

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 314**

51 Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2010 PCT/US2010/028599**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2011 WO11119159**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2010 E 10723402 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2550030**

54 Título: **Recubrimientos que liberan fármacos para dispositivos médicos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.07.2018

73 Titular/es:

**LUTONIX, INC. (100.0%)
9409 Science Center Drive
New Hope, MN 55428, US**

72 Inventor/es:

WANG, LIXIAO

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 676 314 T3

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

DESCRIPCIÓN

Recubrimientos que liberan fármacos para dispositivos médicos

5 Campo de la invención

Las realizaciones de la presente invención se refieren a catéteres de balón recubiertos y a su uso para administrar rápidamente un agente terapéutico a un tejido o una luz corporal particular, para el tratamiento de enfermedad y particularmente para reducir la estenosis y la pérdida luminal tardía de una luz corporal.

10

Antecedentes de la invención

Se ha vuelto cada vez más común tratar una variedad de estados médicos introduciendo un dispositivo médico en el sistema vascular u otra luz dentro de un paciente humano o veterinario tal como el esófago, la tráquea, el colon, el tracto biliar o el tracto urinario. Por ejemplo, los dispositivos médicos usados para el tratamiento de enfermedad vascular incluyen endoprótesis, catéteres, catéteres de balón, hilos guía, cánulas y similares. Aunque estos dispositivos médicos parecen ser inicialmente satisfactorios, los beneficios se ven a menudo comprometidos por la aparición de complicaciones, tales como trombosis tardía, o reaparición de la enfermedad, tal como estenosis (reestenosis), tras tal tratamiento.

15

20

La reestenosis, por ejemplo, implica una respuesta fisiológica a la lesión vascular provocada por angioplastia. Con el tiempo, la desendotelización y lesión en células de músculo liso da como resultado deposición de trombos, infiltración de leucocitos y macrófagos, proliferación/migración de células de músculo liso, fibrosis y deposición de matriz extracelular. La inflamación desempeña un papel fundamental vinculando la lesión vascular temprana con la consecuencia final de crecimiento de la neointima y que se vea comprometida la luz. En arterias lesionadas con balón, el reclutamiento de leucocitos está restringido a infiltración temprana de neutrófilos, mientras que en arterias con endoprótesis, al reclutamiento temprano de neutrófilos le sigue una acumulación de macrófagos prolongada. El uso extendido de endoprótesis coronarias ha alterado la respuesta vascular a la lesión provocando un estado inflamatorio más intenso y prolongado, debido a irritación crónica del cuerpo foráneo implantado y, en el caso de una endoprótesis de elución de fármaco (*drug eluting stent*, DES), por la biocompatibilidad insuficiente del recubrimiento de polímero.

25

30

A lo largo de los últimos años, se han desarrollado numerosos sistemas de administración local de fármacos para el tratamiento y/o la prevención de la reestenosis tras angioplastia de balón o implantación de endoprótesis. Los ejemplos incluyen catéteres de administración local de fármacos, catéteres de balón de administración y endoprótesis recubiertas con fármacos poliméricos. Dado que muchas enfermedades afectan a un órgano o sitio local específico dentro del cuerpo, es ventajoso tratar preferentemente solo la zona afectada. Esto evita altos niveles sistémicos de fármaco, que pueden dar como resultado efectos secundarios adversos, y concentra los agentes terapéuticos en la zona local donde se necesitan. Tratando tan solo el tejido enfermo, la cantidad total de fármaco usado puede reducirse significativamente. Además, la administración de fármaco local puede permitir el uso de determinados agentes terapéuticos eficaces, que se han considerado anteriormente demasiado tóxicos o no específicos para usarlos de manera sistémica.

35

40

Un ejemplo de un sistema de administración local es una endoprótesis de elución de fármaco (DES). La endoprótesis se recubre con un polímero en el que está impregnado el fármaco. Cuando se inserta la endoprótesis en un vaso sanguíneo, el polímero se degrada y el fármaco se libera lentamente. La lenta liberación del fármaco, que tiene lugar a lo largo de un periodo de semanas a meses, se ha notificado como una de las principales ventajas del uso de DES. Sin embargo, aunque la liberación lenta puede ser ventajosa en el caso en el que se despliega un cuerpo foráneo, tal como una endoprótesis, que es una fuente de irritación e inflamación crónicas, si no se implanta un cuerpo foráneo es ventajoso en su lugar administrar rápidamente el fármaco al tejido vascular en el momento del tratamiento para inhibir la inflamación y proliferación celular tras la lesión aguda. Por tanto, una desventaja considerable de una DES, o cualquier otro dispositivo médico implantado diseñado para la liberación sostenida de un fármaco, es que el fármaco no puede liberarse rápidamente al vaso.

45

50

Adicionalmente, aunque inicialmente se mostró que las endoprótesis de elución de fármaco constituían una técnica eficaz para reducir y evitar la reestenosis, recientemente se han cuestionado su eficacia y su seguridad. Ha surgido una complicación potencialmente mortal de la tecnología, la trombosis tardía, como preocupación principal. Las endoprótesis de elución de fármaco producen una alteración sustancial de la cicatrización arterial, caracterizada por una falta de reendotelización completa y una persistencia de fibrina cuando se comparan con las endoprótesis de metal desnudo (BMS), que se entiende que es la causa subyacente de la trombosis tardía por DES. También han surgido preocupaciones en relación con que la matriz polimérica en la endoprótesis en la que está incluido el agente anti-proliferativo podría empeorar la inflamación y la trombosis, puesto que los polímeros usados no son suficientemente biocompatibles. Estos sistemas poliméricos están diseñados para facilitar la liberación sostenida a largo plazo del fármaco a lo largo de un periodo de días, meses o años, no a lo largo de un periodo de segundos o minutos. Estos recubrimientos de fármacos poliméricos de dispositivos médicos no liberan el polímero, que permanece en el dispositivo incluso una vez liberado el fármaco. Incluso si se usan polímeros biodegradables, el

60

65

polímero y el fármaco no se liberan al mismo tiempo. No es posible la liberación rápida del fármaco, un intento de las realizaciones de la presente invención, a partir de estos sistemas poliméricos. Por tanto, la combinación de un agente terapéutico con un polímero en un recubrimiento de dispositivo médico puede tener desventajas significativas.

5 Otra limitación importante de la DES es que los fármacos insolubles en agua no se distribuyen uniformemente en la matriz polimérica del recubrimiento. Además, el fármaco y el polímero se concentran en los puntos de fijación de la matriz polimérica del recubrimiento. Además, el fármaco y el polímero se concentran en los puntos de fijación de la endoprótesis, pero no en los huecos entre los puntos de fijación. La distribución no uniforme del fármaco produce la liberación no uniforme del fármaco al tejido de las paredes de vasos. Esto puede producir daño tisular y trombosis en zonas expuestas al fármaco en exceso y zonas de hiperplasia y reestenosis que quedan sin tratar. Por tanto, existe una necesidad de mejorar la uniformidad de la administración de fármacos a tejidos diana mejorando la solubilidad de los fármacos en recubrimientos de dispositivos médicos mediante el aumento de la compatibilidad de los fármacos con portadores en los recubrimientos, tales como una matriz polimérica, eliminando o reduciendo de ese modo el tamaño de partículas cristalinas de fármaco en la matriz polimérica u otro recubrimiento para crear una distribución de fármaco uniforme en el recubrimiento de fármacos en el dispositivo médico.

Aún otra limitación importante de la DES es que solo puede cargarse una cantidad limitada de un agente activo en el área superficial relativamente pequeña de la endoprótesis.

20 Los sistemas de administración local no basados en endoprótesis, tales como catéteres de balón, también han sido eficaces en el tratamiento y la prevención de la reestenosis. El balón está recubierto con un agente activo y, cuando el vaso sanguíneo se dilata, se presiona el balón contra la pared del vaso para administrar el agente activo. Por tanto, cuando se usan catéteres de balón, es ventajoso que el fármaco en el recubrimiento se libere y se absorba rápidamente por los tejidos del vaso sanguíneo. Cualquier componente del recubrimiento que inhiba la liberación rápida, tal como un lípido o polímero o una partícula de encapsulación, es necesariamente desventajoso para el uso pretendido del catéter de balón, que se infla durante un periodo de tiempo muy breve y luego se retira del cuerpo.

Se ha notificado que los fármacos hidrófilos, tales como heparina, pueden administrarse mediante catéteres de balón recubiertos con hidrogel polimérico. Sin embargo, un recubrimiento con hidrogel polimérico no puede administrar eficazmente fármacos insolubles en agua (tales como paclitaxel y rapamicina), porque no pueden mezclarse con recubrimiento de hidrogel. Además, cuando se libera el fármaco, el hidrogel polimérico reticulado permanece en el balón una vez liberado el fármaco. Se ha usado el agente de contraste de yodo iopromida con paclitaxel para recubrir catéteres de balón y ha tenido cierto éxito en el tratamiento de la reestenosis. Se notificó que el agente de contraste mejora la adhesión de paclitaxel a la superficie del balón. Sin embargo, los agentes de contraste yodados adolecen de varias desventajas bien conocidas. Cuando se usan para procedimientos de diagnóstico, pueden tener tasas de complicación del 5-30%. Estos agentes se asocian con el riesgo de bradicardia, arritmia ventricular, hipotensión, bloqueo cardiaco, parada sinusal, taquicardia sinusal y fibrilación. Los agentes de contraste de yodo también pueden inducir insuficiencia renal y, como resultado, hay esfuerzos significativos para eliminar estos agentes de contraste del sistema vascular tras los procedimientos de diagnóstico.

40 Además, la Food and Drug Administration (FDA) publicó un segundo comunicado sobre la salud pública en 2006 sobre una reacción adversa tardía grave a agentes de contraste conocida como fibrosis sistémica nefrogénica o dermatopatía fibrosante nefrogénica. Dada la amplitud de acontecimientos adversos asociados con la administración intravascular de los agentes de contraste, son necesarios dispositivos médicos mejorados con recubrimientos que no administran de manera inherente a un paciente un agente de contraste adicional con el fin de administrar un agente terapéutico deseado.

Los agentes de contraste de rayos X yodados son moléculas esféricas hidrófilas grandes. Se caracterizan por una distribución extracelular y por filtración glomerular y excreción renal rápidas. No pueden atravesar las bicapas lipídicas de las membranas para entrar en las células de la vasculatura porque son moléculas grandes, polares, hidrófilas. Por tanto, no son eficaces de manera óptima para llevar fármacos hidrófobos tales como paclitaxel dentro de las células y el porcentaje de paclitaxel que se notifica que lleva el tejido vascular tras el despliegue de estos dispositivos es solo del 5-20%. Además, la compatibilidad o la miscibilidad del paclitaxel y la iopromida no es buena y la integridad y la uniformidad del recubrimiento son escasas. Las partículas del recubrimiento se desprenden y se pierden fácilmente durante el manejo. Estas deficiencias afectan adversamente a la cantidad y la uniformidad del fármaco administrado al tejido diana. Por tanto, son necesarios recubrimientos mejorados, recubrimientos que no solo eviten dosis innecesarias de contraste, sino que también mantengan la integridad durante el manejo y que administren de manera más eficaz y uniforme el fármaco y faciliten su absorción por el tejido.

60 Alternativamente, se notifica que los catéteres de balón se han recubierto con agentes terapéuticos hidrófobos que se han mezclado con aceites o lípidos o se han encapsulado en partículas tales como liposomas o polímeros. Todas estas formulaciones de administración de fármacos tienen desventajas significativas. A diferencia de los agentes de contraste hidrófilos, los aceites y lípidos se mezclan bien con fármacos insolubles en agua tales como paclitaxel o rapamicina, pero los tamaños de partícula de los aceites usados para solubilizar los agentes terapéuticos son relativamente inestables, oscilando en una amplia distribución de tamaño de partícula desde varios cientos de nanómetros hasta varios micrómetros de diámetro.

La capacidad de carga de las micelas convencionales es baja. Otra desventaja de las formulaciones de liposomas a base de aceite es la dependencia de la absorción del fármaco de la tasa y el grado de lipólisis. La lipólisis de los triglicéridos a base de aceite es difícil y dependiente de muchos factores y los triglicéridos deben digerirse y el fármaco liberarse con el fin de absorberse por el tejido enfermo. La cantidad de fármaco hidrófobo administrado a los tejidos por estos agentes será baja, porque los liposomas y las micelas no pueden liberar eficazmente el fármaco hidrófobo, que llevan arrastran antes de que se absorba por los tejidos. Por tanto, los aceites y los lípidos no son eficaces a la hora de facilitar la captación rápida y eficaz del fármaco por el tejido durante un tiempo muy breve de despliegue del dispositivo y ningún informe ha mostrado que estos tipos de recubrimientos sean eficaces. La razón de fármaco con respecto a lípido en estas formulaciones es normalmente de 0,2-0,3, puesto que los fármacos están encapsulados en las partículas, micelas o liposomas, lo que requiere una concentración significativamente superior de lípido que de fármaco. Estas tecnologías implican formar las partículas de fármaco/lípido en primer lugar y luego recubrir los dispositivos médicos con las partículas preparadas. Hay varios informes que muestran que la liberación del fármaco de estas formulaciones de aceite/lípido se produce en el intervalo de días a semanas o meses. Esta propiedad no es deseable para situaciones en las que la liberación del fármaco tiene lugar en el intervalo de segundos a minutos. Por tanto, es necesario mejorar significativamente la tecnología para la formulación de aceite/lípido con el fin de que sea útil en tales situaciones.

El fármaco que se encapsula en partículas poliméricas puede tardar incluso más tiempo en difundirse del recubrimiento (el intervalo notificado es de meses a años) y tendrá dificultad adicional en permear los tejidos diana rápidamente. Las microesferas formadas con materiales poliméricos, tales como poliésteres, cuando se usan para encapsular fármacos insolubles en agua, no pueden liberar el fármaco hasta que se degrada el material polimérico. Por tanto, estas microesferas poliméricas son útiles para la liberación sostenida del fármaco a lo largo de un largo periodo de tiempo, pero no pueden liberar rápidamente el fármaco ni facilitar la captación por el tejido.

