado desinflado o comprimido. Después de la expansión por inflado del globo los pliegues o alas se doblan hacia el exterior y son capaces de liberación inmediata de las sustancias contenidas dentro de los pliegues o de prensado de dichas sustancias contra las válvulas, respectivamente, al entrar en contacto con las válvulas.

5
10
15
20
[0051] Tales globos son ventajosos ya que las sustancias encerradas en los pliegues o respectivamente cerrados por paclitaxel en los pliegues están protegidos de desconectarse demasiado pronto durante la inserción del catéter. La superficie del globo del catéter de valvuloplastia puede ser de textura, lisa, áspera, dura, provista de cavidades o provista de canales abiertos hacia el exterior del globo. En el caso, se desea una superficie con textura del globo del catéter de valvuloplastia la superficie del globo del catéter de valvuloplastia puede ser de textura mecánica, química, electrónica y/o por medio de radiación para permitir una adhesión mejorada del agente activo y para ayudar a la precipitación o cristalización del agente activo. Es de importancia para evitar todo daño a los globos de catéter de valvuloplastia con balón, mientras que la superficie es de textura y para asegurar que su capacidad de expandirse no se vea afectada de manera desventajosa. Por lo tanto, los métodos para micro texturizado de la superficie del balón de valvuloplastia no deben conducir a la formación de agujeros, microporos o fisuras en el material del globo. Idealmente, sólo la superficie exterior del globo, es decir, a una profundidad máxima de 1 µm, es de textura.

25
30
[0052] El globo del catéter de valvuloplastia de la invención puede utilizarse dentro de un catéter de puntuación, también llamado un catéter de corte o de cuchilla. Un catéter de puntuación comprende un cuerpo de catéter que tiene un extremo proximal y un extremo distal, un balón de catéter de valvuloplastia cerca del extremo distal del cuerpo del catéter, y una estructura de puntuación en su mayoría no axial, llevada sobre el globo. La estructura de puntuación será capaz de marcar o cortar material estenótico a lo largo de líneas. Por ejemplo, las líneas de puntuación pueden ser helicoidales, de serpentina, de zig-zag, o pueden combinar algunos componentes axiales junto con componentes no axiales. Tal catéter de puntuación o catéter de corte tiene al menos una estructura, como rebajes, redes metálicas o pequeñas cuchillas montadas sobre el globo para la generación de micro-grietas en la placa, es decir, depósitos calcificados, durante la expansión.

35
40
45
[0053] Una realización de la invención es un globo de catéter de valvuloplastia revestido con al menos un agente activo y una capa superior que consiste en un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol. Las realizaciones preferidas de la invención tienen un revestimiento que comprende al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado. Al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado se pueden aplicar al globo de catéter de valvuloplastia o bien antes de aplicar el agente activo o el al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos se aplica emulsionante polietoxilado junto con el agente activo, lo que significa que una solución de revestimiento comprende el agente activo y al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado. Por lo tanto una realización de la invención es un globo de catéter de valvuloplastia revestido con al menos un agente activo en una matriz que comprende al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado. El término matriz se utiliza en esta solicitud para un compuesto en el que el agente activo se incorpora.

50
55
[0054] Otras realizaciones de la invención tienen un revestimiento que comprende D-α-tocoferol polietilenglicol succinato. D-α-tocoferol polietilenglicol succinato se puede aplicar al globo de catéter de valvuloplastia o bien antes de aplicar el agente activo o D-α-tocoferol polietilenglicol succinato se aplica con el agente activo, lo que significa que una solución de recubrimiento que comprende el agente activo y D-α-tocoferol polietilenglicol succinato. Por lo tanto una forma de realización de la invención es un globo de catéter de valvuloplastia recubierto con al menos un agente activo en una matriz que comprende D-α-tocoferol polietilenglicol succinato.

60
65
[0055] El término "emulsionante", como se usa en el presente documento es una sustancia que estabiliza una emulsión mediante el aumento de su estabilidad cinética. Una emulsión es una mezcla de dos o más líquidos que son normalmente inmiscibles. Con otras palabras, emulsionantes son excipientes o aditivos, que sirven para mezclar dos líquidos que no se pueden mezclar entre sí en una llamada emulsión y para estabilizar ésta. Similares a emulsionantes son los llamados "tensioactivos". El término tal como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que reducen la tensión superficial de un líquido, la tensión interfacial entre dos líquidos, o la entre un líquido y un sólido. Los tensioactivos pueden actuar como detergentes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes espumantes, y agentes dispersantes. Los emulsionantes y surfactantes, respectivamente, son generalmente compuestos orgánicos que son anfífilos, es decir, que contienen tanto grupos hidrófobos como grupos hidrófilos. Por consiguiente, una molécula anfífilica contiene tanto un componente insoluble en agua como un componente soluble en agua. Los emulsionantes y agentes tensioactivos como se usa aquí se

clasifican de acuerdo a la composición de su parte hidrófila. Los emulsionantes y tensioactivos, respectivamente, adecuados para la presente invención son los hidrocarburos aromáticos, alcanos, alquenos, cicloalcanos, hidrocarburos a base de alquino, tensioactivos fluorados tales como el ácido perfluorooctanosulfónico, ácido perfluorooctanoico, ácido perfluorononanoico y siloxano que se polietoxila. La etoxilación es un proceso químico en el que se añade óxido de etileno a alcoholes y fenoles para generar tensioactivos y emulsionantes. En consecuencia polietoxilación es un proceso químico en el que más de un grupo de alcohol o fenol respectivo están etoxilados. D- α -tocoferol polietilenglicol succinato y compuestos polietoxilados son emulsionantes y tensioactivos preferidos, respectivamente, en la presente invención; más preferidos son tensioactivos polietoxilados o emulsionantes seleccionados del grupo polietoxilado consistentes en, o que comprenden: alcoholes polietoxilados, aceites polietoxilados, aceite de ricino polietoxilado, glicerol polietoxilado, ésteres de ácidos grasos polietoxilados, fenoles polietoxilados, aminas polietoxiladas y alcoholes grasos polietoxilados. Entre estos tensioactivos o aceites de ricino emulsionantes polietoxilados son más preferidos. Más preferidos son los compuestos que son producidos por reacción de alcoholes grasos superiores saturados con óxido de etileno, y son particularmente preferidos los compuestos que están hechos por reaccionar aceite de ricino con óxido de etileno en una ración de 1:35, lo que significa que se prepara haciendo reaccionar 35 moles de óxido de etileno con cada mol de aceite de ricino. De este modo los grupos hidroxilo del triglicérido de aceite de ricino se han etoxilado con óxido de etileno a partir de ésteres de polietilenglicol. Esto es seguido por un proceso de purificación con respecto a contenido de agua, los iones de potasio y ácidos grasos libres, particularmente ricinoleico, oleico y palmítico. El compuesto recibido es una pasta de color amarillento o líquido turbio. Con el calentamiento, los últimos componentes sólidos se funden a 26°C para dar un líquido oleoso transparente con un olor débil pero característico. El valor (balance hidrófilo-lipófilo) de HLB se sitúa entre 12 y 14. La concentración micelar crítica (CMC) se encuentra en aprox. 0,02%. Dicho aceite de ricino polietoxilado preferido también se nombra ricinoleato de macroglicol Ph.Eur., polioxil-35-aceite de ricino USP/NF y se distribuye bajo la marca comercial Cremophor® ELP por BASF.

[0056] Otros componentes para mejorar las propiedades emulsionantes de los dos últimos componentes pueden ser ésteres de polietilenglicol de ácido ricinoleico, polietilenglicoles y ésteres de polietilenglicol de glicerol.

[0057] Alcoholes grasos polietoxilados y aceite de ricino polietoxilado se disuelven en agua y alcohol para formar o bien un coloide o una solución transparente. Los compuestos son solubles en aceites y grasas vegetales y minerales. Los emulsionantes calientes pueden mezclarse con grasas y aceites minerales, vegetales y sintéticos, así como con alcoholes grasos, ácidos grasos, mono- y di-estearatos, y glicoles de polietileno. En solución acuosa, estos compuestos son en gran medida resistentes a ácidos, bases y sales. La presencia de estos electrolitos no altera la eficacia del producto como agente emulsionante. El aceite de ricino polietoxilado particularmente preferido se disuelve en una amplia gama de otros disolventes orgánicos, tales como etanol, n-propanol, isopropanol, acetato de etilo, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno, tolueno y xileno.

[0058] Una realización de la invención es un globo de catéter de valvuloplastia revestido con al menos un agente activo y una capa superior que consiste en un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol. Las realizaciones preferidas de la invención tienen un revestimiento que comprende además polietilenglicol. De acuerdo con la invención el polietilenglicol se puede aplicar a la superficie del globo como una sustancia matriz para al menos un agente activo. El polietilenglicol puede usarse solo o junto con goma laca o junto con el al menos un tensioactivo polietoxilado.