Combinar fármacos y dispositivos médicos es un área de tecnología complicada. Implica los retos de formulación habituales, tales como los de los productos farmacéuticos orales o inyectables, junto con el reto añadido de mantener la adherencia del fármaco al dispositivo médico hasta que alcanza el sitio diana y posteriormente administrar el fármaco a los tejidos diana con las cinéticas de liberación y absorción deseadas. Los recubrimientos de fármacos de dispositivos médicos también deben tener propiedades tales que no se agrieten con la expansión y contracción del dispositivo, por ejemplo, de un catéter de balón o una endoprótesis. Además, los recubrimientos no deben alterar el rendimiento funcional tal como la presión de estallido y la adaptabilidad de los balones o la resistencia radial de las endoprótesis autoexpandidas o expandidas por balón. El grosor del recubrimiento también debe mantenerse en un mínimo, puesto que un recubrimiento grueso aumentaría el perfil del dispositivo médico y conduciría a escasa capacidad de seguimiento y colocación. Estos recubrimientos generalmente casi no contienen productos químicos líquidos, que normalmente se usan a menudo para estabilizar los fármacos. Por tanto, las formulaciones que son eficaces con píldoras o inyectables podrían no funcionar en absoluto con recubrimientos de dispositivo médico. Si el fármaco se libera del dispositivo demasiado fácilmente, puede perderse durante la colocación del dispositivo antes de que pueda desplegarse en el sitio diana, o puede salirse del dispositivo durante la fase inicial de inflado y ser arrastrado antes de presionarse en contacto con el tejido diana de una pared luminal corporal. Si el fármaco se adhiere demasiado fuertemente, puede que se extraiga el dispositivo antes de que el fármaco pueda liberarse y absorberse por los tejidos en los tejidos diana.

Por tanto, todavía existe una necesidad de desarrollar recubrimientos altamente especializados para dispositivos médicos que puedan administrar rápidamente agentes terapéuticos, fármacos o materiales bioactivos directamente a una zona tisular localizada durante o tras un procedimiento médico, para tratar o prevenir enfermedades vasculares y no vasculares tales como reestenosis. El dispositivo debe liberar rápidamente el agente terapéutico de una manera eficaz y eficiente en la ubicación diana deseada, donde el agente terapéutico debe permear rápidamente el tejido diana para tratar la enfermedad, por ejemplo, para aliviar la estenosis y prevenir la reestenosis y la pérdida luminal tardía de una luz corporal.

Además, cada agente terapéutico tiene una estructura y propiedades diferentes y por tanto requiere una formulación diferente con el fin de lograr las propiedades de recubrimiento óptimas y un beneficio terapéutico óptimo. Los agentes terapéuticos reaccionan de manera diferente con diferentes portadores de fármacos y las reacciones entre el fármaco y el aditivo pueden hacer que el agente terapéutico sea inactivo o produzca degradantes potencialmente tóxicos. Esto se complica adicionalmente por la gran área superficial de los dispositivos médicos recubiertos con fármaco y por la exposición a calor, humedad y condiciones oxidantes durante la esterilización. Estas son especialmente problemáticas si el fármaco terapéutico es sensible a la humedad o propenso a la hidrólisis o la oxidación. El paclitaxel puede hidrolizarse y reacciona con muchos grupos funcionales químicos. La rapamicina y sus derivados se hidrolizan y se oxidan fácilmente. Por tanto, el propósito de determinadas realizaciones de la presente invención es proporcionar un recubrimiento para un dispositivo médico que comprende un aditivo y un agente terapéutico que no contribuya a la degradación del agente terapéutico o que proteja al agente terapéutico, por ejemplo rapamicina y sus derivados, de la oxidación y la hidrólisis durante la esterilización y el almacenamiento del dispositivo antes de su uso, a la vez que todavía permita la administración y penetración de una dosis terapéutica del fármaco en el tejido diana. Las realizaciones de la invención se refieren a la composición y los métodos de fabricación para la preparación y el procesamiento de dispositivos médicos recubiertos que minimicen la

degradación por oxidación y/o hidrólisis de agentes terapéuticos tales como rapamicina y sus derivados. El recubrimiento de realizaciones de la presente invención comprende un agente terapéutico y al menos un aditivo que, basándose en las propiedades únicas de cada agente terapéutico, se combina con ese agente en la capa de recubrimiento para minimizar su degradación y proporcionar un dispositivo médico recubierto con fármaco seguro y eficaz.

El documento WO 2009/051614 A1 describe un dispositivo médico que tiene una capa que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico. La capa contiene un agente terapéutico y un aditivo donde el aditivo tiene una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, y en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals. En realizaciones preferidas, el aditivo comprende palmitato de ascorbilo, oleato de poliglicerol-10, octoxinol-9, p-isononilfenoxipoliglicidol, tiloxapol, niacinamida, clorhidrato de tiamina, ácido nicotínico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico o albúmina.

El documento EP 2123312 A2 describe un procedimiento para reducir el contenido en disolvente en composiciones poliméricas que contienen fármaco, contenidas en depósitos en un dispositivo médico, e implica reducir en primer lugar el contenido en disolvente mediante uno o más métodos de secado convencionales hasta un intervalo de desde aproximadamente el 0,5 por ciento en peso hasta aproximadamente el 10 por ciento en peso del peso total de la composición polimérica. Posteriormente, las composiciones poliméricas que contienen fármaco se tratan adicionalmente mediante un método de secado a temperatura baja para la reducción adicional del contenido en disolvente. En este documento se mencionan antioxidantes tales como hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), tocoferol y ácido ascórbico.

El documento US 2007/0020380 A1 describe un método de proporcionar un antioxidante volátil (por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT) y/o hidroxianisol butilado (BHA)) a un envase con un dispositivo médico tal como una endoprótesis de administración de fármacos.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un catéter de balón para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el catéter de balón una capa que se superpone a una superficie exterior del catéter de balón, comprendiendo la capa un agente terapéutico, hidroxianisol butilado ("BHA") y un aditivo, y en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster.

La divulgación de la presente invención se realiza en el contexto de dispositivos médicos en general, incluyendo métodos para prepararlos, así como sus aplicaciones médicas. Debe entenderse que se busca protección para el catéter de balón tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Las demás divulgaciones se proporcionan para información de antecedentes.

El presente inventor ha encontrado que recubrir la superficie exterior de un dispositivo médico y, particularmente, de un catéter de balón o una endoprótesis, por ejemplo, con una capa que comprende un agente terapéutico y un aditivo que tiene tanto una parte hidrófila como una parte de afinidad por el fármaco es útil para resolver los problemas asociados con los recubrimientos comentados anteriormente. La parte de afinidad por el fármaco es una parte hidrófoba y/o tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals. Sorprendentemente, el presente inventor ha encontrado que el al menos un aditivo según las realizaciones de la presente invención, que comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en combinación con un agente terapéutico, forma un recubrimiento de administración de fármaco eficaz en un dispositivo médico sin el uso de aceites y lípidos, evitando de ese modo la dependencia de la lipólisis y otras desventajas de las formulaciones de recubrimiento a base de aceite convencionales. Además, los aditivos según las realizaciones de la presente invención facilitan la rápida elución del fármaco y la permeación superior del fármaco en los tejidos en un sitio de enfermedad. Por tanto, los recubrimientos según las realizaciones de la presente invención proporcionan una tasa y/o grado de absorción potenciados del agente terapéutico hidrófobo en tejidos enfermos de la vasculatura u otra luz corporal. En las realizaciones de la presente invención, el dispositivo recubierto administra el agente terapéutico al tejido durante un tiempo de despliegue muy breve inferior a 2 minutos y reduce la estenosis y pérdida luminal tardía de una luz corporal.

En la presente invención, el dispositivo comprende una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico. El dispositivo tal como se reivindica es un catéter de balón.

La capa de recubrimiento que se superpone a la superficie de un dispositivo médico comprende un agente terapéutico, un antioxidante (hidroxianisol butilado) y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y

una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En una realización, el compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster se elige de aminoalcoholes, ácido hidroxicarboxílico, éster, amidas, éteres, anhídridos, hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxiéster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, povidona soluble, polivinilpirrolidona soluble con un peso molecular de menos de 4000, Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, urea, biuret, acetamida, amida de ácido láctico, amida de aminoácido, paracetamol, ácido úrico, poliurea, uretano, derivados de urea, niacinamida, N-metilacetamida, N,N-dimetilacetamida, sulfacetamida sódica, versetamida, dietanolamida láurica, dietanolamida láurica mirística, N,N-bis(2-hidroxiethylstearamida), cocamida MEA, cocamida DEA, arginina, ftalato de bis(2-etilhexilo), ftalato de di-n-hexilo, ftalato de dietilo, adipato de bis(2-etilhexilo), adipato de dimetilo, adipato de dioctilo, sebacato de dibutilo, maleato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de trioctilo, citrato de trihexilo, citrato de butiriltriethyl, citrato de trimetilo, ácido y anhídrido acético, ácido y anhídrido benzoico, dianhídrido de ácido dietilentriaminapentaacético, dianhídrido etilendiaminatetraacético, ácido y anhídrido maleico, ácido y anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido nicotínico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, ácido aleurítico, ácido selólico, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas.

En una realización del dispositivo médico, la capa de recubrimiento que se superpone a la superficie de un dispositivo médico comprende un agente terapéutico, un antioxidante (hidroxianisol butilado) y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 20 hasta 750.

En otra realización, la capa de recubrimiento que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico consiste esencialmente en el agente terapéutico, el antioxidante (hidroxianisol butilado) y el aditivo.

En la presente invención, la capa de revestimiento comprende al menos hidroxianisol butilado ("BHA") como antioxidante. Otros antioxidantes incluyen proantocianidinas oligoméricas o poliméricas, polifenoles, polifosfatos, poliazometina, oligómeros de agar con alto contenido en sulfato, quitooligosacáridos, tioéteres oligoméricos y difenilaminas alquiladas, fenoles impedidos estéricamente, aminas impedidas, p-fenilendiamina, trimetilhidroquinonas y difenilaminas alquiladas, fenoles impedidos, butilo terciario, arilaminas, fosfitos, hidroxilaminas, benzofuranonas, p-fenilendiamina, difenilamina, p-fenilendiaminas N,N'-disustituidas, hidroxitolueno butilado ("BHT"), L-ascorbato (vitamina C), vitamina E, romero herbario, extractos de salvia, glutatión, resveratrol, etoxiquina, rosmanol, isorosmanol, rosmaridifenol, galato de propilo, ácido gálico, ácido cafeico, ácido p-cumérico, ácido p-hidroxibenzoico, astaxantina, ácido ferúlico, deshidrozingeronona, ácido clorogénico, ácido elágico, propilparabeno, ácido sinápico, daidzina, glicitina, genistina, daidzeína, gliciteína, genisteína, isoflavonas, terc-butilhidroquinona, difosfito de di(estearil)pentaeritritol, fosfito de tris(2,4-di-terc-butilfenilo), tioldipropionato de dilaurilo, difosfito de bis(2,4-di-terc-butilfenil)pentaeritritol, cinamato de octadecil-3,5,di-terc-butil-4-hidroxilo, tetrakis-metilen-3-(3',5'-di-terc-butil-4-hidroxifenil)propionato-metano, 2,5-di-terc-butilhidroquinona, ionol, pirogalol, retinol, propionato de octadecil-3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenilo), glutatión, ácido lipoico, melatonina, tocoferoles, tocotrienoles, tioles, beta-caroteno, ácido retinoico, criptoxantina, 2,6-di-terc-butilfenol, galato de propilo, catequina, galato de catequina, quercetina y derivados de los mismos.

En otra realización del dispositivo médico, la capa de recubrimiento que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico comprende un agente terapéutico, un antioxidante (hidroxianisol butilado) y un aditivo, en el que el aditivo se elige de p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, Tween 20, Tween 21, Tween 40, Tween 60, Tween 61, Tween 80, Tween 81, Tween 85, oleato de PEG, estearato de PEG, 12-hidroxiestearato de PEG-15 (Solutol HS 15), Cremophor EL & ELP, Cremophor RH40, copolímeros de bloque de poliéster-PEG, PLLA-PEG, PEG-PLLA-PEG, PEG-PPG, PEG-PPG-PEG, copolímeros de injerto de polietilenglicol, Soluplus, copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, laurato de PEG-glicerilo, oleato de PEG-glicerilo, estearato de PEG-glicerilo, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo-6, oleato de poliglicerilo-6, miristato de poliglicerilo-6, palmitato de poliglicerilo-6, laurato de poliglicerilo-10, oleato de poliglicerilo-10, miristato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano de palmitato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano, monooleato de PEG-sorbitano, estearato de PEG-sorbitano, PEG-oleil éter, PEG-lauril éter, Laneth-5, Laneth-10, Laneth-15, Laneth-20, Laneth-25, Laneth-40, Laureth-5, Laureth-10, Laureth-15, Laureth-20, Laureth-25, Laureth-40, Oleth-2, Oleth-5, Oleth-10, Oleth-12, Oleth-16, Oleth-20 y Oleth-25, Steareth-2, Steareth-7, Steareth-8, Steareth-10, Steareth-16, Steareth-20, Steareth-25, Steareth-80, Ceteth-5, Ceteth-10, Ceteth-15, Ceteth-20, Ceteth-25, Ceteth-30, Ceteth-40, PEG-3 oleil-éter (Volpo 3) y PEG-4-lauril éter (Brij 30), laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, lauril éter sulfato de sodio, cetostearyl sulfato de sodio, cetearilsulfato de sodio, tetradecilsulfato de sodio, aceite de ricino sulfatado, colesterilsulfato de sodio,

5 tetradecilsulfato de sodio, miristilsulfato de sodio, octilsulfato de sodio, sulfatos de alquilo ramificados o no ramificados de cadena media, docusato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, laurilsulfoacetato de sodio, alquilbencenosulfonato de sodio, dodecilbencenosulfonato de sodio, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, n-dodecil- β -D-glucopiranosido, n-dodecil- β -D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosido, n-heptil- β -D-tiogluósido, n-hexil- β -D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-noil- β -D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosido, octil- β -D-tiogluopiranosido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina; anhídrido acético, anhídrido benzoico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, pirrolidonacarboxilato de sodio, dianhídrido etilendiaminatetraacético, anhídrido maleico, anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; ciotiamina, dexpantenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfato de menadiona-sodio, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U; albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, a-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de doceciltrimetilamonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquilmetilbencilamonio y ésteres dialquílicos de ácido sodio sulfosuccínico, ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, paracetamol, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, povidona soluble, polivinilpirrolidona soluble con un peso molecular de menos de 4000, Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, urea, biuret, acetamida, amida de ácido láctico, amida de aminoácido, paracetamol, ácido úrico, poliurea, uretano, derivados de urea, niacinamida, N-metilacetamida, N,N-dimetilacetamida, sulfacetamida sódica, versetamida, dietanolamida láurica, dietanolamida láurica mirística, N,N-bis(2-hidroxiestearamida), cocamida MEA, cocamida DEA, arginina y derivados y combinaciones de los mismos.

35 La capa de recubrimiento que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico puede comprender más de un aditivo, en el que cada aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que uno de los uno o más aditivos es un aditivo líquido.

40 En la capa de recubrimiento que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico, el al menos un aditivo puede comprender un primer aditivo y un segundo aditivo, en el que cada aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, y en el que el primer aditivo es más hidrófilo que el segundo aditivo.

50 En la capa de recubrimiento que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico, el al menos un aditivo puede comprender un primer aditivo y un segundo aditivo, en el que cada aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, y en el que el HLB del primer aditivo es mayor que el del segundo aditivo.

55 En la capa de recubrimiento que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, el al menos un aditivo puede comprender un primer aditivo y un segundo aditivo, en el que cada aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, y en el que el Log P del primer aditivo es menor que el del segundo aditivo.

60 En la capa de recubrimiento que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, el al menos un aditivo puede comprender al menos un compuesto químico con al menos un grupo éster. Los productos de ácido orgánico y alcohol constituyen un ejemplo de un compuesto químico con un grupo éster. Los compuestos químicos con grupos éster se usan a menudo como plastificantes para materiales poliméricos. Los ejemplos de un compuesto químico con al menos un grupo éster incluyen sebatos, adipatos, gluteratos y ftalatos. Los ejemplos de estos compuestos químicos son ftalato de bis(2-etilhexilo), ftalato de di-n-hexilo, ftalato de dietilo, adipato de bis(2-

etilhexilo), adipato de dimetilo, adipato de dioctilo, sebacato de dibutilo, maleato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de trioctilo, citrato de trihexilo, citrato de butiriltriethyl y citrato de trimetilo.

5 En la capa de recubrimiento que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, el al menos un aditivo puede comprender al menos un compuesto químico con al menos un grupo amida. En determinadas realizaciones, un compuesto químico con al menos un grupo amida es importante para la formulación de recubrimiento. La urea es un ejemplo de un compuesto químico con al menos un grupo amida. Otros ejemplos de compuestos químicos con al menos un grupo amida incluyen biuret, acetamida, amida de ácido láctico, amida de aminoácido, paracetamol, ácido úrico, poliurea, uretano, derivados de urea, niacinamida, N-metilacetamida, N,N-dimetilacetamida, sulfacetamida sódica, versetamida, dietanolamida láurica, dietanolamida láurica mirística, N,N-bis(2-hidroxiethylstearamida), cocamida MEA, cocamida DEA, arginina y otras amidas de ácido orgánico y derivados de los mismos. Algunos de los compuestos químicos con al menos un grupo amida también tienen uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido o éster.

15 Uno de un compuesto químico con al menos un grupo amida es una povidona soluble y de bajo peso molecular. Algunos ejemplos de povidonas incluyen Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, Kollidon 17, Kollidon 25 y Kollidon 30. Los productos de Kollidon comprenden grados solubles e insolubles de polivinilpirrolidona de diversos pesos moleculares y tamaños de partícula, un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo y una combinación de poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona. Los productos de la familia se denominan povidona, cospovidona y copovidona. Las povidonas y copovidonas solubles de bajos pesos moleculares son aditivos importantes en realizaciones de la presente invención, por ejemplo, Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF y Kollidon 17. La povidona sólida puede mantener la integridad del recubrimiento en los dispositivos médicos. La povidona de bajo peso molecular puede absorberse o permearse en el tejido deseado. El intervalo preferido de peso molecular de la povidona es de menos de 54 000, menos de 11 000, menos de 7000 y menos de 4000. Las povidonas pueden solubilizar los agentes terapéuticos insolubles en agua. Debido a sus propiedades (sólidas, bajo peso molecular y absorción/permeabilidad tisulares), las povidonas y copovidonas son especialmente útiles en realizaciones de las invenciones. Las povidonas pueden usarse en combinación con otros aditivos en realizaciones de la invención. En una realización, la povidona y un tensioactivo no iónico (tal como 12-hidroxiestearato de PEG-15 (Solutol HS 15), Tween 20, Tween 80, Cremophor RH40, Cremophor EL & ELP) pueden formularse con paclitaxel o rapamicina o su análogo como recubrimiento para dispositivos médicos, tales como catéteres de balón.

35 En la capa de recubrimiento que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico, el aditivo puede comprender una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene más de cuatro grupos hidroxilo. En una realización, el compuesto químico que tiene más de cuatro grupos hidroxilo tiene un punto de fusión de 120 °C o menos, y el compuesto químico es un alcohol o un éster.

40 En una realización, la capa que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico no incluye un agente de contraste de unión covalente de yodo. En una realización, el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En una realización, el compuesto químico se elige de aminoalcoholes, ácido hidroxicarboxílico, éster, anhídridos, hidroxicetona, hidroxilactona, hidroxiléster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas. En otra realización, el tensioactivo se elige de tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos, ésteres grasos de PEG, ésteres, éteres y alcoholes grasos omega 3 de PEG, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de PEG-glicerilo, ésteres grasos de PEG-sorbitano, ésteres grasos de azúcar, ésteres de PEG-azúcar y derivados de los mismos.

50 En la capa de recubrimiento que se superpone a la superficie de un dispositivo médico, el aditivo puede ser un tensioactivo. En otra realización, el tensioactivo se elige de tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos, ésteres grasos de PEG, ésteres, éter, amidas y alcoholes grasos omega 3 de PEG, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de PEG-glicerilo, ésteres grasos de PEG-sorbitano, ésteres grasos de azúcar, ésteres de PEG-azúcar y derivados de los mismos.

60 En otra realización, el aditivo es un compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En una realización, el compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster se elige de aminoalcoholes, ácido hidroxicarboxílico, éster, amidas, éteres, anhídridos, hidroxicetona, hidroxilactona, hidroxiléster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas.

65 En otra realización, el aditivo es un compuesto químico hidrófilo con uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster con un peso molecular de menos de 5000-10 000, preferiblemente menos de 1000-5000, más preferiblemente menos de 750-1000, o lo más preferiblemente menos de 750. Se prefiere que el peso

molecular del aditivo sea menor que el del fármaco que va a administrarse. Las moléculas pequeñas pueden difundir rápidamente y se liberan fácilmente de la superficie del balón de administración, portando el fármaco con ellas. Difunden rápidamente del fármaco cuando el fármaco se une al tejido. Sin embargo, el peso molecular de los aditivos no puede ser demasiado bajo; los aditivos con peso molecular de menos de 80 no son deseables porque se evaporan fácilmente y son componentes no estables del recubrimiento. Si el aditivo tiene un peso molecular bajo pero no es volátil, por ejemplo una pasta o un sólido, y no se evapora o reacciona fácilmente, entonces el peso molecular del aditivo puede ser de menos de 80, menos de 50 y menos de 20. En otra realización, el aditivo es una combinación de un tensioactivo y un compuesto químico con uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En otra realización, el aditivo es una combinación de un aminoalcohol y un ácido orgánico; la combinación es ventajosa porque impide la inestabilidad que podría surgir de otro modo debido a la reactividad de los ácidos o las aminas con fármacos tales como paclitaxel. En otra realización, el aditivo es hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxiácido, hidroxiéster o hidroxiamida. En otra realización, el aditivo es gluconolactona o lactona de ácido ribónico de la misma. Aún en otra realización, el aditivo se elige de meglumina/ácido láctico, meglumina/ácido genticólico, meglumina/ácido acético, ácido lactobiónico, Tween 20/sorbitol, Tween 20/ácido lactobiónico, Tween 20/azúcar o derivados de azúcar y N-octanoil-N-metilglucamina. En otra realización, el aditivo es una vitamina o derivado de la misma. En otra realización, el aditivo es un aminoácido o derivado del mismo. En otra realización, el aditivo es una proteína o derivado de la misma. En otra realización, el aditivo es una albúmina. En otra realización, el aditivo es soluble en un disolvente acuoso y es soluble en un disolvente orgánico. En otra realización, el aditivo es un ácido orgánico o un anhídrido del mismo. Aún en otra realización, el aditivo se elige de oleato de sorbitano y ésteres grasos de sorbitano.

En la capa de recubrimiento que se superpone a la superficie de un dispositivo médico, el aditivo es soluble en agua, y en el que el aditivo es un compuesto químico que tiene un peso molecular de desde 20 hasta 750.

En una realización, la capa que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico no incluye aceite, un lípido o un polímero. En otra realización, la capa que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico no incluye aceite. En otra realización, la capa que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico no incluye un polímero. En otra realización, la capa que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico no incluye un aditivo puramente hidrófobo. En una realización, el aditivo no es un agente terapéutico. En otra realización, el aditivo no es ácido salicílico o sales del mismo.

En la capa de recubrimiento que se superpone a la superficie del dispositivo médico, el aditivo puede comprender una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, y en el que el aditivo se elige de p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, oleato de PEG, estearato de PEG, laurato de PEG-glicerilo, Tween 20, Tween 40, Tween 60, oleato de PEG-glicerilo, estearato de PEG-glicerilo, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo-6, oleato de poliglicerilo-6, miristato de poliglicerilo-6, palmitato de poliglicerilo-6, laurato de poliglicerilo-10, oleato de poliglicerilo-10, miristato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano de palmitato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano, monooleato de PEG-sorbitano, estearato de PEG-sorbitano, PEG-oleil éter, PEG-laurail éter, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, n-dodecil- β -D-glucopiranosido, n-dodecil- β -D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosido, n-heptil- β -D-tiogluconósido, n-hexil- β -D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil- β -D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosido, octil- β -D-tiogluconósido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina; anhídrido acético, anhídrido benzoico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, pirrolidonacarboxilato de sodio, dianhídrido etilendiaminatetraacético, anhídrido maleico, anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, acetamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; cicotiamina, dexpanthenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito de menadiona-sodio, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U; albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, a-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de docetiltrimetilamonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquilmethylbencilamonio y ésteres dialquílicos de ácido sodio sulfosuccínico, ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido genticólico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxiopropil)-ciclodextrina, paracetamol, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido genticólico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, gliceroles, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol y derivados y combinaciones de los mismos.

En una realización, el agente terapéutico es uno de paclitaxel, rapamicina, beta-lapachona, vitamina D biológica y una mezcla de estos agentes terapéuticos. En otra realización, el agente terapéutico está en combinación con un segundo agente terapéutico, en el que el agente terapéutico es uno de paclitaxel o rapamicina, y en el que el segundo agente terapéutico es una de beta-lapachona o vitamina D activa biológica.

En una realización, el dispositivo médico que comprende una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico comprende además una capa adherente entre la superficie exterior del dispositivo médico y la capa. En otra realización, el dispositivo comprende además una capa superior que se superpone a la superficie de la capa para reducir la pérdida de fármaco durante el tránsito a través de un cuerpo hasta el tejido. En otra realización, la capa superior que se superpone a la superficie de la capa que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico comprende un aditivo que es menos hidrófilo que el aditivo en la capa que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico, y en el que el aditivo de la capa superior se elige de p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, Tween 20, Tween 40, Tween 60, oleato de PEG, estearato de PEG, glicerilo, oleato de PEG-glicerilo, estearato de PEG-glicerilo, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo-6, oleato de poliglicerilo-6, miristato de poliglicerilo-6, palmitato de poliglicerilo-6, laurato de poliglicerilo-10, oleato de poliglicerilo-10, miristato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano de palmitato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano, monooleato de PEG-sorbitano, estearato de PEG-sorbitano, PEG-oleíl éter, PEG-laurail éter, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil-β-D-glucopiranosido, n-decil-β-D-maltopiranosido, n-dodecil-β-D-glucopiranosido, n-dodecil-β-D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil-β-D-glucopiranosido, n-heptil-β-D-tiogluconósido, n-hexil-β-D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil-β-D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil-β-D-glucopiranosido, octil-β-D-tiogluconósido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina; anhídrido acético, anhídrido benzoico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, pirrolidonacarboxilato de sodio, dianhídrido etilendiaminatetraacético, anhídrido maleico, anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; cicotiamina, dexpanthenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfato de menadiona-sodio, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U; albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobulinas, a-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de doceciltrimetilamonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquilmetilbencilamonio y ésteres dialquílicos de ácido sodio sulfosuccínico, ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, hidroxacetona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencilico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxiopropil)-ciclodextrina, paracetamol, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol y derivados y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el dispositivo médico comprende además una capa de disolvente de dimetilsulfóxido, en el que la capa de disolvente de dimetilsulfóxido se está superponiendo a la superficie de la capa.

En una realización del dispositivo médico, el dispositivo es capaz de liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar el agente terapéutico al tejido en aproximadamente de 0,1 a 2 minutos. En una realización, la concentración del agente terapéutico en la capa es de desde 1 hasta 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. En una realización, la concentración del agente terapéutico en la capa es de desde 2 hasta 10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. En una realización, el agente terapéutico no es soluble en agua.

En una realización, el aditivo potencia la liberación del agente terapéutico del balón. En otra realización, el aditivo potencia la penetración y absorción del agente terapéutico en el tejido. En otra realización, el aditivo tiene una solubilidad en agua y etanol de al menos 1 mg/ml y el agente terapéutico no es soluble en agua.