[0059] El agente antiproliferativo, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorio, anti-reestenosis y/o antitrombótico se utilizan como agentes activos. Los agentes activos se utilizan individualmente o de modo combinado teniendo igual o diferente concentración. Estos agentes activos se pueden aplicar a la superficie del globo del catéter de valvuloplastia para formar una capa de agente activo puro, sin cualquier matriz pero estando al menos cubierta por la capa superior de la invención. También es posible, que se aplique el agente activo que se ha disuelto, emulsionado, suspendido o dispersado en el al menos un tensioactivo polietoxilado o emulsionante y/o goma laca y/o polietilenglicol polietoxilado. Tal inclusión de los agentes activos garantiza que tenga lugar una liberación a corto plazo y controlada de los agentes activos de la matriz por la dilatación de balón durante la valvuloplastia. Además, existe la posibilidad, de que el agente activo o la combinación de agentes activos se aplica a la superficie después del revestimiento del globo del catéter de valvuloplastia con el al menos un tensioactivo polietoxilado o emulsionante y/o goma laca y/o polietilenglicol polietoxilados y se empapa en esta capa en la superficie del globo del catéter de valvuloplastia.

[0060] Se prefiere un balón de catéter de valvuloplastia recubierto, en el que el agente activo es un agente antiproliferante, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorios, anti-reestenosis y/o antitrombótico. Además, se prefiere si el agente activo se selecciona del grupo que consiste de o que comprende:

abciximab, acemetacina, acetilvismion B, aclarrubicina, ademetionina, adriamicina, escina, afromosona, acagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anaquinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos antitrombóticos, apocimarina, argatroban, aristolactam-All, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, combrestatina, ácidos boswélicos, bruceanol A, B y C, briofilina A, busulfán, antitrombina, bivalirudina, cadherinas, camptotecina, capecitabina, ácido o-carbamoil-fenoxiacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidores de CETP, clorambucilo, fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, coumadina, péptido natriurético de tipo C (CNP), cudraiso flavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dapsona, daunorrubicina, diclofenac, 1,11-dimetoxicantina-6-ona, docetaxel, doxorubicina, daunamicina, epirubicina, eritromicina, estramustina, etopósido, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fludarabina fosfato-5'-dihidrógeno, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, ghalakinosida, ginkgol, ácido ginkgólico, glicósido 1a, fosfamida 4-hidroxiociclico, idarubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midacamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatino, irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargasa, exemestano, letrozol, formestano, micofenolato mofetilo, β -lapachona, podofilotoxina, hidrazida del ácido 2-etilopodofílico, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferón α -2b, lenograstim (r-HuG-CSF), macrogol, selectina (antagonista citoquina), inhibidores de citoquinina, inhibidor de COX-2, angiopeptina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas bFGF, probucol, prostaglandinas, 1-hidroxi-11-metoxi-cantina-6-ona, escopoletina, donadores de NO, tetranitrato de pentaeritrilo y sydnoimines, tamoxifen, estaurosporina, β -estradiol, α -estradiol, estriol, estrona, estradiol de etinilo, medroxioprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurin y otros terpenoides utilizados en la terapia del cáncer, verapamilo, inhibidores de tirosina quinasa (tirfostinas), paclitaxel, 6- α -hidroxi-paclitaxel, taxoteres, mofebutazona, lonazolaco, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxiclороquina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol, β -sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemid, citochalasin-AE, indanocina, nocodazol, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronactina, azelastina, estimulador de ciclasa de guanidilo, inhibidor de tejido de proteinasa de metal-1 y -2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores de virus, fragmentos de ADN y de ARN, inhibidor del activador del plasminógeno 1, inhibidor del activador del plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de los antibióticos, cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina, penicilinas, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina, hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores, dipiramidol, trapidilo, nitroprusidas, antagonistas de PDGF, triazolopirimidina, seramina, inhibidores de la ECA, captoprilo, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapirost, interferón α , β y γ , antagonistas de la histamina, bloqueadores de la serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol, esteroides obtenidos natural y sintéticamente tales como briofilina A, inotodiol, maquirosida A, ghalakinosida, mansonina, streblosida, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroides (AINE), fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, agentes de ntiviral, aciclovir, zidovudina ganciclovir, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoarios, cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales, hipocoesulina, barringtogenol-C21-angelato, 14-dehidroagrostistachina, agrosquerina, agrostistachina, 17-hidroxiagrostistachina, ovatodioides, ácido 4,7-oxicicloanisomérico bacarinoideos B1, B2, B3 y B7, tubeimosida, bruceantinosida C, yadanziosidas N y P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, iso-iridogermanal, maytenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longicaurina B, esculponeatina C, camebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidrogenasa 6-alfa-senecioiloxichaparina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina, hidroxianopterina, protoanemonina, cloruro de queliburina, sinococulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12- β -hidroxipregnadieno-3,20-diona, helenalina, indicina, N-óxido de indicina, iocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicidina A y B, lareatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, marchantina A, maitansina, licoricidina, margetina, pancratistatina, lirioidenina, oxoushinsunina, periplocosida A, deoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo Manwu, metilsorbifolina, cromonas de Spathelia, estizofilina, dihidriusambaraensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, lirioidenina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, sirolimus (rapamicina), biolimus A9, pimecrolimus, everolimus, miolimus, novolimus, ridaforolimus, temsirolimus, zotarolimus, tacrolimus, fasudilo, eptilonas, somatostatina, roxitromicina,

troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, tenipósido, vinorelbina, trofosfamida, treosulfan, temozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina.

5 **[0061]** En una realización preferida de la invención, un segundo agente activo se puede añadir al agente activo que contiene la capa, en el que el segundo agente activo se selecciona de entre el mismo grupo de compuestos enumerados en el párrafo anterior.

10 **[0062]** Los disolventes preferidos para los agentes activos son disolventes volátiles fácilmente extraíbles tales como acetona, acetato de etilo, etanol, metanol, DMSO (sulfóxido de dimetilo), THF (tetrahidrofurano), cloroformo, cloruro de metileno.

15 **[0063]** Más preferido es que el agente activo de la presente invención se selecciona del grupo que comprende o que consiste en: paclitaxel, taxanos, docetaxel, rapamicina, sirolimus (rapamicina), rapamicina, biolimus A9, pimecrolimus, everolimus, miolimus, novolimus, ridaforolimus, temsirolimus, zotarolimus, tacrolimus, fasudilo y eptilonas.

20 **[0064]** El agente activo especialmente preferido en la presente invención es paclitaxel. Paclitaxel está disponible comercialmente de varios proveedores. Paclitaxel se conoce bajo el nombre de marca comercial de Taxol® y también se designa con diversos nombres sinónimos como: BMS 181339-01, BMS-181339, BMS-181339-01, Capzol, DRG-0190, DTS-301, Ebetaxel, Genaxol, Genexol, Genexol-PM, HSDB 6839, Intaxel, KBio2_002509, KBio2_005077, KBio2_007645, KBio3_002987, KBioGR_002509, KBioSS_002517, LipoPac, MBT 0206, MPI-5018, Nanotaxel, NC160-000601, Nova-25 12005, NSC 125973, NSC125973, NSC125973, Onxol, Pacligel, Paxceed, Paxene, Paxoral, Plaxicel, QW 8184, SDP-013, TA1, Tax-11-en-9-on, TaxAlbin, Taxol A, Xorane o Yewtaxan.

[0065] Su estructura química es la siguiente:

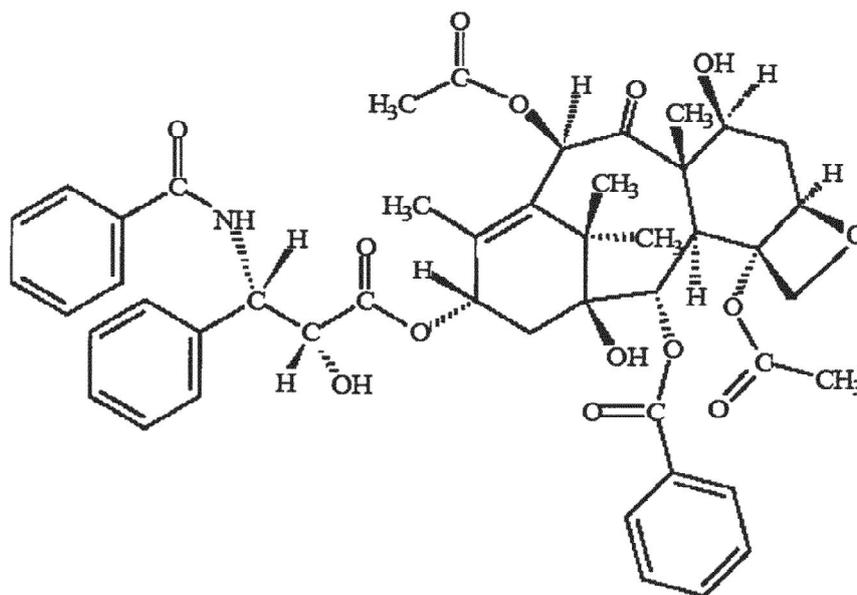
30

35

40

45

50



55

[0066] Nomenclatura de IUPAC es: [2aR-[2a,4,4a,6,9(R*,S*),11,12,12a,12b]]-(benzoilamino)-ácido propiónico de hidroxibenceno 6,12b-bis-(acetiloxi)-12-(benzoiloxi)-2a-3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b-dodecahidro-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametilo-5-oxo-7,11-metano-1H-ciclododeca[3,4]benz[1,2-b]éster oxet-9-ilo).