En otra realización del dispositivo médico, la capa que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico comprende al menos dos aditivos, en el que cada uno de los aditivos comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, y en el que cada aditivo es soluble en un disolvente orgánico polar y es soluble en agua. En un aspecto de esta realización, el disolvente orgánico polar se elige de metanol, etanol, isopropanol, acetona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, metil etil cetona, dimetilsulfóxido,

acetónitrilo, acetato de etilo y cloroformo y mezclas de estos disolventes orgánicos polares con agua. En otro aspecto de esta realización, el dispositivo comprende además una capa superior que se superpone a la superficie de la capa que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico para reducir la pérdida de fármaco durante el tránsito a través de un cuerpo hasta el tejido diana.

5 En otra realización del dispositivo médico, el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo reduce el tamaño del cristal y el número de partículas del agente terapéutico, y en el que el aditivo es soluble en agua y el agente terapéutico no es soluble en agua.

15 En otra realización del dispositivo médico, el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo tiene una cadena grasa de un ácido, éster, éter o alcohol, en el que la cadena grasa puede insertarse directamente en estructuras de membrana lipídica del tejido, y en el que el agente terapéutico no es soluble en agua.

20 En otra realización del dispositivo médico, el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte hidrófoba, en el que el aditivo puede penetrar en y reorganizar estructuras de membrana lipídica del tejido, y en el que el agente terapéutico no es soluble en agua y no está encerrado en micelas ni encapsulado en partículas de polímero.

25 En otra realización del dispositivo médico, el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que el aditivo tiene una cadena grasa de un ácido, éster, éter o alcohol, en el que la cadena grasa se inserta directamente en estructuras de membrana lipídica del tejido, en el que el aditivo tiene uno o más grupos funcionales que tienen afinidad por el fármaco mediante puentes de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals (los grupos funcionales incluyen hidroxilo, éster, amida, ácido carboxílico, amina primaria, secundaria y terciaria, carbonilo, anhídridos, óxidos y aminoalcoholes), en el que el agente terapéutico no es soluble en agua y no está encerrado en micelas ni encapsulado en partículas de polímero, y en el que la capa no incluye un polímero, y la capa no incluye un agente de contraste de unión covalente de yodo.

35 Aún en otra realización, la presente invención se refiere a un recubrimiento de dispositivo médico para administrar un fármaco a un tejido que se prepara a partir de una mezcla. En un aspecto de esta realización, el recubrimiento se prepara a partir de una mezcla que comprende una fase orgánica que contiene partículas de fármaco dispersas en ella y una fase acuosa que contiene un aditivo soluble en agua. En un aspecto de esta realización, el aditivo soluble en agua se elige de polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polipéptidos, tensioactivos solubles en agua, vitaminas solubles en agua y proteínas. En otro aspecto de esta realización, la preparación de la mezcla incluye la homogenización en condiciones de alta cizalladura y opcionalmente bajo presión.

40 En otra realización, la presente invención se refiere a un catéter de balón para administrar un agente terapéutico a un vaso sanguíneo, comprendiendo el catéter una capa de recubrimiento que se superpone a una superficie exterior de un balón. En una realización del catéter de balón, el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, y en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 20 hasta 750.

50 En otra realización del catéter de balón, el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene más de cuatro grupos hidroxilo. En un aspecto de esta realización, el compuesto químico que tiene más de cuatro grupos hidroxilo tiene un punto de fusión de 120 °C o menos y el compuesto químico es un alcohol o un éster.

60 En otra realización, la capa que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico no incluye un agente de contraste de unión covalente de yodo.

65 En una realización, el tensioactivo se elige de tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos, ésteres grasos de PEG, ésteres, éteres y alcoholes grasos omega 3 de PEG, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de PEG-glicerilo, ésteres grasos de PEG-sorbitano, ésteres grasos de azúcar, ésteres de PEG-azúcar y derivados de los mismos. En una realización, el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En una realización, el compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster se elige de aminoalcoholes, ácido, éster y

anhídridos hidroxicarboxílicos, hidroxicetona, hidroxilactona, hidroxíéster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas.

5 En una realización del catéter de balón, la capa de recubrimiento que se superpone a la superficie exterior del balón no incluye un aditivo puramente hidrófobo. En otra realización, la capa de recubrimiento que se superpone a la superficie del balón no contiene un agente de contraste yodado. En otra realización, el aditivo no es un agente terapéutico. En otra realización, el aditivo no es ácido salicílico o sales del mismo. En otra realización, la capa de recubrimiento que se superpone a la superficie del balón no incluye aceite, un lípido o un polímero. Aún en otra
10 realización, la capa de recubrimiento que se superpone a la superficie del balón no incluye aceite. En otro aspecto de esta realización, la capa de recubrimiento no incluye un polímero.

En una realización del catéter de balón, el aditivo en la capa de recubrimiento se elige de p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, Tween 20, Tween 40, Tween 60, oleato de PEG, estearato de PEG, laurato de PEG-glicerilo, oleato de PEG-glicerilo, estearato de PEG-glicerilo, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo-6, oleato de poliglicerilo-6, miristato de poliglicerilo-6, palmitato de poliglicerilo-6, laurato de poliglicerilo-10, oleato de poliglicerilo-10, miristato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano de palmitato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano, monooleato de PEG-sorbitano, estearato de PEG-sorbitano, PEG-oleíl éter, PEG-laurail éter, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, n-dodecil- β -D-glucopiranosido, n-dodecil- β -D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosido, n-heptil- β -D-tiogluconósido, n-hexil- β -D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil- β -D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosido, octil- β -D-tiogluconósido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina; anhídrido acético, anhídrido benzoico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, pirrolidonacarboxilato de sodio, dianhídrido etilendiaminatetraacético, anhídrido maleico, anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; cicotiamina, dexpanthenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito de menadiona-sodio, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U; albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobulinas, a-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de doceciltrimetilamonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquilmetilbencilamonio y ésteres dialquílicos de ácido sodio sulfosuccínico, ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, hidroxicetona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, paracetamol, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol y derivados y combinaciones de los mismos.
45

En una realización, el agente terapéutico es uno de paclitaxel, rapamicina, beta-lapachona, vitamina D biológica y una mezcla de estos agentes terapéuticos. En otra realización, el agente terapéutico está en combinación con un segundo agente terapéutico, en el que el agente terapéutico es uno de paclitaxel o rapamicina, y en el que el segundo agente terapéutico es uno de beta-lapachona o vitamina D activa biológica. En una realización, el agente terapéutico no es soluble en agua.
50

En una realización, el aditivo es soluble en un disolvente orgánico y en agua. En otra realización, el aditivo potencia la penetración y absorción del agente terapéutico en tejido del vaso sanguíneo. En otra realización, el agente terapéutico no es soluble en agua. En otra realización, el aditivo tiene una solubilidad en agua y etanol de al menos 1 mg/ml y el agente terapéutico no es soluble en agua.
55

En una realización del catéter de balón, el catéter comprende además una capa adherente entre la superficie exterior del balón y la capa de recubrimiento. En otra realización, el catéter comprende además una capa superior que se superpone a la capa de recubrimiento, en el que la capa superior reduce la pérdida del agente terapéutico durante el tránsito a través de un cuerpo hasta el vaso sanguíneo. La capa superior comprende un aditivo seleccionado de los aditivos, según las realizaciones de la invención descritas en el presente documento. La capa superior se disolverá lentamente durante el tránsito a través de un cuerpo por la luz corporal hasta el sitio diana para la intervención terapéutica. Esta capa superior reducirá la pérdida de fármaco durante el tránsito y aumentará el fármaco disponible para el tejido cuando el dispositivo médico de realizaciones de la presente invención se presiona en contacto con el tejido luminal. En una realización, el aditivo en la capa superior es menos hidrófilo que el aditivo en la capa de recubrimiento. En otra realización, el catéter comprende además una capa de disolvente de
60
65

dimetilsulfóxido, en el que la capa de disolvente de dimetilsulfóxido se está superponiendo a la superficie de la capa de recubrimiento.

5 En una realización, el catéter de balón es capaz de liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar el agente terapéutico al vaso sanguíneo en aproximadamente de 0,1 a 2 minutos.

En una realización del catéter de balón, la concentración del agente terapéutico en la capa de recubrimiento es de desde 1 hasta 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. En otra realización, la concentración del agente terapéutico en la capa de recubrimiento es de desde 2 hasta 10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

10 Aún en una realización adicional, la presente invención se refiere a un catéter de balón para administrar un agente terapéutico a un vaso sanguíneo. En un aspecto de esta realización, el catéter comprende un elemento alargado que tiene una luz y un extremo distal, un balón expansible unido al extremo distal del elemento alargado y en comunicación de fluido con la luz y una capa de recubrimiento que se superpone a una superficie exterior del balón.
15 En un aspecto de esta realización, el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensoactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 20 hasta 750, y en el que el catéter es capaz de liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar el agente terapéutico al tejido del vaso sanguíneo en menos de aproximadamente 2 minutos. En un aspecto de esta realización, la capa no contiene un agente de contraste yodado.

25 En una realización, el catéter de balón comprende además una capa de disolvente de dimetilsulfóxido que se superpone a la capa de recubrimiento, en el que la capa de dimetilsulfóxido potencia la capacidad del agente terapéutico para penetrar en el vaso sanguíneo. En otra realización, el catéter de balón comprende además una capa adherente entre la superficie exterior del balón y la capa de recubrimiento. Aún en otra realización, el catéter de balón comprende además una capa superior que se superpone a la capa de recubrimiento, en el que la capa superior mantiene la integridad de la capa de recubrimiento durante el tránsito a través de un vaso sanguíneo hasta el sitio diana para la intervención terapéutica.
30

En una realización, la concentración del agente terapéutico en la capa de recubrimiento es de desde 2,5 hasta 6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. En una realización, el tensoactivo se elige de tensoactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos, ésteres grasos de PEG, ésteres, éteres y alcoholes grasos omega 3 de PEG, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de PEG-glicerilo, ésteres grasos de PEG-sorbitano, ésteres grasos de azúcar, ésteres de PEG-azúcar y derivados de los mismos. En una realización, el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En una realización, el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster se elige de aminoalcoholes, ácido, éster y anhídridos hidroxicarboxílicos, hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxieéster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas. En una realización, el compuesto químico tiene más de cuatro grupos hidroxilo y tiene un punto de fusión de 120 °C o menos y el compuesto químico es un alcohol o un éster.
35
40

45 En una realización del catéter de balón, el aditivo se elige de p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, oleato de PEG, estearato de PEG, laurato de PEG-glicerilo, oleato de PEG-glicerilo, estearato de PEG-glicerilo, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo-6, oleato de poliglicerilo-6, miristato de poliglicerilo-6, palmitato de poliglicerilo-6, laurato de poliglicerilo-10, oleato de poliglicerilo-10, miristato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano de palmitato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano, monooleato de PEG-sorbitano, estearato de PEG-sorbitano, PEG-oleil éter, PEG-laurail éter, Tween 20, Tween 40, Tween 60, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, n-dodecil- β -D-glucopiranosido, n-dodecil- β -D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosido, n-heptil- β -D-tiogluconósido, n-hexil- β -D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil- β -D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosido, octil- β -D-tiogluconósido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina; anhídrido acético, anhídrido benzoico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, pirrolidonacarboxilato de sodio, dianhídrido etilendiaminatetraacético, anhídrido maleico, anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutámico, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; cicotiamina, dexpanthenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfato de menadiona-sodio, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U; albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobulinas, α -2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de doceciltrimetilamonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquilmetilbencilamonio y ésteres dialquílicos de ácido sodio sulfosuccínico, ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina,
50
55
60
65

dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, hidroxicetona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxiopropil)-ciclodextrina, paracetamol, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol y derivados y combinaciones de los mismos.

Aún en una realización adicional, la presente invención se refiere a un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el dispositivo una primera capa aplicada a una superficie exterior del dispositivo médico y una segunda capa que se superpone a la primera capa. En un aspecto de esta realización, la primera capa comprende un agente terapéutico y la segunda capa comprende un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals. En un aspecto de esta realización, la primera capa comprende además un aditivo, en el que el aditivo es soluble en agua y la capa no incluye un agente de contraste yodado. En otro aspecto de esta realización, la segunda capa comprende además un agente terapéutico. Aún en un aspecto adicional de esta realización, la primera capa comprende además un aditivo y la segunda capa comprende además un agente terapéutico.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un recubrimiento de dos capas que comprende una primera capa que comprende un agente terapéutico y una capa superior que comprende un aditivo. En un aspecto de esta realización, la capa superior puede superponerse a la primera capa. En un aspecto de esta realización, el aditivo tanto en la primera capa como en la capa superior comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 20 hasta 750. En un aspecto de esta realización, la primera capa no incluye un agente de contraste de unión covalente de yodo. En otro aspecto de esta realización, la capa superior comprende además un agente terapéutico.

También se divulga en el presente documento un método para preparar un dispositivo médico. En un aspecto de esta realización, el método comprende (a) preparar una disolución de recubrimiento que comprende un disolvente orgánico, un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750, (b) aplicar la disolución de recubrimiento a un dispositivo médico y (c) secar la disolución de recubrimiento, formando una capa de recubrimiento. En un aspecto de esta realización, la capa de recubrimiento no incluye un agente de contraste de unión covalente de yodo. En un aspecto de esta realización, la disolución de recubrimiento se aplica sumergiendo una parte de la superficie exterior del dispositivo médico en la disolución de recubrimiento. En otro aspecto de esta realización, la disolución de recubrimiento se aplica pulverizando una parte de la superficie exterior del dispositivo médico con una disolución de recubrimiento. En otro aspecto de esta realización, las etapas (b) y (c) se repiten hasta que se deposita una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico en la capa de recubrimiento sobre la superficie del dispositivo médico. En otro aspecto de esta realización, el grosor total de la capa de recubrimiento es de desde aproximadamente 0,1 hasta 200 micrómetros. Aún en otro aspecto de esta realización, el método comprende además aplicar un disolvente de dimetilsulfóxido a la capa de recubrimiento seca obtenida en etapa (c).

También se divulga en el presente documento un método para preparar un catéter de balón recubierto con fármaco. En un aspecto de esta realización, el método comprende, (a) preparar una disolución de recubrimiento que comprende un disolvente orgánico, un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 20 hasta 750, (b) aplicar la disolución de recubrimiento a un catéter de balón inflado y (c) desinflar y plegar el catéter de balón y secar la disolución de recubrimiento para aumentar la uniformidad del recubrimiento de fármaco.

También se divulga en el presente documento un método para tratar un vaso sanguíneo. En un aspecto de esta

realización, el método comprende insertar un dispositivo médico que comprende una capa de recubrimiento en el vaso sanguíneo, en el que la capa de recubrimiento comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 20 hasta 750, y liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar el agente terapéutico en el tejido del vaso sanguíneo en 2 minutos o menos. En un aspecto de esta realización, la capa de recubrimiento no incluye un agente de contraste de unión covalente de yodo.

También se divulga en el presente documento un método para tratar una oclusión total o estrechamiento de vías corporales. En un aspecto de esta realización, el método comprende eliminar placas de la vía corporal, insertar un dispositivo médico que comprende una capa de recubrimiento en la vía corporal, en el que la capa de recubrimiento comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750, y liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar el agente terapéutico en el tejido de la vía corporal en 2 minutos o menos.

También se divulga en el presente documento un método para tratar tejido de un cuerpo que comprende poner un dispositivo médico que comprende una capa de recubrimiento en contacto con tejido del cuerpo, en el que la capa de recubrimiento comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 20 hasta 750, y liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar el agente terapéutico en el tejido en 2 minutos o menos. En una realización, la capa de recubrimiento no incluye un agente de contraste covalente de yodo. En un aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de una de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, senos, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

También se divulga en el presente documento un procedimiento de producción de un catéter de balón. En un aspecto de esta realización, el procedimiento comprende preparar una disolución que comprende un disolvente orgánico, un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 20 hasta 750, aplicar la disolución al catéter de balón, y evaporar el disolvente. En una realización, la disolución no contiene un agente de contraste yodado.

Aún en una realización adicional, la presente invención se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, en el que el aditivo es uno de éster graso de PEG, éter graso de PEG y alcoholes grasos de PEG. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de laurato de PEG-8, oleato de PEG-8, estearato de PEG-8, oleato de PEG-9, laurato de PEG-10, oleato de PEG-10, laurato de PEG-12, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, laurato de PEG-20, oleato de PEG-20, dilaurato de PEG-20, dioleato de PEG-20, diestearato de PEG-20, dilaurato de PEG-32 y dioleato de PEG-32. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de una de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, senos, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

Aún en una realización adicional, la presente invención se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, en el que el aditivo es uno de glicerol y poliésteres grasos de glicerol y ésteres grasos de PEG-glicerol. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de oleato de poliglicerilo, dioleato de poliglicerilo-2, trioleato de poliglicerilo-10, estearato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, linoleato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo-10, oleato de poliglicerilo-10, mono- y dioleato de poliglicerilo 10, estearato de poliglicerilo-10, laurato de poliglicerilo-10, miristato de poliglicerilo-10, palmitato de poliglicerilo-10, linoleato de poliglicerilo-10, estearato de poliglicerilo-6, laurato de poliglicerilo-6, miristato de poliglicerilo-6, palmitato de poliglicerilo-6 y linoleato de poliglicerilo-6, polirricinoleatos de poliglicerilo, laurato de PEG-20-glicerilo, laurato de PEG-30-glicerilo, laurato de PEG-40-glicerilo, oleato de PEG-20-glicerilo y oleato de PEG-30-glicerilo. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de una de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, senos, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

Aún en una realización adicional, la presente invención se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, en el que el aditivo es uno de ésteres grasos de sorbitano y ésteres de PEG-sorbitano. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monolaurato de PEG-20-sorbitano, monopalmitato de PEG-20-sorbitano, monooleato de PEG-20-sorbitano y monoestearato de PEG-20-sorbitano. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de una de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, senos, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

Aún en una realización adicional, la presente invención se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, en el que el aditivo es un compuesto químico que contiene un resto de fenol. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de p-isononilfenoxipoliglicidol, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, octoxinol-9 y monoxinol-9. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de una de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, senos, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

Aún en una realización adicional, la presente invención se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, en el que el aditivo se elige de monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil-β-D-glucopiranosido, n-decil-β-D-maltopiranosido, n-dodecil-β-D-glucopiranosido, n-dodecil-β-D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil-β-D-glucopiranosido, n-heptil-β-D-tioglucoósido, n-hexil-β-D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil-β-D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil-β-D-glucopiranosido, octil-β-D-tioglucopiranosido, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, glucamina, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido glulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico y glucosamina. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de una de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, senos, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

Aún en una realización adicional, la presente invención se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, en el que el aditivo es un tensioactivo iónico. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de doceciltrimetilamonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquilmetilbencilamonio, cloruro de edrofonio, bromuro de domifeno, ésteres dialquílicos de ácido sodio sulfosuccínico, dioctilsulfosuccinato de sodio, colato de sodio y taurocolato de sodio. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de una de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, senos, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

Aún en una realización adicional, la presente invención se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, en el que el aditivo es una vitamina o derivado de vitamina. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico, cetotiamina, cicotiamina, dexpantenol, niacinamida, ácido nicotínico y sus sales, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito de menadionasodio, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6, vitamina U, ergosterol, 1-alfa-hidroxicolecalciferol, vitamina D2, vitamina D3, alfa-caroteno, beta-caroteno, gamma-caroteno, vitamina A, fursultiamina, metilol-riboflavina, octotiamina, prosultiamina, riboflavina, vintiamol, dihidrovitamina K1, diacetato de menadiol, dibutirato de menadiol, disulfato de menadiol, menadiol, vitamina K1, óxido de vitamina K1, vitaminas K2, y vitamina K-S(II). En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de una de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, senos, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

Aún en una realización adicional, la presente invención se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, en el que el aditivo es un aminoácido, una sal de aminoácido o un derivado de aminoácido. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, prolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina y derivados de los mismos. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de una de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, senos, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

Aún en una realización adicional, la presente invención se refiere a un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el dispositivo una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, en el que el aditivo es un péptido, oligopéptido o proteína. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de albúminas, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, a-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos y lipasas. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de una de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, senos, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

Aún en una realización adicional, la presente invención se refiere a un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el dispositivo una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, en el que el aditivo incluye una combinación o mezcla tanto de un tensioactivo como de un compuesto químico, en el que el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En un aspecto de esta realización, el tensioactivo se elige de tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos, ésteres grasos de PEG, ésteres, éteres y alcoholes grasos omega 3 de PEG, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de PEG-glicerilo, ésteres grasos de PEG-sorbitano, ésteres grasos de azúcar, ésteres de PEG-azúcar y derivados de los mismos. En otro aspecto de esta realización, el compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster tiene un peso molecular de desde 20 hasta 750. En otro aspecto de esta realización, el compuesto químico se elige de aminoalcoholes, ácido, éster y anhídridos hidroxicarboxílicos, hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxíster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas. En otro aspecto de esta realización, el compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster se elige de ácido y anhídrido acético, ácido y anhídrido benzoico, dianhídrido de ácido dietilentriaminapentaacético, dianhídrido etilendiaminatetraacético, ácido y anhídrido maleico, ácido y anhídrido succínico, ácido y anhídrido diglicólico, ácido y anhídrido glutárico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido nicotínico, ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoscórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, sorbitol, glucitol, fosfatos de azúcar, fosfato de glucopiranososa, sulfatos de azúcar, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, xilitol, 2-etoxietanol, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, paracetamol, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina descritos anteriormente, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol y derivados y combinaciones de los mismos. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de una de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, senos, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

Aún en otra realización, la presente invención se refiere a un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el dispositivo una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, en el que el aditivo se elige de hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico y ácido lactobiónico.

Aún en otra realización, la presente invención se refiere a un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el dispositivo una capa que se superpone a una superficie exterior del dispositivo médico, en el que el agente terapéutico es paclitaxel o rapamicina y el aditivo se elige de sorbitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, oligómeros de polietilenglicol y polipropilenglicol de copolímero de bloque, xilitol, 2-etoxietanol, azúcares, galactosa, glucosa, manosa, xilosa, sacarosa, lactosa, maltosa, Tween 20, Tween 40, Tween 60 y sus derivados, en el que la razón en peso de fármaco con respecto a aditivo es de desde 0,5 hasta 3, en el que el agente terapéutico y el aditivo se liberan simultáneamente.

Muchas realizaciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar una enfermedad vascular y para reducir la estenosis y la pérdida luminal tardía, o son útiles en la fabricación de dispositivos para ese fin.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización a modo de ejemplo de un catéter de balón según la presente invención.

Las figuras 2A-2C son vistas en sección transversal de diferentes realizaciones de la parte distal del catéter de balón de la figura 1, tomadas a lo largo de la línea A-A, que muestran capas de recubrimiento a modo de ejemplo.

Descripción detallada de realizaciones a modo de ejemplo

Las realizaciones de la presente invención se refieren a catéteres de balón que tienen un recubrimiento que libera fármacos rápidamente y a métodos para preparar tales dispositivos recubiertos. El agente terapéutico según las realizaciones de la presente invención no requiere una liberación retardada o a largo plazo y, en cambio, preferiblemente el agente terapéutico y el aditivo se liberan en un periodo de tiempo muy corto para proporcionar un efecto terapéutico tras el contacto con el tejido. Un objeto de las realizaciones de la presente invención es facilitar la

captación rápida y eficaz del fármaco por el tejido diana durante el despliegue transitorio del dispositivo en un sitio diana.

5 Tal como se muestra en la figura 1, en una realización, el dispositivo médico es un catéter de balón. El catéter de balón puede ser cualquier catéter adecuado para el uso deseado, incluyendo catéteres de balón convencionales conocidos por un experto habitual en la técnica. Por ejemplo, el catéter 10 de balón puede incluir un balón 12 inflable, expansible en un extremo distal del catéter 10, un conjunto 16 de asidero en un extremo proximal del catéter 10 y un elemento 14 flexible alargado que se extiende entre los extremos proximal y distal. El conjunto 16 de asidero puede conectarse a y/o recibir uno o más dispositivos médicos adecuados, tales como una fuente de medios de inflado (por ejemplo, aire, solución salina o medios de contraste). El elemento 14 flexible puede ser un tubo compuesto por material biocompatible adecuado y que tiene una o más luces en el mismo. Al menos una de las luces está configurada para alojar medios de inflado y pasar tales medios al balón 12 para su expansión. El catéter de balón puede ser un catéter de intercambio rápido o por hilo y está compuesto por cualquier material biocompatible adecuado.

15 En una realización, la presente invención proporciona un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido. El dispositivo incluye una capa aplicada a una superficie exterior de un catéter de balón. La capa incluye un agente terapéutico, hidroxianisol butilado y un aditivo. Con fines de referencia, el balón representado en la figura 2A está recubierto con una capa 20 que incluye un agente terapéutico y un aditivo. El dispositivo puede incluir opcionalmente una capa adherente. Por ejemplo, tal como se muestra en la realización representada en la figura 2B, el balón 12 está recubierto con una capa 22 adherente. Una capa 24 que incluye un agente terapéutico y un aditivo está superpuesta sobre la capa adherente. La capa adherente, que es una capa separada que subyace a la capa de recubrimiento de fármacos, mejora la adherencia de la capa de recubrimiento de fármacos a la superficie exterior del dispositivo médico y protege la integridad del recubrimiento. Por ejemplo, si el fármaco y el aditivo difieren en su adherencia al dispositivo médico, la capa adherente puede impedir la pérdida diferencial de componentes y mantener la razón de fármaco con respecto a aditivo en el recubrimiento durante el tránsito a un sitio diana para la intervención terapéutica. Además, la capa adherente puede funcionar para facilitar la liberación rápida de los componentes de la capa de recubrimiento de la superficie del dispositivo tras el contacto con tejidos en el sitio diana. El dispositivo puede incluir una capa superior. La capa superior puede reducir la pérdida de la capa de fármaco antes de entrar en contacto con tejidos diana, por ejemplo durante el tránsito del balón 12 al sitio de intervención terapéutica o durante los primeros momentos de inflado del balón 12 antes de que se presione la capa 20 de recubrimiento en contacto directo con el tejido diana.

35 En una realización, la densidad de concentración del al menos un agente terapéutico aplicado a la superficie del dispositivo médico es de desde aproximadamente 1 hasta $20 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, o más preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta $6 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. La razón en peso del agente terapéutico con respecto al aditivo es de desde aproximadamente 0,5 hasta 100, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 hasta 5, desde 0,5 hasta 3 y, adicionalmente, por ejemplo, desde aproximadamente 0,8 hasta 1,2. Si la razón (en peso) del agente terapéutico con respecto al aditivo es demasiado baja, entonces el fármaco puede liberarse prematuramente y, si la razón es demasiado alta, entonces el fármaco puede no eluir o absorberse de manera suficientemente rápida por el tejido cuando se despliega en el sitio diana.

45 En otra realización, el agente terapéutico es paclitaxel o rapamicina y el aditivo se elige de sorbitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, xilitol, 2-etoxietanol, azúcares, galactosa, glucosa, manosa, xilosa, sacarosa, lactosa, maltosa, Tween 20, Tween 40, Tween 60 y sus derivados, en la que la razón en peso del agente terapéutico con respecto al aditivo es desde 0,5 hasta 3. Si la razón de fármaco con respecto a aditivo está por debajo de 0,5, entonces el fármaco puede liberarse prematuramente y, si la razón está por encima de 3, entonces el fármaco puede no eluir o absorberse de manera suficientemente rápida por el tejido cuando se despliega en el sitio diana. En otras realizaciones, la capa puede incluir más de un aditivo. Por ejemplo, un aditivo puede servir para mejorar la adhesión al balón de otro aditivo o aditivos que son superiores en promover la liberación del fármaco o la captación del fármaco por el tejido.