60

[0067] El paclitaxel es altamente soluble en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y metanol, así como en etanol anhidro, pero es relativamente poco soluble en agua. Paclitaxel es especialmente estable a un pH entre 3 y 5 y se puede almacenar durante largos periodos de tiempo, mientras que es relativamente inestable a pH alcalino.

65

Sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetona, acetato de etilo, etanol y metanol se utilizan como disolvente de paclitaxel.

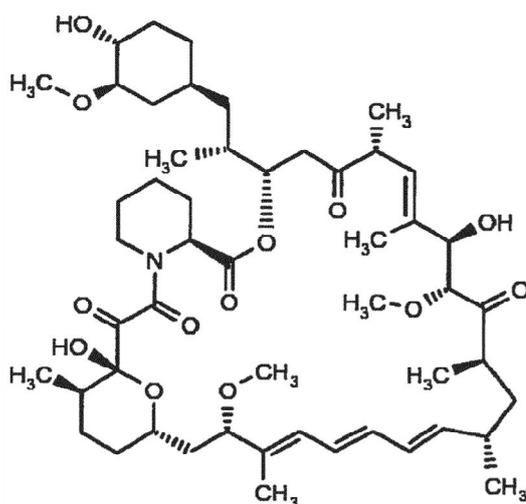
[0068] El agente de paclitaxel estabilizador de microtúbulos no ejerce solamente efectos anti-reestenóticas anti-proliferativos y por lo tanto, pero es también un agente anti-inflamatorio importante.

Por lo tanto, paclitaxel es un agente activo muy próspero no sólo para la profilaxis de la reestenosis, sino también para la profilaxis de endocarditis, un efecto secundario no deseado común de valvuloplastia. Además, esta actividad anti-inflamatoria hace paclitaxel especialmente adecuado para el tratamiento de la reestenosis de la válvula de los pacientes que sufren de una enfermedad reumática subyacente o una causa de estenosis de válvula por la fiebre reumática (estenosis aórtica reumática).

[0069] Una forma de realización especialmente preferida, por tanto, es un balón de catéter de valvuloplastia de un catéter de balón recubierto con una capa que comprende al menos un aceite de ricino polietoxilado, paclitaxel y goma laca. Además, el recubrimiento de dicho globo del catéter de valvuloplastia comprende una capa superior o segunda capa de copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol. Preferiblemente paclitaxel y el aceite de ricino polietoxilado se utilizan en 1.0 equivalentes en peso a 0,10 a 1,2 equivalentes en peso.

[0070] Otra forma de realización especialmente preferida es, además, un balón de catéter de valvuloplastia de un catéter de balón recubierto con una capa que comprende D- α -tocoferol polietilenglicol succinato, paclitaxel y/o goma laca. Además, el recubrimiento de dicho globo del catéter de valvuloplastia comprende una capa superior o segunda capa de copolímero de injerto de alcohol polivinílico de polietileno.

[0071] Como un agente activo muy próspero para el mismo propósito de la rapamicina de profilaxis de reestenosis (sin. sirolimus) aparece un antibiótico de macrólido hidrófilo. Este agente activo es especialmente utilizado en la medicina de trasplantes como inmunosupresor, en el que a diferencia de otros agentes activos inmunosupresores, rapamicina también inhibe la formación de tumores. Ya que después del trasplante existe un mayor riesgo de formación de tumores para el paciente la administración de rapamicina es ventajosa porque otros inmunosupresores tales como ciclosporina A pueden incluso promover la formación de tumores, como es conocido. Su estructura química es la siguiente:



Nombre de IUPAC:

[0072] [3S-[3R*[E (1S*, 3S*, 4S*)], 4S*, 5R*, 8S*, 9E, 12R*, 14R*, 15S*, 16R*, 18S*, 19S*, 26aR*]] - 5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahidro-5,19-dihidroxi-3-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexilo)-1-metilo-etenilo]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametilo-8-(2-propenilo)-15,19-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]-oxaazaciclotricosina-1,7,20, 21 (4H, 23H)-tetron monohidrato.

[0073] El mecanismo de acción de rapamicina todavía no se conoce en detalle, pero se atribuye sobre todo a la formación del complejo con la proteína mTOR (objetivo mamífero de la rapamicina) un fosfatidilinositol-3 quinasa de 282kD. Ya que mTOR es responsable para una serie de rutas de transducción de señales mediadas por citoquina, es decir, también para rutas de señal que son necesarias para la división celular además del efecto inmunosupresor, rapamicina o sirolimus tiene también propiedades antiflogísticas, antiproliferativas e incluso antimicóticas.

[0074] La proliferación se interrumpe en la fase G1 tardía deteniendo la síntesis de la proteína ribosomal. En comparación con otros agentes activos antiproliferativos del mecanismo de acción de rapamicina puede señalarse como paclitaxel especial pero que es fuertemente hidrófobo. Por otra parte, los efectos inmunosupresores y antiflogísticos como los descritos anteriormente son más

ventajosos porque también el grado de las reacciones inflamatorias y de la respuesta inmune total, como su control prematuro después de la implantación del stent es decisivo para el éxito adicional.

5 **[0075]** Por lo tanto, la rapamicina tiene todas las condiciones necesarias para la utilización contra la estenosis y reestenosis. La limitada vida útil de rapamicina sobre o dentro de un implante ha de ser mencionada como una ventaja adicional en comparación con paclitaxel, porque necesariamente el agente activo tiene que ser eficaz en las primeras semanas decisivas después de la implantación del stent. En consecuencia, la capa de células endoteliales que es importante para la realización de un proceso de curación sana puede crecer por completo sobre el stent e integrarlo en la pared del recipiente.

10 **[0076]** El mismo mecanismo de acción se puede encontrar para los derivados conocidos de la rapamicina (biolimus, everolimus, zotarolimus) al estar la modificación es en los grupos funcionales de la molécula que son irrelevantes para la región de unión de mTOR. En diferentes estudios clínicos (RAVEL, SIRIUS, SIROCCO) rapamicina ha demostrado que, en comparación con el paclitaxel fuertemente hidrófobo a pesar de diferentes propiedades físicas, es más que adecuada para combatir la reestenosis.

15 **[0077]** Una realización adicional especialmente preferida es un globo de catéter de valvuloplastia recubierto primero (capa que contiene agente activo) con una mezcla de rapamicina y alcoholes grasos polietoxilados, e incluso más preferido con una mezcla de rapamicina y polietoxilado de aceite de ricino, y recubierto a partir de entonces (capa superior o segunda capa) con alcohol polivinílico-copolímero de injerto de polietilenglicol. Preferiblemente la rapamicina y aceite de ricino polietoxilado se utilizan en 1,0 equivalentes en peso a 0,10 a 1,2 equivalentes en peso. Alternativamente, la capa que contiene el agente activo también puede comprender un aditivo adicional, especialmente goma laca o D- α -tocoferol polietilenglicol succinato.

20 **[0078]** Los métodos de recubrimiento para globos de catéter se describen en la solicitud de patente internacional WO 2008/086794 A2. Cualquier tipo de proceso de recubrimiento común se puede utilizar para aplicar la solución de agente activo con o sin aditivos como los compuestos polietoxilados y goma laca, la capa superior y la capa de base, respectivamente, sobre la superficie del balón, tales como recubrimiento por pulverización, recubrimiento con brocha, recubrimiento por inmersión, deposición de vapor, pipeteado, arrastrado la caída o hilo laminado, electrohilado, deposición de plasma, salpicado o chorros. Inmersión o deposición de plasma se utilizan preferiblemente cuando se recubre toda la superficie del globo de catéter de valvuloplastia. Salpicadura, cepillado y pulverización se pueden utilizar preferentemente cuando sólo una parte de la superficie del balón se va a recubrir. Por consiguiente, aparte de recubrimiento por inmersión, se han de utilizar dispositivos de liberación específica, que comprenden boquillas, una pluralidad de boquillas, un hilo, una malla de hilos de rosca, una pieza de hilos, una tira de cuero, una esponja, una pelota, una jeringa, una aguja, una cánula o un capilar.