55 En otras realizaciones, la capa puede incluir al menos un agente terapéutico, al menos un aditivo y al menos un portador polimérico para recubrir un balón. El aditivo en la capa mejora la compatibilidad del fármaco y el portador polimérico. Reduce el tamaño o elimina las partículas cristalinas del fármaco en la matriz polimérica del recubrimiento. La distribución uniforme del fármaco en el recubrimiento mejora los desenlaces clínicos mediante la administración de manera más uniforme del fármaco a los tejidos diana.

60 En otra realización, el dispositivo comprende dos capas aplicadas a una superficie exterior de un catéter de balón. La primera capa comprende un agente terapéutico. La primera capa puede comprender opcionalmente un aditivo o aditivos. La segunda capa comprende un aditivo o aditivos. La segunda capa puede incluir opcionalmente al menos un agente terapéutico. Cuando las capas primera y segunda contienen ambas un agente terapéutico, el contenido del agente terapéutico en la segunda capa es inferior al contenido del agente terapéutico en la primera capa. En una realización, la segunda capa está superpuesta sobre la primera capa. En esta disposición, la segunda capa puede impedir la pérdida de fármaco durante el despliegue del dispositivo médico dentro de los conductos corporales, por ejemplo, cuando un catéter de balón atraviesa la anatomía sinuosa hacia un sitio tisular en la vasculatura.

En otra realización, el dispositivo comprende dos capas aplicadas a una superficie exterior del dispositivo médico y, particularmente, un catéter de balón, por ejemplo. La primera capa comprende un agente terapéutico. La primera capa puede comprender opcionalmente un aditivo o aditivos. La segunda capa comprende un aditivo o aditivos. La segunda capa puede incluir opcionalmente al menos un agente terapéutico. Cuando las capas primera y segunda contienen ambas un agente terapéutico, el contenido del agente terapéutico en la primera capa es inferior al contenido del agente terapéutico en la segunda capa. En una realización, la segunda capa está superpuesta sobre la primera capa. Esta disposición es útil, por ejemplo, en el caso de un agente terapéutico que se adhiere demasiado estrechamente a la superficie del balón para eluir rápidamente del balón cuando se infla en el sitio diana. En esta disposición, la primera capa funciona para facilitar la liberación rápida de la mayor parte del fármaco, que está en la segunda capa, de la superficie del dispositivo mientras se infla en el sitio diana de intervención terapéutica.

En otras realizaciones se usan dos o más agentes terapéuticos en combinación en la capa fármaco-aditivo.

En una realización adicional, el dispositivo que tiene un recubrimiento de dos capas puede incluir opcionalmente una capa adherente. La capa adherente no contiene un agente terapéutico. Por ejemplo, tal como se muestra en la realización representada en la figura 2C, el balón 12 está recubierto con una capa 22 adherente. Una primera capa 26 que comprende un agente terapéutico y opcionalmente un aditivo o aditivos está superpuesta sobre la capa 22 adherente. Una segunda capa 28 que comprende un aditivo y opcionalmente un agente terapéutico está superpuesta sobre la primera capa 26. La capa adherente mejora la adherencia de la primera capa a la superficie exterior del dispositivo médico y protege la integridad de la primera capa. Por ejemplo, si el fármaco y el aditivo o aditivos en la primera capa difieren en su fuerza de adherencia al dispositivo médico, la capa adherente puede prevenir la pérdida diferencial de componentes y mantener la razón de fármaco con respecto a aditivo y de aditivo con respecto a aditivo en las capas primera y segunda durante el tránsito a un sitio diana para la intervención terapéutica. Además, la capa adherente puede funcionar para facilitar la rápida elución de la capa de recubrimiento de la superficie del dispositivo tras el contacto con tejidos en el sitio diana. En una realización, la primera capa, la segunda capa y la capa adherente contienen cada una un aditivo.

Opcionalmente, el tratamiento posterior con dimetilsulfóxido (DMSO) u otro disolvente puede ser ventajoso puesto que el DMSO puede mejorar adicionalmente la penetración y la absorción del fármaco dentro del tejido. El DMSO desplaza el agua de los dominios de proteínas y grupos de cabezas lipídicas de la bicapa lipídica de la membrana de las células diana para aflojar indirectamente la estructura lipídica, acelerando la absorción y penetración de fármacos.

También se divulga en el presente documento un método de prevención de complicaciones o recaída de enfermedad (tal como cáncer o reestenosis) tras un procedimiento quirúrgico o de intervención tal como PTCA, PTA, despliegue de endoprótesis, eliminación de placa o estenosis mediante aterorreducción, aterectomía o procedimientos con láser, la composición farmacéutica se administra localmente en o cerca del sitio de intervención por medio de un balón recubierto con fármaco. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede administrarse mediante balón en cavidades creadas mediante la eliminación quirúrgica del tejido canceroso con el fin de reducir el riesgo de recaída.

Muchas realizaciones de la presente invención son particularmente útiles para tratar la enfermedad vascular y para reducir la estenosis y la pérdida luminal tardía, o son útiles en la fabricación de dispositivos para ese fin o en métodos de tratamiento de esa enfermedad.

Aditivo

El aditivo de las realizaciones de la presente invención tiene dos partes. Una parte es hidrófila y la otra parte es una parte de afinidad por el fármaco. La parte de afinidad por el fármaco es una parte hidrófoba y/o tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals. La parte de afinidad por el fármaco del aditivo puede unirse al fármaco lipófilo, tal como rapamicina o paclitaxel. La parte hidrófila acelera la difusión y aumenta la permeación del fármaco dentro del tejido. Puede facilitar el movimiento rápido del fármaco fuera del dispositivo médico durante el despliegue en el sitio diana impidiendo que las moléculas hidrófobas del fármaco se aglutinen entre sí y al dispositivo, aumentando la solubilidad del fármaco en los espacios intersticiales y/o acelerando el paso del fármaco a través de grupos de cabezas polares a la bicapa lipídica de las membranas celulares de tejidos diana. Los aditivos de las realizaciones de la presente invención tienen dos partes que funcionan juntas para facilitar la liberación rápida del fármaco de la superficie del dispositivo y la captación por el tejido diana durante el despliegue (acelerando el contacto del fármaco con los tejidos por los que el fármaco tiene afinidad elevada) mientras que se impide la liberación prematura del fármaco de la superficie del dispositivo antes del despliegue del dispositivo en el sitio diana.

En las realizaciones de la presente invención, el agente terapéutico se libera rápidamente una vez que el dispositivo médico entra en contacto con el tejido y se absorbe fácilmente. Por ejemplo, determinadas realizaciones de dispositivos de la presente invención incluyen catéteres de balón recubiertos con fármacos que administran un producto farmacéutico antiproliferativo lipófilo (tal como paclitaxel o rapamicina) al tejido vascular a través de un

contacto de presión directa, breve a alta concentración del fármaco durante la angioplastia de balón. El fármaco lipófilo queda retenido preferiblemente en el tejido diana en el sitio de administración, donde inhibe la hiperplasia y la reestenosis, permitiendo todavía la endotelialización. En estas realizaciones, las formulaciones de recubrimiento de la presente invención no solo facilitan la liberación rápida del fármaco de la superficie del balón y la transferencia del fármaco dentro de los tejidos diana durante el despliegue, sino que también impiden que el fármaco difunda del dispositivo durante el tránsito a través de una anatomía arterial sinuosa antes de alcanzar el sitio diana y la explosión del dispositivo durante la fase inicial de inflado del balón, antes de que se presione el recubrimiento de fármacos en contacto directo con la superficie de la pared del vaso.

El aditivo según determinadas realizaciones tiene una parte de afinidad por el fármaco y una parte hidrófila. La parte de afinidad por el fármaco es una parte hidrófoba y/o tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals. La parte de afinidad por el fármaco puede incluir compuestos hidrocarbonados orgánicos alifáticos y aromáticos, tales como benceno, tolueno y alcanos, entre otros. Estas partes no son solubles en agua. Pueden unirse tanto a un fármaco hidrófobo, con el que comparten similitudes estructurales, como a lípidos de membranas celulares. No tienen yodo unido covalentemente. La parte de afinidad por el fármaco puede incluir grupos funcionales que pueden formar puentes de hidrógeno con el fármaco y con ella misma. La parte hidrófila puede incluir grupos hidroxilo, grupos amina, grupos amida, grupos carbonilo, ácidos y anhídridos carboxílicos, óxido de etilo, etilglicol, polietilenglicol, ácido ascórbico, aminoácido, aminoalcohol, glucosa, sacarosa, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, sales orgánicas y sus moléculas sustituidas, entre otros. Pueden ser ventajosos uno o más grupos hidroxilo, carboxilo, ácido, amida o amina, por ejemplo, puesto que desplazan fácilmente las moléculas de agua que se unen mediante puentes de hidrógeno a grupos con cabeza polar y proteínas de superficie de membranas celulares y pueden funcionar para eliminar esta barrera entre el fármaco hidrófobo y los lípidos de la membrana celular. Estas partes pueden disolverse en agua y disolventes polares. Estos aditivos no son aceites, lípidos o polímeros. El agente terapéutico no está encerrado en micelas o liposomas ni encapsulado en partículas de polímero. El aditivo de realizaciones de la presente invención tiene componentes tanto para unirse al fármaco como para facilitar su rápido movimiento fuera del dispositivo médico durante el despliegue y dentro de los tejidos dianas.

Los aditivos en realizaciones de la presente invención son tensioactivos y compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. Los tensioactivos incluyen tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos. Los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster se eligen de aminoalcoholes, ácido y anhídridos hidroxicarboxílicos, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, azúcares, glucosa, sacarosa, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas y sus moléculas sustituidas.

Tal como se conoce bien en la técnica, los términos "hidrófilo" e "hidrófobo" son términos relativos. Para funcionar como un aditivo en las realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención, el compuesto incluye restos hidrófilos cargados o polares así como restos hidrófobos no polares (lipófilos).

Un parámetro empírico usado comúnmente en la química médica para caracterizar la hidrofobicidad e hidrofiliidad relativas de los compuestos farmacéuticos es el coeficiente de reparto, P, la razón de concentraciones del compuesto no ionizado en las dos fases de una mezcla de dos disolventes inmiscibles, habitualmente octanol y agua, de manera que $P = \frac{[\text{sóluto}]_{\text{octanol}}}{[\text{sóluto}]_{\text{agua}}}$. Los compuestos con log P superiores son más hidrófobos, mientras que los compuestos con log P inferiores son más hidrófilos. La regla de Lipinski sugiere que los compuestos farmacéuticos que tienen $\log P < 5$ normalmente tienen más permeabilidad a través de la membrana. Para los fines de determinadas realizaciones de la presente invención, es preferible que el aditivo tenga un log P menor que el log P del fármaco que va a formularse (como ejemplo, el log P de paclitaxel es 7,4). Una mayor diferencia de log P entre el fármaco y el aditivo puede facilitar la separación de fases del fármaco. Por ejemplo, si el log P del aditivo es mucho menor que el log P del fármaco, el aditivo puede acelerar la liberación del fármaco en un entorno acuoso de la superficie de un dispositivo al que en otro caso podría estar adherido estrechamente el fármaco, acelerando de ese modo la administración del fármaco al tejido durante el breve despliegue en el sitio de intervención. En determinadas realizaciones de la presente invención, el log P del aditivo es negativo. En otras realizaciones, el log P del aditivo es menor que el log P del fármaco. Aunque el coeficiente de reparto octanol-agua de un compuesto, P o log P, es útil como medición de la hidrofiliidad e hidrofobicidad relativas, es meramente una guía aproximada que puede ser útil para definir aditivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención.

El recubrimiento de realizaciones de la presente invención comprende un agente terapéutico y al menos un aditivo que, basándose en las propiedades únicas de cada agente terapéutico, se combina con ese agente en la capa de recubrimiento para minimizar su degradación y proporcionar un dispositivo médico recubierto con fármaco seguro y eficaz. Los aditivos en realizaciones de la presente invención no reaccionan químicamente con grupos funcionales del agente activo terapéutico. Cada agente activo terapéutico tiene su estructura química y propiedades únicas y reacciona de manera diferente con diferentes portadores de fármaco de aditivo, y las reacciones entre el fármaco y el aditivo pueden hacer que el agente terapéutico sea inactivo o produzca degradantes potencialmente tóxicos. El aditivo se selecciona de manera que no tenga grupos funcionales que reaccionan con grupos funcionales del agente activo terapéutico. Tales reacciones entre el fármaco y el aditivo harían en otro caso que el agente terapéutico sea

5 inactivo o produzca degradantes potencialmente tóxicos. Es importante hacer corresponder el agente terapéutico con un(os) aditivo(s) seleccionado(s) con el fin de minimizar la degradación del agente terapéutico y para que el dispositivo médico recubierto con fármaco sea seguro y eficaz. El paclitaxel reacciona con muchos grupos funcionales tales como ácido, agua, oxígeno y amina. La rapamicina y sus derivados pueden hidrolizarse u oxidarse fácilmente. La gran área superficial de los dispositivos médicos recubiertos hace que la optimización de la estabilidad del agente activo en el recubrimiento sea incluso más importante. Los dispositivos médicos recubiertos con fármaco se exponen a mucho calor, humedad y condiciones oxidantes durante la esterilización y, a menudo, se almacenan durante periodos de tiempo prolongados antes de su uso. El aditivo en realizaciones de la presente invención se selecciona cuidadosamente para minimizar la degradación del agente terapéutico durante la exposición a condiciones duras y almacenamiento prolongado. Algunos de los fármacos, por ejemplo rapamicina y sus derivados, son sensibles al oxígeno y a la humedad y se oxidan o se hidrolizan fácilmente. Los inventores encontraron que los antioxidantes son aditivos que protegen a fármacos tales como rapamicina de la oxidación y la hidrólisis. Las realizaciones de la presente invención proporcionan un recubrimiento para un dispositivo médico que comprende aditivo y agente activo en el que el aditivo no contribuye a la degradación del agente activo o (como ocurre con aditivos antioxidantes) protege al agente activo de la degradación.