25 **[0079]** El contenido de agente activo en la solución que contiene agente activo es de entre 1 μg a 1 mg del agente activo por ml de solución, preferiblemente entre 10 μg a 500 μg del agente activo por 1 ml de solución, más preferiblemente entre 30 μg a 300 μg del agente activo por 1 ml de solución, y más preferiblemente entre 50 μg a 100 μg del agente activo por 1 ml de solución.

30 **[0080]** También se prefiere una cantidad total de 10 μg a 1000 μg de un agente activo por balón del catéter de valvuloplastia y lo más preferiblemente 20 μg a 400 μg por balón del catéter de valvuloplastia.

35 **[0081]** En general, una cantidad de 0,1 μg a 150 μg de agente activo, preferiblemente de paclitaxel o rapamicina, por mm^2 de la superficie del globo del catéter de valvuloplastia a recubrir se puede aplicar sobre la superficie del globo del catéter de valvuloplastia, mientras que una cantidad de 0,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ a 6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de agente activo, preferiblemente de paclitaxel o rapamicina, se prefieren y son suficientes para lograr el efecto deseado en la profilaxis de reestenosis. Preferiblemente, la cantidad de agente activo, preferiblemente de paclitaxel o rapamicina, por mm^2 de superficie del balón es de entre 1,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ y 15,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, más preferiblemente entre 1,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ y 10,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, aún más preferiblemente entre 2,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ y 6,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, y más preferiblemente entre 2,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ y 4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

40 **[0082]** Una cantidad de 0,1 μg a 150 μg de al menos un emulsionante polietoxilado o tensioactivo por mm^2 de la superficie del globo del catéter de valvuloplastia a recubrir se puede aplicar sobre la superficie del globo del catéter de valvuloplastia, mientras que una cantidad de hasta 15 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de al menos un emulsionante o tensioactivo polietoxilado son suficientes con el fin de lograr el efecto de transferencia eficiente deseada de al menos un agente activo al tejido de la pared del recipiente. Preferiblemente, la cantidad de al menos un emulsionante o tensioactivo por mm^2 de superficie del balón es de entre 1,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ y 15,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, más preferiblemente entre 1,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ y 10,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, todavía más preferiblemente entre 2,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ y 5,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, y más preferiblemente entre 2,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ y 4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

3,5 µg/mm².

- 5 **[0083]** Una cantidad de 0,1 µg a 150 µg de polietilenglicol por mm² de la superficie del globo del catéter de valvuloplastia a recubrir se puede aplicar sobre la superficie del globo del catéter de valvuloplastia, mientras que una cantidad de hasta 15 µg/mm² de polietilenglicol son suficientes con el fin de lograr el efecto de transferencia eficiente deseada de al menos un agente activo al tejido de la pared del recipiente. Preferiblemente, la cantidad de polietilenglicol por mm² de superficie del balón es de entre 1,0 µg/mm² y 15,0 µg/mm², más preferiblemente entre 1,5 µg/mm² y 10,0 µg/mm², todavía más preferiblemente entre 2,0 µg/mm² y 5,0 µg/mm², y más preferiblemente entre 2,5 µg/mm² y 3,5 µg/mm².
- 10 **[0084]** Una cantidad de 0,1 µg a 150 µg de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato por mm² de la superficie del globo del catéter de valvuloplastia a recubrir se puede aplicar sobre la superficie del globo del catéter de valvuloplastia, mientras una cantidad de hasta 15 µg/mm² de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato es suficiente con el fin de lograr el efecto deseado de transferencia eficiente de al menos un agente activo al tejido de la pared del recipiente. Preferiblemente, la cantidad de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato por mm² de superficie del globo está entre 1,0 µg/mm² y 15,0 µg/mm², más preferiblemente entre 1,5 µg/mm² y 10,0 µg/mm², aún más preferiblemente entre 2,0 µg/mm² y 5,0 µg/mm², y más preferiblemente entre 2,5 µg/mm² y 3,5 µg/mm².
- 15 **[0085]** Se prefiere un balón de catéter de valvuloplastia que tiene un agente activo que contiene la capa con una proporción de agente activo y al menos un emulsionante polietoxilado o tensioactivo o D-α-tocoferol polietilenglicol succinato de 90% por peso de agente activo a 10 % por peso de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o el al menos un emulsionante polietoxilado o tensioactivo a 10% por peso de agente activo a 90% por peso de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un emulsionante o tensioactivo polietoxilado. Especialmente preferido es un balón de catéter de valvuloplastia que tiene un agente activo que contiene la capa con una proporción de agente activo y D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un emulsionante o tensioactivo polietoxilado de 65% por peso de agente activo a 35% por peso de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un emulsionante polietoxilado o tensioactivo a 35% por peso de agente activo a 65% por peso de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un emulsionante polietoxilado o tensioactivo. Aún más preferido es un balón de catéter de valvuloplastia que tiene un agente activo que contiene una capa con una proporción de agente activo y D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un emulsionante o tensioactivo polietoxilado de 55% por peso de agente activo a 45 % por peso de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un emulsionante o tensioactivo polietoxilado a 45% por peso de agente activo a 55% por peso de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un emulsionante o tensioactivo polietoxilado.
- 20 **[0086]** Cuanto más excipiente o sustancias de soporte, como goma laca y polietilenglicol, puede añadirse en una relación en peso de hasta 50% por peso con respecto al al menos un emulsionante polietoxilado o tensioactivo usado, preferiblemente de hasta 40% por peso, más preferiblemente hasta 30% por peso, más preferiblemente hasta 20% por peso y en particular preferiblemente de hasta 10% por peso con respecto al emulsionante polietoxilado usado o tensioactivo o D-α-tocoferol polietilenglicol succinato.
- 25 **[0087]** También se prefiere un balón de catéter de valvuloplastia con un revestimiento cuya proporción de agente activo molar a D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un emulsionante o tensioactivo polietoxilado y un posible aditivo adicional, como goma laca y polietilenglicol, de 90% de agente activo a 10% de sustancias de la matriz (emulsionante o tensioactivo polietoxilado y goma laca) a 10% de agente activo a 90% de sustancias de la matriz. Además preferidas son mezclas de 1: 5 a 5: 1 y aún más preferiblemente de 1: 2 a 2: 1.
- 30 **[0088]** Los valores porcentuales antes mencionados son especialmente preferidos para el aceite de ricino polietoxilado como emulsionante o tensioactivo polietoxilados.
- 35 **[0089]** Una cantidad de 0,1 µg a 250 µg de capa superior por mm² de la superficie del globo del catéter de valvuloplastia a recubrir se puede aplicar sobre el revestimiento de agente activo del globo del catéter de valvuloplastia, mientras que una cantidad de hasta 20 µg/mm² del compuesto formador de la capa superior son suficientes con el fin de lograr la transferencia eficiente deseada de al menos un agente activo al tejido de la pared del recipiente. Preferiblemente, la cantidad del compuesto que forma la capa superior por mm² de superficie del balón es de entre 1,0 µg/mm² y 15,0 µg/mm², más preferiblemente entre 1,5 µg/mm² y 10,0 µg/mm², todavía más preferiblemente entre 2,0 µg/mm² y 5,0 µg/mm², y más preferiblemente entre 2,5 µg/mm² y 3,5 µg/mm².
- 40 **[0090]** Una cantidad de 0,1 µg a 50 µg de un aditivo adicional por mm² de la superficie del globo del catéter de valvuloplastia a recubrir se puede aplicar sobre la superficie del globo del catéter de valvuloplastia. Preferiblemente, la cantidad de al menos un aditivo adicional, como goma laca, por mm² de superficie del balón es de entre 0,2 µg/mm² y 10,0 µg/mm², más preferiblemente entre 0,5 µg/mm² y 8,0 µg/mm², aún más preferiblemente entre 1,0 µg/mm² y 5,0 µg/mm², y más preferiblemente entre 1,5

µg/mm² y 3,5 µg/mm².

5 **[0091]** Por otra parte, el balón del catéter de valvuloplastia se puede recubrir en su estado expandido (inflado) o desinflado. Según la invención, el balón del catéter de valvuloplastia no tiene que estar completamente recubierto. Recubrimiento parcial del globo del catéter de valvuloplastia o carga parcial de ciertos elementos de textura sobre la superficie del globo del catéter de valvuloplastia puede ser suficiente.

10 **[0092]** En resumen, un método de revestimiento adecuado utilizando un dispositivo de recubrimiento comprende las siguientes etapas:

- 15 A) proporcionar un balón de catéter de valvuloplastia sin revestir;
- B) colocar el globo en una posición horizontal o inclinada hasta un grado adecuado;
- C) proporcionar una solución de un agente activo;
- 15 D) proporcionar una solución para una capa superior;
- E) fijar el dispositivo de revestimiento en la posición para transferir la solución para la solución de agente activo y la solución para la capa de acabado sobre la superficie del globo del catéter de valvuloplastia
- 20 F) aplicar la solución respectiva
- G) secar el balón del catéter de valvuloplastia recubierto.