20 También se divulgan en el presente documento métodos para fabricar (incluyendo métodos para la composición, la preparación y el procesamiento del recubrimiento) dispositivos médicos recubiertos que minimizan la degradación mediante oxidación y/o hidrólisis de agentes terapéuticos sensibles tales como rapamicina y sus derivados. El procesamiento, acondicionamiento y almacenamiento de los dispositivos médicos recubiertos es especialmente importante para la estabilidad del fármaco y, en realizaciones de la presente invención, reducir el oxígeno y la humedad en el acondicionamiento minimiza adicionalmente la oxidación y la hidrólisis de los agentes terapéuticos a lo largo del tiempo durante el almacenamiento prolongado. Los métodos de determinadas realizaciones proporcionan el procesamiento y el acondicionamiento del dispositivo médico recubierto con el fin de minimizar la degradación de los agentes terapéuticos.

30 Los aditivos adecuados que pueden usarse en realizaciones de la presente invención incluyen, sin limitación, excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos, productos naturales y derivados de los mismos (tales como azúcares, vitaminas, aminoácidos, péptidos, proteínas y ácidos grasos), oligómeros de bajo peso molecular, tensioactivos (aniónicos, catiónicos, no iónicos e iónicos) y mezclas de los mismos. La siguiente lista detallada de aditivos útiles en la presente invención se proporciona únicamente para fines de ejemplo y no se pretende que sea exhaustiva. Muchos otros aditivos pueden ser útiles para los propósitos de la presente invención.

35 Tensioactivos

El tensioactivo puede ser cualquier tensioactivo adecuado para su uso en composiciones farmacéuticas. Tales tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos o no iónicos. Las mezclas de tensioactivos también están dentro del alcance de la invención, como son combinaciones de tensioactivo y otros aditivos. Los tensioactivos a menudo tienen una o más cadenas alifáticas largas tales como ácidos grasos que pueden insertarse directamente en bicapas lipídicas de membranas celulares para formar parte de la estructura lipídica, mientras que otros componentes de los tensioactivos aflojan la estructura lipídica y mejoran la absorción y penetración de fármacos. El agente de contraste iopromida no tiene estas propiedades.

45 Un parámetro empírico usado comúnmente para caracterizar la hidrofiliidad e hidrofobicidad relativas de los tensioactivos es el equilibrio hidrófilo-lipófilo (valor de "HLB"). Los tensioactivos con valores de HLB inferiores son más hidrófobos y tienen mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con valores de HLB superiores son más hidrófilos y tienen mayor solubilidad en disoluciones acuosas. Usando los valores de HLB como una guía aproximada, se considera en general que los tensioactivos hidrófilos son aquellos compuestos que tienen un valor de HLB mayor de aproximadamente 10, así como los compuestos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos para los que la escala de HLB no es aplicable en general. De manera similar, los tensioactivos hidrófobos son compuestos que tienen un valor de HLB menor de aproximadamente 10. En determinadas realizaciones de la presente invención, se prefiere un valor de HLB superior, puesto que la hidrofiliidad aumentada puede facilitar la liberación del fármaco hidrófobo de la superficie del dispositivo. En una realización, el HLB del aditivo tensioactivo es superior a 10. En otra realización, el HLB del aditivo es superior a 14. Alternativamente, pueden preferirse tensioactivos que tienen HLB inferior cuando se usan para impedir la pérdida de fármaco antes del despliegue del dispositivo en el sitio diana, por ejemplo en un recubrimiento superior sobre una capa de fármaco que tiene un aditivo muy hidrófilo. Los valores de HLB de aditivos tensioactivos en determinadas realizaciones están en el intervalo de 0,0-40.

60 Debe entenderse que el valor de HLB de un tensioactivo es meramente una guía aproximada usada en general para permitir la formulación de emulsiones industriales, farmacéuticas y cosméticas, por ejemplo. Para muchos tensioactivos importantes, incluyendo varios tensioactivos polietoxilados, se ha notificado que los valores de HLB pueden diferir en hasta aproximadamente 8 unidades de HLB, dependiendo del método empírico elegido para determinar el valor de HLB (Schott, J. Pharm. Sciences, 79(1), 87-88 (1990)). Teniendo en cuenta estas dificultades inherentes y usando los valores de HLB como guía, pueden identificarse tensioactivos que tienen hidrofiliidad o hidrofobicidad adecuada para su uso en las realizaciones de la presente invención, tal como se describe en el presente documento.

Ácidos grasos de PEG y mono y diésteres de ácidos grasos de PEG

5 Aunque el polietilenglicol (PEG) por sí mismo no funciona como tensioactivo, una variedad de ésteres de ácidos grasos de PEG tienen propiedades de tensioactivo útiles. Entre los monoésteres de ácidos grasos de PEG, los ésteres de ácido láurico, ácido oleico y ácido esteárico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eicosapentanoico, ácido eúrico, ácido ricinoleico y ácido docosahecanoico son los más útiles en realizaciones de la presente invención. Los tensioactivos hidrófilos preferidos incluyen laurato de PEG-8, oleato de PEG-8, estearato de PEG-8, oleato de PEG-9, laurato de PEG-10, oleato de PEG-10, laurato de PEG-12, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, laurato de PEG-20 y oleato de PEG-20. El 12-hidroxiestearato de PEG-15 (Solutol HS 15) es un tensioactivo no iónico usado en disoluciones para inyección. El Solutol HS 15 es un aditivo preferible en determinadas realizaciones de la invención puesto que es una pasta blanca a temperatura ambiente que se vuelve líquida a aproximadamente 30 °C, que está por encima de la temperatura ambiente pero por debajo de la temperatura corporal. Los valores de HLB están en el intervalo de 4-20.

15 El aditivo (tal como Solutol HS 15) está en estado de pasta, sólido o cristal a temperatura ambiente y se vuelve líquido a la temperatura corporal. Determinados aditivos que son líquidos a temperatura ambiente pueden dificultar la fabricación de un dispositivo médico recubierto de manera uniforme. Determinados aditivos líquidos pueden dificultar la evaporación del disolvente o pueden no permanecer en su sitio sobre la superficie del dispositivo médico durante el procedimiento de recubrimiento de un dispositivo, tal como la parte de balón de un catéter de balón, a temperatura ambiente. En determinadas realizaciones de la presente invención, son preferibles los aditivos en pasta y sólidos, puesto que pueden permanecer localizados sobre el dispositivo médico como un recubrimiento uniforme que puede secarse a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, cuando el recubrimiento sólido sobre el dispositivo médico se expone a la temperatura fisiológica mayor de aproximadamente 37 °C durante el despliegue en el cuerpo humano, se vuelve líquido. En estas realizaciones, el recubrimiento líquido se libera muy fácilmente de la superficie del dispositivo médico y se transfiere fácilmente al tejido enfermo. Los aditivos que tienen un cambio de estado inducido por temperatura en condiciones fisiológicas son muy importantes en determinadas realizaciones de la invención, especialmente en determinados catéteres de balón recubiertos con fármaco. En determinadas realizaciones, tanto el aditivo sólido como el aditivo líquido se usan en combinación en los recubrimientos de fármaco de la invención. La combinación mejora la integridad de los recubrimientos para dispositivos médicos. En determinadas realizaciones de la presente invención, se usa al menos un aditivo sólido en el recubrimiento de fármaco.

35 Los diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol también son adecuados para su uso como tensioactivos en las composiciones de las realizaciones de la presente invención. La mayoría los tensioactivos hidrófilos preferidos incluyen dilaurato de PEG-20, dioleato de PEG-20, diestearato de PEG-20, dilaurato de PEG-32 y dioleato de PEG-32. Los valores de HLB están en el intervalo de 5-15.

40 En general, las mezclas de tensioactivos también son útiles en las realizaciones de la presente invención, incluyendo mezclas de dos o más tensioactivos comerciales así como mezclas de tensioactivos con otro aditivo o aditivos. Varios ésteres de ácidos grasos de PEG se comercializan como mezclas o mono y diésteres.

Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-glicerol

45 Los tensioactivos hidrófilos preferidos son laurato de PEG-20-glicerilo, laurato de PEG-30-glicerilo, laurato de PEG-40-glicerilo, oleato de PEG-20-glicerilo y oleato de PEG-30-glicerilo.

Productos de transesterificación de alcohol-aceite

50 Pueden prepararse un gran número de tensioactivos de diferentes grados de hidrofobicidad o hidrofiliidad mediante la reacción de alcoholes o polialcohol con una variedad de aceites naturales y/o hidrogenados. Lo más comúnmente, los aceites usados son aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado o un aceite vegetal comestible tal como aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de palma, aceite de semilla de albaricoque o aceite de almendra. Los alcoholes preferidos incluyen glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol y pentaeritritol. Entre estos tensioactivos transesterificados de alcohol-aceite, los tensioactivos hidrófilos preferidos son PEG-35-aceite de ricino, ricinoleato de polietilenglicol-glicerol (Incrocas-35 y Cremophor EL&ELP), PEG-40-aceite de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40), PEG-15-aceite de ricino hidrogenado (Solutol HS 15), trioleato de PEG-25-(TAGAT.RTM. TO), PEG-60-glicéridos de maíz (Crovul M70), PEG-60-aceite de almendra (Crovul A70), PEG-40-aceite de semilla de palma (Crovul PK70), PEG-50-aceite de ricino (Emalex C-50), PEG-50-aceite de ricino hidrogenado (Emalex HC-50), PEG-8-glicéridos caprílicos/cápricos (Labrasol) y PEG-6-glicéridos caprílicos/cápricos (Softigen 767). Los tensioactivos hidrófobos preferidos en esta clase incluyen PEG-5-aceite de ricino hidrogenado, PEG-7-aceite de ricino hidrogenado, PEG-9-aceite de ricino hidrogenado, PEG-6-aceite de maíz (Labrafil.RTM. M 2125 CS), PEG-6-aceite de almendra (Labrafil.RTM. M 1966 CS), PEG-6-aceite de semilla de albaricoque (Labrafil.RTM. M 1944 CS), PEG-6-aceite de oliva (Labrafil.RTM. M 1980 CS), PEG-6-aceite de cacahuete (Labrafil.RTM. M 1969 CS), PEG-6-aceite de semilla de palma hidrogenado (Labrafil.RTM. M 2130 BS), PEG-6-aceite de semilla de palma (Labrafil.RTM. M 2130 CS), PEG-6-trioleína (Labrafil.RTM.b M 2735 CS), PEG-8-aceite

de maíz (Labrafil.RTM. WL 2609 BS), PEG-20-glicéridos de maíz (Crovol M40) y PEG-20-glicéridos de almendra (Crovol A40).

Ácidos grasos de poliglicerilo

5 Los ésteres de ácidos grasos de poliglicerol también son tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Entre los ésteres de ácidos grasos de poliglicerilo, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen oleato de poliglicerilo (Plurol Oleique), dioleato de poliglicerilo-2 (Nikkol DGDO), trioleato de poliglicerilo-10, estearato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo y linoleato de poliglicerilo. Los tensioactivos hidrófilos preferidos incluyen laurato de poliglicerilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-L), oleato de poliglicerilo-10 (Nikkol Decaglyn 1-O) y mono, dioleato de poliglicerilo-10 (Caprol.RTM. PEG 860), estearato de poliglicerilo-10, laurato de poliglicerilo-10, miristato de poliglicerilo-10, palmitato de poliglicerilo-10, linoleato de poliglicerilo-10, estearato de poliglicerilo-6, laurato de poliglicerilo-6, miristato de poliglicerilo-6, palmitato de poliglicerilo-6 y linoleato de poliglicerilo-6. Los polirricinoleatos de poliglicerilo (Polimuls) también son tensioactivos preferidos.

Ésteres de ácidos grasos de propilenglicol

20 Los ésteres de propilenglicol y ácidos grasos son tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. En esta clase de tensioactivos, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol FCC), ricinoleato de propilenglicol (Propymuls), monooleato de propilenglicol (Myverol P-06), dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Captex.RTM. 200) y dioctanoato de propilenglicol (Captex.RTM. 800).

Esterol y derivados de esteroles

25 Los esteroides y derivados de esteroides son tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Los derivados preferidos incluyen los derivados de polietilenglicol. Un tensioactivo preferido en esta clase es PEG-24-éster de colesterol (Solulan C-24).

Ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-sorbitano

30 Una variedad de ésteres de ácidos grasos de PEG-sorbitano están disponibles y son adecuados para su uso como tensioactivos en realizaciones de la presente invención. Entre los ésteres de ácidos grasos de PEG, los tensioactivos preferidos incluyen monolaurato de PEG-20-sorbitano (Tween-20), monolaurato de PEG-4-sorbitano (Tween-21), monopalmitato de PEG-20-sorbitano (Tween-40), monoestearato de PEG-20-sorbitano (Tween-60), monoestearato de PEG-4-sorbitano (Tween-61), monooleato de PEG-20-sorbitano (Tween-80), monooleato de PEG-4-sorbitano (Tween-81), trioleato de PEG-20-sorbitano (Tween-85). Se prefieren los ésteres de laurato porque tienen una cadena lipídica corta en comparación con los ésteres de oleato, aumentando la absorción de fármacos.

Alquil ésteres de polietilenglicol

40 Los ésteres de polietilenglicol y alcoholes alquílicos son tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Los ésteres preferidos incluyen Laneths (Laneth-5, Laneth-10, Laneth-15, Laneth-20, Laneth-25 y Laneth-40), Laureths (Laureth-5, Laureth-10, Laureth-15, Laureth-20, Laureth-25 y Laureth-40), Oleths (Oleth-2, Oleth-5, Oleth-10, Oleth-12, Oleth-16, Oleth-20 y Oleth-25), Steareths (Steareth-2, Steareth-7, Steareth-8, Steareth-10, Steareth-16, Steareth-20, Steareth-25 y Steareth-80), Ceteths (Ceteth-5, Ceteth-10, Ceteth-15, Ceteth-20, Ceteth-25, Ceteth-30 y Ceteth-40), oleil-éter de PEG-3 (Volpo 3) y lauril éter de PEG-4 (Brij 30).