25 **[0093]** En la etapa F) diferentes soluciones se pueden aplicar de forma secuencial, en que la solución para la capa superior se aplica siempre en una etapa final solamente seguido por una etapa de secado final.

Según la invención, la solución de un agente activo utilizado en los métodos de revestimiento descritos anteriormente también pueden contener D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado y/u otros aditivos tales como goma laca. Alternativamente otra solución que puede proporcionarse comprende D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un polietoxilado y goma laca opcionalmente. Dicha solución se debe aplicar al globo antes de aplicar la solución que contiene el agente activo.

35 **[0094]** Por lo tanto, de acuerdo con la invención, el método de revestimiento puede comprender opcionalmente otros pasos:

40 C1) proporcionar una solución de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado y goma laca opcionalmente o polietilenglicol,

y

E1) aplicación de la solución de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado al globo de catéter de valvuloplastia.

45 **[0095]** Etapa C1) se lleva a cabo después de la etapa C) y la etapa E1) tras el paso E). Para el revestimiento por inmersión, el balón del catéter de valvuloplastia se sumerge en un recipiente que contiene la solución para la capa de base, la solución de agente activo o solución para la capa superior. Etapas de secado, opcionalmente, pueden seguir la aplicación de cada solución única.

50 **[0096]** Otro método de recubrimiento utilizando un dispositivo de recubrimiento comprende las siguientes etapas:

- 55 A') proporcionar un balón de catéter de valvuloplastia sin revestir;
- B') colocar el globo en una posición horizontal o inclinada hasta un grado adecuado;
- C') proporcionar una solución para una capa de base;
- D') proporcionar una solución de un agente activo;
- E') proporcionar una solución para una capa superior;
- F') fijar el dispositivo de revestimiento en la posición para transferir la solución para la capa de base, la solución de agente activo y la solución para la capa de acabado sobre la superficie del globo del catéter de valvuloplastia
- 60 G') aplicar la respectiva solución
- H') secar el balón del catéter de valvuloplastia recubierto.

65 **[0097]** Según la invención, el método de revestimiento puede comprender opcionalmente otras etapas:

C'1) proporcionar una solución de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado y opcionalmente goma laca o polietilenglicol,

y

5 F'1) aplicar la solución de D- α -tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado al globo de catéter de valvuloplastia.

10 **[0098]** Etapa C'1) se lleva a cabo después de la etapa C') y etapa F'1) después de la etapa f) de una manera que D- α -tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado está integrado en el revestimiento del globo del catéter de valvuloplastia encima de la capa de base. Alternativamente, D- α -tocoferol polietilenglicol succinato o al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado se pueden mezclar con la solución de agente activo. La capa de acabado está siempre libre de agentes activos y D- α -tocoferol polietilenglicol succinato y el menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado. Esto significa que al menos dos soluciones de revestimiento diferentes tienen que ser preparadas: una con un agente activo y un sin él para la capa superior.

20 **[0099]** Para el revestimiento por inmersión, el balón del catéter de valvuloplastia se sumerge en un recipiente que contiene la solución para la capa de base, la solución de agente activo o solución para la capa superior. Etapas de secado, opcionalmente, pueden seguir la aplicación de cada solución única.

[0100] Se prefiere que la etapa F' se lleva a cabo de una manera que la solución del agente activo penetre en la capa de base.

25 **[0101]** Las etapas de secado G) y H') se pueden realizar a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas de hasta 50°C y a presión atmosférica o bajo presión reducida para alto vacío. Como se mencionó anteriormente, las etapas de secado G) y H') también pueden realizarse después de la aplicación de cada capa, lo que significa que una etapa de secado también es posible, posteriormente, después de que se ha aplicado la solución del agente activo. De esta manera las primeras etapas de secado se llevan a cabo preferiblemente a temperatura ambiente y presión atmosférica, mientras que preferiblemente después de la última etapa de revestimiento del método, la etapa de secado es más intensiva, es decir, más larga o con vacío o con temperatura elevada.

30 **[0102]** Según la invención, los métodos de recubrimiento comprenden opcionalmente la etapa adicional H o I') respectivamente:

35 H) o I') Esterilización de los globos de catéter de valvuloplastia recubierta.

[0103] La esterilización se realiza preferiblemente con óxido de etileno.

40 **[0104]** Globos de catéter de valvuloplastia que están revestidos según la invención son preferiblemente adecuados para el tratamiento y la profilaxis de la reestenosis en una válvula del corazón, es decir, una constricción que ocurre de nuevo en una válvula tratada.

45 **[0105]** Los globos de catéter de valvuloplastia recubiertos según la invención son preferiblemente un componente de un catéter de balón. Por lo tanto una forma de realización preferida es un catéter de balón que comprende un balón de catéter de valvuloplastia con un recubrimiento que comprende al menos un agente activo y una capa superior que consiste en un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol. Así, la presente invención también se refiere al globo de catéter con un balón de catéter de valvuloplastia revestida de acuerdo con la presente invención. Los catéteres de balón de acuerdo con la invención son adecuados para prevenir o reducir la reestenosis dentro de la zona de una válvula de corazón.

[0106] Las siguientes figuras y ejemplos ilustran formas de realización posibles de la invención sin limitar el alcance de la invención a dichos ejemplos precisos.

55 Descripción de las figuras

[0107]

60 Figura 1: Diseño de estudio y procedimiento experimental del ejemplo 7.

Figura 2: Las concentraciones medias de paclitaxel de tejido de la prueba 3 DEBS (ejemplo 7) una hora después del despliegue. Las concentraciones medias de agente activo se evaluaron con n = 4.

65 Figura 3: Las concentraciones de agente activo de tejido medio dependientes del tiempo del Grupo 3 (Ejemplo 7). Los datos se derivan con n = 4 (1, 24 y 48 horas) y n = 3 (120 horas).

Ejemplos

Ejemplo 1

5 [0108] Se proporciona un balón de catéter de valvuloplastia que está recubierto con una solución de aceite de ricino polietoxilado y paclitaxel en cloroformo a través del método de arrastre de manera que la concentración final del agente activo es 4,0 µg/mm² y del emulsionante 3,0 µg/mm² de la superficie del balón. El balón del catéter de valvuloplastia se deja secar a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, una solución de capa superior de un copolímero de injerto de polivinilo alcohol-polietilenglicol que consiste en unidades de alcohol polivinílico 75% y unidades de polietilenglicol de 25% se aplica sobre la capa de paclitaxel. El recubrimiento superior se seca a una temperatura de 50°C en vacío bajo.

Ejemplo 2

15 [0109] Un globo de catéter de valvuloplastia se recubre por medio de pipeteo. En un primer momento se aplica una capa de base de recubrimiento de copolímero de injerto de alcohol de polietileno de polivinilo que se resuelve en etanol, seguido de un recubrimiento inmediato con una solución de paclitaxel en etanol y alcoholes grasos polietoxilados y aceite de ricino polietoxilado, por lo que la concentración de paclitaxel es 4,0 µg/mm² y de los alcoholes grasos polietoxilados y aceite de ricino polietoxilado es 3,0 µg/mm² de la superficie del balón. El balón del catéter de valvuloplastia se deja secar a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, una solución de capa superior de un copolímero de injerto polivinilo alcohol-polietilenglicol que consiste en unidades de alcohol polivinílico 75% y unidades de polietilenglicol de 25% se aplica sobre la capa de paclitaxel. El recubrimiento superior se seca a una temperatura de 50°C en vacío bajo.

Ejemplo 3

30 [0110] Un globo de catéter de valvuloplastia se recubre en un segmento medio solamente, que consiste en el segmento de balón medio de un globo para la valvuloplastia mitral. El recubrimiento consiste en paclitaxel y alcoholes grasos polietoxilados y aceite de ricino polietoxilado y se aplica a través del método capilar. Por lo tanto paclitaxel y alcoholes grasos polietoxilados y aceite de ricino polietoxilado se resuelven en etanol. La concentración de paclitaxel es 2 µg por mm² y de alcoholes grasos polietoxilados y aceite de ricino polietoxilado la cantidad es de 3,0 µg/mm². Además, una capa superior de un copolímero de injerto de polivinilo alcohol-polietilenglicol que consiste de unidades de alcohol de polivinilo 75% y 25% de polietilenglicol aplicado sobre la capa de paclitaxel.

Ejemplo 4

40 [0111] Un globo de catéter de valvuloplastia se recubre preferiblemente en una primera etapa con un alcohol de polivinilo, y posteriormente se recubre preferiblemente por el método de chorros con una mezcla viscosa de polietileno, alcoholes grasos polietoxilados y aceite de ricino polietoxilado y rapamicina. A continuación, una solución de capa superior de un copolímero de injerto polivinilo alcohol-polietilenglicol que consiste en unidades de alcohol polivinílico 75% y unidades de polietilenglicol 25%. El revestimiento se seca a una temperatura de 50°C en vacío bajo.

Ejemplo 5

50 [0112] Se proporciona un balón de catéter de valvuloplastia que está recubierto con una solución de D-α-tocoferol polietilenglicol succinato y paclitaxel en etanol a través de la pulverización de modo que la concentración final de paclitaxel es de 3,5 µg/mm² y del emulsionante 2,0 µg/mm² de la superficie del balón. El balón del catéter de valvuloplastia se deja secar en la sala de temperatura durante 2 h. A continuación, una solución de capa superior de un copolímero de injerto polivinilo alcohol-polietilenglicol que consiste en unidades de alcohol polivinílico 75% y unidades de polietilenglicol de 25% se aplica sobre la capa de paclitaxel. El recubrimiento superior se seca a una temperatura de 50°C a bajo vacío durante la noche.

Ejemplo 6

60 [0113] Se proporciona un balón de catéter de valvuloplastia que está recubierto con una solución de aceite de ricino polietoxilado, D-α-tocoferol polietileno succinato de glicol y paclitaxel en etanol a través de inmersión de manera que la concentración final del agente activo es 2,5 µg/mm² y de la cantidad de la mezcla de emulsionante es 5,0 µg/mm² de la superficie del balón. El balón de catéter de valvuloplastia se deja secar a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, una solución de capa superior de un copolímero de injerto polivinilo alcohol-polietilenglicol que consiste en unidades de alcohol polivinílico 75% y unidades de polietilenglicol de 25% se aplica sobre la capa de paclitaxel. El recubrimiento superior se seca a temperatura ambiente durante 24 h.

Ejemplo 7 : Prueba de principio de estudio para la transferencia de agente activo eficaz de 6 diferentes globos de paclitaxel (denominados DEB) en un modelo de conejo sano

5 **[0114]** Este estudio se llevó a cabo en el "Deutsches Herzzentrum München" - clínica de la Universidad Técnica de Munich. Se obtuvo la aprobación correspondiente del Comité de Bioética regional. Análisis basado en HPLC-MS para contenido de agente activo en el tejido se llevó a cabo en el Laboratorio de ic42, Universidad de Colorado, EE.UU.

10 **[0115]** Se evaluaron seis globos de catéter diferentes, con los siguientes revestimientos y matrices de soporte:

Dispositivo 1: globo de elución de paclitaxel "Grupo 1", 3,0x20mm, 3,0 µg/mm² Paclitaxel, 0,5 µg/mm² goma laca, 2,5 µg/mm² Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) juntos en una capa

15 Dispositivo 2: globo de paclitaxel "Grupo 2", 3,0x20mm, 3,0 µg/mm² paclitaxel, 3,0 µg/mm² Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) en una capa y 3,0 µg/mm² PVA-PEG como un revestimiento superior

Dispositivo 3: globo de paclitaxel "Grupo 3 (denominado restauración de DEB)", 3,0x20mm, 3,0 µg/mm² Paclitaxel, 0,5 µg/mm² goma laca, 2,5 µg/mm² Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) y 3,0 µg/mm² PVA-PEG como un revestimiento superior

20 Dispositivo 4: globo de paclitaxel "Grupo 4", 3,0x20mm, 3,0 µg/mm² paclitaxel, 3,0 µg/mm² Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) y 3,0 µg/mm² PEG (peso molecular medio de PEG en el intervalo de 11.000 a 12.000 Daltons) como un revestimiento superior

Dispositivo 5: globo de paclitaxel "Grupo 5", 3,0x20mm, 3,0 µg/mm² Paclitaxel, y 3,0 µg/mm² PVA como una capa de láminas superior (peso molecular medio de PVA en el intervalo de 30.000 Daltons a 35.000 Daltons)

25 Dispositivo 6: globo de paclitaxel "Grupo 6", 3,0x20mm, 3,0 µg/mm² paclitaxel junto con 3 µg/mm² Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado)

30 **[0116]** Puntos de tiempo de análisis de tejido arterial se programaron en 1 hora, 24 horas, 48 horas y 120 horas.

Diseño del estudio:

35 **[0117]** Un total de 47 DEBs fueron desplegados en 24 conejos blancos de Nueva Zelanda sanos (véase cuadro 3). Para este propósito los animales fueron anestesiados con propofol y analgesia intraquirúrgica estaba garantizada por boli repetitiva de fentanilo. Los animales fueron intubados, ventilados mecánicamente y en todo momento controlados para detectar signos vitales (pulso-oximetría y capnografía). La anticoagulación se consigue mediante la administración de 500 UI de heparina y 40 mg de aspirina i.v. Acceso arterial se llevó a cabo por el corte hacia abajo de la arteria carótida común. Un catéter de Swan Ganz se hace avanzar sobre el arco aórtico bajo guía fluoroscópica justo antes de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes de la aorta abdominal y un angiograma inicial se realizó. A continuación, un alambre guía se coloca en la arteria ilíaca externa. Lesión de globo guiada por alambre (POBA) con el inflado del balón solo [globo de tamaño 3,0x10mm (Elect®, Biotronik SE & Co. KG) a presión nominal (7atm) se mantuvo durante 30 segundos] dentro de la porción media de la

40 arteria ilíaca externa se realizó para inducir la lesión arterial y facilitar la absorción de agente activo en la pared vascular de las arterias sanas. Después, el DEB (3,0x20mm) fue desplegado cubriendo toda la longitud de la lesión inducida. Los DEBS se inflaron a la presión nominal (6 atm) durante 60 segundos. Por punto de tiempo y grupo, 4 DEBS fueron desplegados de forma bilateral en las arterias ilíacas de 2 conejos utilizando la técnica explicada anteriormente. Cinco minutos después del procedimiento, se realizó un angiograma final. Para determinar DEBS con capacidad de suministro de agente activo eficaz para el tejido arterial, todos los grupos DEB se evaluaron a 1 hora después del despliegue. El DEB que muestra el contenido de agente activo de tejido más prometedor (Grupo 3, DEB-RESTORE) luego se analizó adicionalmente a las 24 horas, 48 horas y 120 horas después de la expansión DEB.

45 Los animales con una fase de estudio en vida (punto de tiempo de 48 y 120 horas) recibieron anticoagulación oral una vez al día el día después de la cirugía con aspirina 40 mg hasta la terminación del estudio.

50

55

60

65

Tabla 1: Esquema de la implantación

	Número de animales	Identificación Animal	Punto de tiempo	Recipiente	
				Arteria ilíaca izquierda	Arteria ilíaca derecha
5	1	1_12	1 hora	Grupo 1 # 2	Grupo 1 # 1
	2	2_12	1 hora	Grupo 1 # 3	Grupo 1 # 4
10	3	3_12	1 hora	Grupo 3 # 1	Grupo 3 # 2
	4	4_12	1 hora	Grupo 3 # 4	Grupo 3 # 3
	5	5_12	1 hora	Grupo 6 # 2	Grupo 6 # 1
	6	6_12	1 hora	Grupo 6 # 3	Grupo 6 # 4
15	13	13_12	1 hora	Grupo 2 # 2	Grupo 2 # 1
	14	14_12	1 hora	Grupo 2 # 4	Grupo 2 # 3
	15	15_12	1 hora	Grupo 4 # 1	Grupo 4 # 2
	16	16_12	1 hora	Grupo 4 # 3	Grupo 4 # 4
20	17	17_12	1 hora	Grupo 5 # 2	Grupo 5 # 1
	18	18_12	1 hora	Grupo 5 # 3	Grupo 5 # 4
	7	7_12 A	24 horas	Grupo 3 # 6	Grupo 3 # 5
	8	8_12 A	24 horas	Grupo 3 # 8	Grupo 3 # 7
25	9	9_12	48 horas	Grupo 3 # 10	Grupo 3 # 9
	10	10_12	48 horas	Grupo 3 # 15	Grupo 3 # 14
	11	11_12	120 horas	Grupo 3 # 11	Grupo 3 # 12
	12	12_12	120 horas	Grupo 3 # 13	ninguna

30

[0118] 24 animales fueron asignados al estudio. Los primeros 18 animales se analizaron para el contenido de agente activo de tejido arterial en 1 hora después del despliegue de todas las pruebas DEBS. Los 6 animales restantes fueron asignados al Grupo 3 y se analizaron después de 24, 48 y 120 horas. Antes del despliegue DEB las arterias ilíacas externas fueron heridas por inflar un catéter de balón de angioplastia (Elect®, Biotronik SE & Co. KG, 3,0x10mm, 7 atm presión de inflado) dentro de las porciones medias de las arterias durante 30 segundos.

35

[0119] Para la terminación de estudio, los animales se anestesiaron en los puntos de tiempo respectivos y poco después se sacrificaron con sobredosis de pentobarbital i.v. Animales del grupo de 1 hora bajo anestesia hasta la terminación del estudio y la recogida de tejidos. Después de la eutanasia el abdomen se abrió y la aorta abdominal y la cava de vena caudal se expusieron y se accede con vainas arteriales. Consecutivamente los recipientes se lavaron con 500 ml de solución de Ringer a través de la vaina arterial hasta depuración de la sangre heparinizada. Arterias ilíacas externas tratadas se diseccionaron cuidadosamente, se explantaron y se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido. Dieciocho animales fueron sacrificados 1 hora después del despliegue DEB incluyendo todos los grupos de tratamiento designados (n = 4 arterias por grupo), mientras que los seis animales restantes del grupo 3 fueron sacrificados a las 24 horas, 48 horas y 5 días después de la expansión del globo (n = 4 arterias para el punto de tiempo de 24 y 48 horas, n = 3 arterias para el punto de tiempo de 120 horas). Arterias ilíacas tratadas se almacenaron a -70°C hasta su envío en hielo seco al laboratorio analítico. Recipientes tratados explantados se pesaron, se homogeneizaron y el homogeneizado no diluido se midió para contenido de paclitaxel. En todos los puntos de tiempo, las muestras de lotes (1^{er} lote = muestras de 1 hora de los DEBS de prueba; 2^o lote = muestras de 24, 48 y 120 horas del Grupo 3, DEB-RESTORE) se identificaron claramente y se procesaron en el mismo día utilizando el mismo método de extracción. Las muestras que muestran más de detección de contenido de gama paclitaxel se diluyeron 1: 100 y 1: 500 y se midieron repetidamente.

55

Resultados:

60

[0120] Todos los animales sobrevivieron al procedimiento sin signos de toxicidad. No hubo efectos adversos observados después del despliegue DEB y la angiografía de expansión tras DEB mostró recipientes de patente y ninguna señal de disección de la pared del recipiente. Macroscópicamente, en el momento de la explantación de recipiente, tampoco hubo signos de trauma del recipiente o disección. Notablemente los recipientes del animal 8_12 A (Grupo 3 de 24 horas) y de los animales 9_12 y 10_12 (tanto animales del Grupo 3 de 48 horas) mostraron deposiciones largas blancas de 1-2mm situadas en el sitio ventral de las arterias. Este fenómeno no se observó en los grupos de 1 hora y 120 horas. Los animales con una fase en vida del estudio (Grupo 3 de 24, 48 y 120 horas) no mostraron cambios en la perfusión sanguínea de las piernas tratadas como se evaluó clínicamente por

65

palpación diaria del pulso de la arteria femoral y la comprobación de los dedos de los pies para detectar signos de hipoxia.

5 **[0121]** Análisis basado en la HPLC de las concentraciones de agente activo de tejido reveló que el grupo DEB 1 exhibió una concentración de agente activo de $5,19 \pm 3,95$ ng de agente activo/mg tejido (n = 4 arterias) en la pared arterial 1 hora después de la implementación DEB. Las concentraciones en los tejidos variaban de 1 a 10 ng/mg.

10 La concentración de agente activo de tejido medio analizado para el Grupo 6 de la pared arterial 1 hora después de la implementación DEB era $10,72 \pm 11,24$ ng agente/mg de tejido activo (n = 4 arterias). Las concentraciones tisulares variaron entre 4 y 27 ng/mg.

15 **[0122]** Una hora después de la expansión del balón, el Grupo 3 mostró una alta cantidad de agente activo dentro del tejido arterial como se representa por una concentración media paclitaxel de $303,29 \pm 326,98$ ng agente activo/mg tejido (n = 4 arterias). Notablemente, hubo una alta variabilidad en la absorción de agente activo de pared arterial de 2 a >700 ng/mg de tejido. Análisis de concentración de agente activo arterial en los puntos de tiempo posteriores reveló que altas concentraciones de agente activo seguían encontrándose para un máximo de 120 horas (se asemejan al último punto de tiempo analizado).

20 **[0123]** 24 horas después de despliegue de Grupo 3, la concentración tisular media de paclitaxel era $302,65 \pm 391,71$ ng de agente activo/mg de tejido (n = 4 arterias). A las 48 horas, un aumento en la concentración de tejido de agente activo hasta un valor medio de $961,94 \pm 226,54$ ng de agente activo/mg de tejido se denominó dentro de los 4 recipientes analizados. En el último punto de tiempo analizado de 120 horas, hubo una ligera disminución en la concentración de agente activo media ($674,26 \pm 1158,78$ ng agente activo/mg tejido). Sin embargo, hubo una fuerte variabilidad de las concentraciones tisulares de agente activo entre los recipientes tratados van desde 4 a >2000 ng/mg (n = 3 arterias).

30 *Tabla 2: Las concentraciones tisulares de agente activo (ng agente activo/mg de tejido)*

35

Punto de tiempo	Agrupación de dispositivos		
	Grupo 1	Grupo 6	Grupo 3
1 hora (n = 4)	$5,19 \pm 3,95$	$10,72 \pm 11,24$	$303,29 \pm 326,98$
24 horas (n = 4)	No realizado	No realizado	$302,65 \pm 391,71$
48 horas (n = 4)	No realizado	No realizado	$961,94 \pm 226,54$
120 horas (n = 4)	No realizado	No realizado	$674,26 \pm 1158,978$

40 **[0124]** Las divergencias observadas en absorción de agente activo estaban dentro del rango esperado cuando se utilizan modelos animales sanos, ya que absorción de agente activo en recipientes sanos depende principalmente del grado de lesión de los tejidos antes del despliegue DEB. En un caso (Grupo 3, número de globo 5, punto de tiempo de 24 de horas) la absorción de agente activo bajo denotado se puede explicar por pérdida del recubrimiento paclitaxel durante la extracción de la vaina de protección.

45

50 **[0125]** Entre los dispositivos de prueba, el Grupo 3 consiguió concentraciones de paclitaxel significativas que previamente se demostraron eficaces en la reducción del crecimiento neointimal entre los dispositivos de globo contemporáneos liberadores de fármacos (Unverdorben et al, Circ 2009; Joner et al, Thromb Haemost 2011).

55 Como consecuencia, el Grupo 3 se analizó adicionalmente por su perfil farmacocinético de hasta 120 horas (5 días) tras despliegue. La aplicación de este dispositivo parece ser segura ya que no había evidencia de disecciones de la pared vascular o aneurismas en el seguimiento de hasta 5 días y los animales tampoco mostraron signos de mala perfusión de las piernas tratadas sugieren ausencia de embolización. Según los resultados del estudio actual, hubo una efectiva absorción rápida de agente activo de paclitaxel dentro del tejido arterial en las primeras 24 horas. Notablemente, las concentraciones tisulares se incrementaron aún más dentro de las 24 y 48 horas después del despliegue DEB-RESTORE, que proporciona evidencia de la capacidad de absorción retardada de agente activo del Grupo 3 cuando se despliega en las arterias sanas. Esto se reconoce como un efecto favorable de globos liberadores de fármacos contemporáneos, ya que la biodisponibilidad prolongada dentro de la pared del recipiente es un sello de potencial antiproliferativo mejorado.

60

65 Conclusión:

[0126] Esta prueba de principio del estudio mostró que entre los dispositivos probados, el globo de

ES 2 642 358 T3

acuerdo con la invención que comprende una capa superior (Grupo 3) permite la acumulación de concentraciones de agentes activos terapéuticos en la pared arterial durante al menos 5 días, con la acumulación máxima del tejido después de 48 horas después de la implementación.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

- 5 1. Un globo de catéter de valvuloplastia con un recubrimiento que comprende al menos un agente activo y una capa superior que consiste en un alcohol polivinílico - copolímero de injerto de polietilenglicol.
- 10 2. Globo de catéter de valvuloplastia según la reivindicación 1, en el que el alcohol de polivinilo - copolímero de injerto de polietilenglicol se compone de unidades de alcohol polivinílico al 75% y unidades de polietilenglicol al 25%.
- 15 3. Globo de catéter de valvuloplastia según la reivindicación 1 o 2 en el que el recubrimiento comprende además al menos un tensioactivo polietoxilado, al menos un emulsionante polietoxilado, D- α -tocoferol polietilenglicol succinato o polietilenglicol.
- 20 4. Globo de catéter de valvuloplastia según la reivindicación 3, en el que el recubrimiento comprende además D- α -tocoferol polietilenglicol succinato.
- 25 5. Globo de catéter de valvuloplastia de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado se selecciona del grupo que consiste en:
- alcoholes polietoxilados, aceites polietoxilados, aceite de ricino polietoxilado, glicerol polietoxilado, ésteres de ácidos grasos polietoxilados, fenoles, aminas polietoxiladas y alcoholes grasos polietoxilados.
- 30 6. Globo de catéter de valvuloplastia según la reivindicación 3 ó 5 en el que el al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado es un aceite de ricino polietoxilado.
- 35 7. Globo de catéter de valvuloplastia de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 o 6, en el que al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado se prepara mediante la reacción de aceite de ricino con óxido de etileno en una relación molar de 1:35.
- 40 8. Globo de catéter de valvuloplastia según la reivindicación 6 o 7, en el que el al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado se purifica adicionalmente para eliminar los iones de potasio y ácidos grasos libres.
- 45 9. Globo de catéter de valvuloplastia de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en el que al menos un agente activo es un agente antiproliferante, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorio, anti-reestenosis, y/o anti-trombótico.
- 50 10. Globo de catéter de valvuloplastia según la reivindicación 9, en el que el al menos un agente antiproliferativo, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorio, anti-reestenosis, y/o anti-trombótico se selecciona de entre el grupo que consiste en: abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarrubicina, ademetonina, adriamicina, escina, afromosona, acagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anaquinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos antitrombóticos, apocimarina, argatroban, aristolactam-All, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, barberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, combrestatina, ácidos boswélicos, bruceanol A, B y C, briofilina A, busulfán, antitrombina, bivalirudina, cadherinas, camptotecina, capecitabina, o-carbamoilo-ácido fenoxiacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidores de CETP, clorambucilo, fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, coumadina, péptido natriurético de tipo C (CNP), cudraisoflavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dapsona, daunorrubicina, diclofenac, 1,11-dimetoxicantina-6-ona, docetaxel, doxorubicina, daunamicina, epirubicina, eritromicina, estramustina, etopósido, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fludarabina-5'-fosfato de dihidrógeno, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, ghalakinósida, ginkgol, ácido ginkgólico, glicósido 1a, 4-hidroxioxiciclo fosfamida, idarubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midacamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatino, irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargasa, exemestano, letrozol, formestano, micofenolato mofetilo, β -lapachona, podofilotoxina, ácido-2-etilo podofílico hidrazida, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferón α -2b, lenograstim (r-HuG-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citoquinas), inhibidores de citoquinina, inhibidor de COX-2, angiopeptina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas bFGF, probucof, prostaglandinas, 1-hidroxi-

11-metoxi-cantina-6-ona, escopoletina, donadores de NO, tetranitrato de pentaeritrilo y sidnoiminas, tamoxifen, estaurosporina, β -estradiol, α -estradiol, estriol, estrona, etinilo estradiol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurin y otros terpenoides utilizados en la terapia del cáncer, verapamilo, inhibidores de quinasa de tirosina (tirfostinas), paclitaxel, 6- α -hidroxi-paclitaxel, taxoteres, mofebutazona, lonazolaco, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxicloquina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol, β -sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (calbiochem), colcemid, citochalasin-AE, indanocina, nocodazol, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronactina, azelastina, estimulador de ciclasa de guanidilo, inhibidor tisular de metales de proteinasa-1 y -2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en virus transmisores, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor del activador del plasminógeno 1, inhibidor del activador del plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de los antibióticos, cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina, penicilinas, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina, hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores, dipiramidol, trapidilo, nitroprusidas, antagonistas de PDGF, triazolopirimidina, seramina, inhibidores de ACE, captoprilo, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapiprost, interferón α , β y γ , antagonistas de la histamina, bloqueadores de la serotonina, inhibidores de apoptosis, reguladores de la apoptosis, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol, esteroides naturales y obtenidos sintéticamente tales como briofilina A, inotodiol, maquirosida A, ghalakinosida, mansonina, streblosida, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas (NSAIDS), fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, agentes antivirales, aciclovir, zidovudina ganciclovir, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoarios, cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales, hipocoesulina, barringtogenol-C21-angelato, 14-dehidroagrostistachina, agrosquerina, agrostistachina, 17-hidroxiagrostistachina, ovatodiolides, bacarinoideas de ácido 4,7-oxicicloanisomérico B1, B2, B3 y B7, tubeimosida, bruceantinosida C, yadanziosidas N y P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B C y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, isoiridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longicaurina B, esculponeatina C, camebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidrogenasa 6-alfa-senecioloixichaparina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina, hidroxianopterina, protoanemonina, cloruro de queliburina, sinococulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12- β -hidroxipregnadieno-3,20-diona, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, marchantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancratistatina, liriodenina, oxoushinsunina, periplocosida A, deoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo Manwu, metilsorbifolina, cromonas de spathelia, stizofilina, dihidrousambaraensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, liriodenina, dafnoretina, lariciresinol, metilolariciresinol, siringaresinol, sirolimus (rapamicina), biolimus A9, pimecrolimus, everolimus, miolimus, novolimus, ridaforolimus, temsirolimus, zotarolimus, tacrolimus, fasudilo, epotilonas, somatostatina, roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, tenipósido, vinorelbina, trofosfamida, treosulfan, temozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina.

11. Balón del catéter de valvuloplastia acuerdo con la reivindicación 10, en el que el al menos un agente activo se selecciona de entre el grupo que consiste en:

50 paclitaxel, taxanos, docetaxel, sirolimus, biolimus A9, pimecrolimus, everolimus, miolimus, novolimus, ridaforolimus, temsirolimus, zotarolimus, tacrolimus, fasudilo y epotilonas.

12. Balón del catéter de valvuloplastia de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 11, en el que el recubrimiento comprende además goma laca.

55

13. Balón del catéter de valvuloplastia de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en el que el recubrimiento comprende además una capa de base en dicho globo de catéter que consiste en copolímero de injerto de alcohol polivinílico de polietileno y/o goma laca.

60

14. Balón del catéter que comprende un balón de catéter de valvuloplastia de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13.

15. Balón del catéter según la reivindicación 14 adecuado para prevenir o reducir la reestenosis en una válvula cardíaca.

65

Figura 1

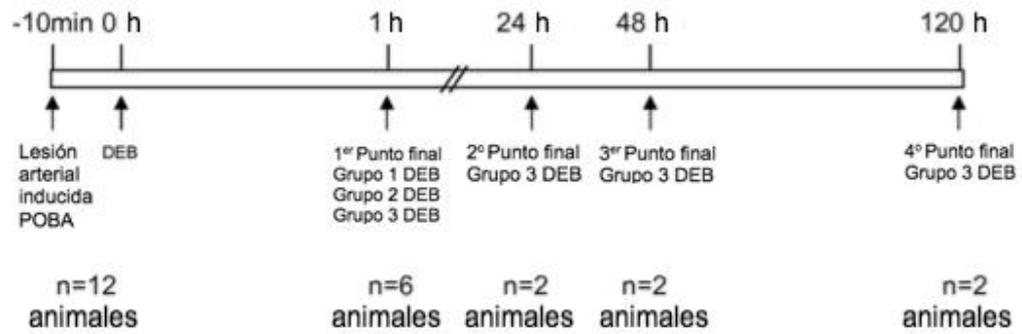


Figura 2

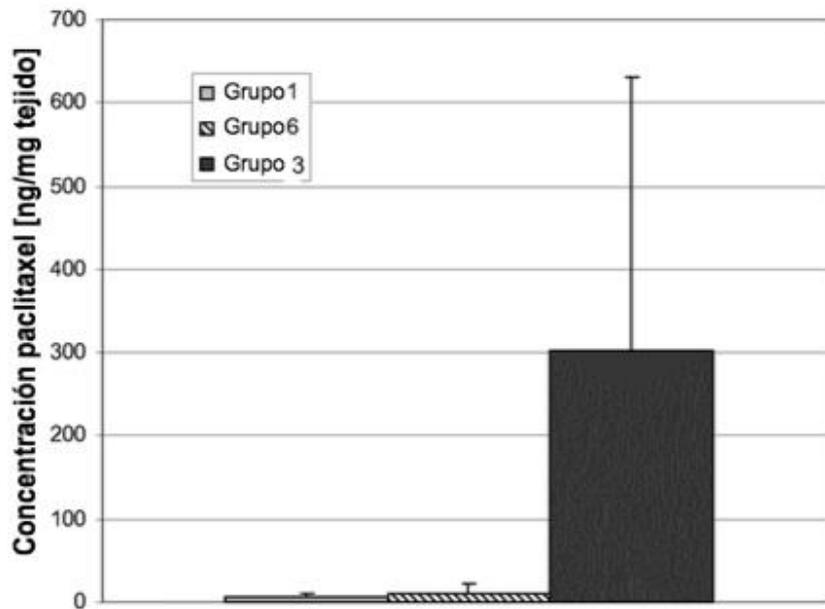


Figura 3