Azúcar y sus derivados

50 Los derivados de azúcar son tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Los tensioactivos preferidos en esta clase incluyen monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil-β-D-glucopiranosido, n-decil-β-D-maltopiranosido, n-dodecil-β-D-glucopiranosido, n-dodecil-β-D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil-β-D-glucopiranosido, n-heptil-β-D-tioglucoósido, n-hexil-β-D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil-β-D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil-β-D-glucopiranosido y octil-β-D-tioglucoósido.

Alquilfenoles de polietilenglicol

60 Están disponibles varios tensioactivos de PEG-alkilfenol, tales como PEG-10-100-nonilfenol y PEG-15-100-octilfenol éter, tiloxapol, octoxinol, nonoxinol, y son adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención.

Copolímeros de bloque de polioxitileno-polioxiopropileno (POE-POP)

65 Los copolímeros de bloque de POE-POP son una clase única de tensioactivos poliméricos. La estructura única de

los tensioactivos, con restos de POE hidrófilo y POP hidrófobo en razones y posiciones bien definidas, proporciona una amplia variedad de tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Estos tensioactivos están disponibles con diversos nombres comerciales, incluyendo serie Synperonic PE (ICI); serie Pluronic.RTM. (BASF), Emkalyx, Lutrol (BASF), Supronic, Monolan, Pluracare y Pluradac. El término genérico para estos polímeros es "poloxámero" (CAS 9003-11-6). Estos polímeros tienen la fórmula:

$HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$ donde "a" y "b" indican el número de unidades de polioxietileno y polioxipropileno, respectivamente.

Los tensioactivos hidrófilos preferidos de esta clase incluyen los poloxámeros 108, 188, 217, 238, 288, 338 y 407. Los tensioactivos hidrófobos preferidos en esta clase incluyen los poloxámeros 124, 182, 183, 212, 331 y 335.

Copolímeros de bloque de poliéster-poli(etilenglicol)

Los copolímeros de bloque de poli(etilenglicol)-poliéster son una clase única de tensioactivos poliméricos. La estructura única de los tensioactivos, con restos de poli(etilenglicol) (PEG) hidrófilo y poliéster hidrófobo en razones y posiciones bien definidas, proporciona una amplia variedad de tensioactivos adecuados para su uso en realizaciones de la presente invención. Los poliésteres en los polímeros de bloque incluyen poli(L-lactida) (PLLA), poli(DL-lactida) (PDLLA), poli(D-lactida) (PDLA), policaprolactona (PCL), poliésteramida (PEA), polihidroxialcanoatos, polihidroxibutirato (PHB), polihidroxibutirato-co-hidroxivaleratos (PHBV), polihidroxibutirato-co-hidroxihexanoato (PHBHx), poliaminoácidos, poliglicolida o ácido poliglicólico (PGA), poliglicolida y sus copolímeros (poli(ácido láctico-co-glicólico) con ácido láctico, poli(glicolida-co-caprolactona) con ϵ -caprolactona y poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno) con carbonato de trimetileno y sus copoliésteres. Ejemplos son PLA-b-PEG, PLLA-b-PEG, PLA-co-PGA-b-PEG, PCL-co-PLLA-b-PEG, PCL-co-PLLA-b-PEG, PEG-b-PLLA-b-PEG, PLLA-b-PEG-b-PLLA, PEG-b-PCL-b-PEG y otros copolímeros de dos, tres y múltiples bloques. El bloque hidrófilo pueden ser otros polímeros hidrófilos o solubles en agua, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, poliacrilamida y ácido poliacrílico.

Copolímeros de injerto de poli(etilenglicol)

Un ejemplo de los copolímeros de injerto es Soluplus (BASF, Alemania). El Soluplus es un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-poli(acetato de vinilo)-poli(etilenglicol). El copolímero es un solubilizante con una estructura química anfífilica, que puede solubilizar fármacos escasamente solubles, tales como paclitaxel, rapamicina y sus derivados, en medios acuosos. El peso molecular del copolímero está en el intervalo de 90 000-140 000 g/mol.

Los polímeros, copolímeros, copolímeros de bloque y copolímeros de injerto con estructuras químicas anfífilicas se usan como aditivos en las invenciones. Los polímeros con estructuras químicas anfífilicas son copolímeros de bloque o de injerto. Hay múltiples segmentos (al menos dos segmentos) de diferentes unidades repetidas en los copolímeros. En algunas realizaciones, uno de los segmentos es más hidrófilo que otros segmentos en los copolímeros. Asimismo, uno de los segmentos es más hidrófobo que otros segmentos en los copolímeros. Por ejemplo, el segmento de poli(etilenglicol) es más hidrófilo que los segmentos de polivinilcaprolactama-poli(acetato de vinilo) en Soluplus (BASF, Alemania). El segmento de poliéster es más hidrófobo que el segmento de poli(etilenglicol) en los copolímeros de bloque de poli(etilenglicol)-poliéster. El PEG es más hidrófilo que PLLA en PEG-PLLA. El PCL es más hidrófobo que PEG en PEG-b-PCL-b-PEG. Los segmentos hidrófilos no se limitan a poli(etilenglicol). Otros polímeros solubles en agua, tales como polivinilpirrolidona soluble y poli(alcohol vinílico), pueden formar segmentos hidrófilos en los polímeros con estructura anfífilica. Los copolímeros pueden usarse en combinación con otros aditivos en las invenciones.

Ésteres de ácidos grasos de sorbitano

Los ésteres de ácidos grasos de sorbitano son tensioactivos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención. Entre estos ésteres, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen monolaurato de sorbitano (Arlacel 20), monopalmitato de sorbitano (Span-40) y monooleato de sorbitano (Span-80), monoestearato de sorbitano.

El monopalmitato de sorbitano, un derivado anfífilico de la vitamina C (que tiene actividad de vitamina C), puede servir para dos funciones importantes en los sistemas de solubilización. En primer lugar, posee grupos polares eficaces que pueden modular el microentorno. Estos grupos polares son los mismos grupos que hacen que la propia vitamina C (ácido ascórbico) sea uno de los compuestos sólidos orgánicos más hidrosolubles disponibles: el ácido ascórbico es hidrosoluble hasta aproximadamente el 30% p/p (muy próximo a la solubilidad del cloruro de sodio, por ejemplo). Y en segundo lugar, cuando el pH aumenta para convertir una fracción del palmitato de ascorbilo en una sal más soluble, tal como palmitato de ascorbilo y sodio.

Tensioactivos iónicos

Los tensioactivos iónicos, incluyendo los tensioactivos catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos, son tensioactivos hidrófilos adecuados para su uso en las realizaciones de la presente invención.

Los tensioactivos aniónicos son aquellos que portan una carga negativa en la parte hidrófila. Las principales clases de tensioactivos aniónicos usados como aditivos en realizaciones de la invención son las que contienen iones carboxilato, sulfato y sulfonato. Los cationes preferibles usados en realizaciones de la invención son sodio, calcio, magnesio y zinc. La cadena lineal normalmente es un grupo alifático C8-C18 saturado o insaturado. Los tensioactivos aniónicos con iones carboxilato incluyen estearato de aluminio, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, oleatos de sodio, zinc y potasio, estearilfumarato de sodio, lauroilsarcosinato de sodio y miristoilsarcosinato de sodio. Los tensioactivos aniónicos con grupo sulfato incluyen laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, laurilsulfato de mono, di y trietanolamina, lauril éter sulfato de sodio, cetostearyl sulfato de sodio, cetearilsulfato de sodio, tetradecilsulfato de sodio, aceite de ricino sulfatado, colesterilsulfato de sodio, tetradecilsulfato de sodio, miristilsulfato de sodio, octilsulfato de sodio, otros sulfatos de alquilo ramificados o no ramificados de cadena media y laurilsulfato de amonio. Los tensioactivos aniónicos con grupo sulfonato incluyen docusato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, laurilsulfoacetato de sodio, alquilbencenosulfonato de sodio, dodecilbencenosulfonato de sodio, diisobutilsulfosuccinato de sodio, diamilsulfosuccinato de sodio, sulfosuccinato de di(2-etilhexilo) y bis(1-metilamil)sulfosuccinato de sodio.

Los tensioactivos catiónicos más comunes usados en realizaciones de la invención son compuestos de amonio cuaternario con la fórmula general $R_1, R_2, R_3, R_4 N^+ X^-$, donde X^- es habitualmente ion cloruro o bromuro y R representa grupos alquilo que contienen C8-18 átomos. Estos tipos de tensioactivos son importantes farmacéuticamente debido a sus propiedades bactericidas. Los principales tensioactivos catiónicos usados en la preparación del dispositivo farmacéutico y médico en la invención son las sales de amonio cuaternario. Los tensioactivos incluyen cetrimida, bromuro de cetrimonio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de hexadeciltrimetilamonio, cloruro de estearalconio, cloruro de lauralconio, cloruro de tetradodecilamonio, cloruro de miristilpicolinio y cloruro de dodecilpicolinio. Estos tensioactivos pueden reaccionar con algunos de los agentes terapéuticos en la formulación o el recubrimiento. Los tensioactivos pueden preferirse si no reaccionan con el agente terapéutico.

Los tensioactivos zwitteriónicos o anfóteros incluyen dodecilbetaína, cocamidopropilbetaína, cocoanfoglucinato, entre otros.

Los tensioactivos iónicos preferidos incluyen laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, lauril éter sulfato de sodio, cetostearyl sulfato de sodio, cetearilsulfato de sodio, tetradecilsulfato de sodio, aceite de ricino sulfatado, colesterilsulfato de sodio, tetradecilsulfato de sodio, miristilsulfato de sodio, octilsulfato de sodio, otros sulfatos de alquilo ramificados o no ramificados de cadena media, docusato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, laurilsulfoacetato de sodio, alquilbencenosulfonato de sodio, dodecilbencenosulfonato de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de doceciltrimetilamonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquilmetilbencilamonio, cloruro de edrofonio, bromuro de domifeno, ésteres dialquílicos de ácido sodio sulfosuccínico, dioctilsulfosuccinato de sodio, colato de sodio y taurocolato de sodio. Estas sales de amonio cuaternario son aditivos preferidos. Pueden disolverse tanto en disolventes orgánicos (tal como etanol, acetona y tolueno) como en agua. Esto es especialmente útil para recubrimientos de dispositivos médicos porque simplifica la preparación y el procedimiento de recubrimiento y tiene buenas propiedades adhesivas. Los fármacos insolubles en agua se disuelven comúnmente en disolventes orgánicos. Los valores de HLB de estos tensioactivos están normalmente en el intervalo de 20-40, tal como dodecilsulfato de sodio (SDS) que tiene valores de HLB de 38-40.

Algunos de los tensioactivos descritos en el presente documento son muy estables en calentamiento. Sobreviven a un procedimiento de esterilización con óxido de etileno. No reaccionan con fármacos tales como paclitaxel o rapamicina en el procedimiento de esterilización. Se prefieren los grupos hidroxilo, éster, amida porque es poco probable que reaccionen con el fármaco, mientras que los grupos amina y ácido a menudo sí reaccionan con paclitaxel o rapamicina durante la esterilización. Además, los aditivos tensioactivos mejoran la integridad y calidad de la capa de recubrimiento, de modo que las partículas no se sueltan durante el manejo. Cuando los tensioactivos descritos en el presente documento se formulan con paclitaxel, protegen en experimentación al fármaco de la liberación prematura durante el proceso de colocación del dispositivo mientras que facilitan la liberación y elución rápidas del paclitaxel durante un tiempo de despliegue muy breve de 0,2 a 2 minutos en el sitio diana. La absorción del fármaco por los tejidos en el sitio diana es inesperadamente alta en experimentación.

Compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster

Los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster incluyen aminoalcoholes, ácido, éster y anhídridos hidroxicarboxílicos, hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxíster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcoholes y ácidos orgánicos y sus moléculas sustituidas. En determinadas realizaciones se prefieren compuestos químicos hidrófilos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster que tienen un peso molecular de menos de 5000-10 000. En otras realizaciones, el peso molecular del aditivo con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster es preferiblemente de menos de 1000-5000, o más preferiblemente menos de 750-.000, o lo más preferiblemente menos de 750. En estas realizaciones, se prefiere que

el peso molecular del aditivo sea menor que el del fármaco que va a administrarse. Además, se prefiere que el peso molecular del aditivo sea mayor de 80, puesto que las moléculas con peso molecular menor de 80 se evaporan muy fácilmente y no permanecen en el recubrimiento de un dispositivo médico. Si el aditivo es volátil o está en estado líquido a temperatura ambiente, es importante que su peso molecular sea mayor de 80, con el fin de no perder aditivo durante la evaporación de disolvente en el procedimiento de recubrimiento. Sin embargo, en determinadas realizaciones en las que el aditivo no es volátil, tal como los aditivos sólidos de alcoholes, ésteres, amidas, ácidos, aminas y sus derivados, el peso molecular del aditivo puede ser menor de 80, menor de 60 y menor de 20, puesto que el aditivo no se evaporará fácilmente del recubrimiento. Los aditivos sólidos pueden ser cristalinos, semicristalinos y amorfos. Las moléculas pequeñas pueden difundir rápidamente. Pueden liberarse por sí mismas fácilmente del balón de administración, acelerando la liberación del fármaco, y pueden difundir del fármaco cuando el fármaco se une al tejido de la luz corporal. En determinadas realizaciones, se prefieren más de cuatro grupos hidroxilo, por ejemplo en el caso de un aditivo de alto peso molecular. Las moléculas grandes difunden lentamente. Si el peso molecular del aditivo o el compuesto químico es alto, por ejemplo si el peso molecular está por encima de 800, por encima de 1000, por encima de 1200, por encima de 1500 o por encima de 2000; las moléculas grandes pueden eluir de la superficie del dispositivo médico demasiado lentamente como para liberar el fármaco en menos de 2 minutos. Si estas moléculas grandes contienen más de cuatro grupos hidroxilo, tienen propiedades hidrófilas aumentadas, lo que es necesario para que las moléculas relativamente grandes liberen el fármaco rápidamente. La hidrofiliidad aumentada ayuda a eluir el recubrimiento del balón, acelera la liberación del fármaco y mejora o facilita el movimiento del fármaco a través de la barrera de agua y los grupos de cabezas polares de las bicapas lipídicas para penetrar en los tejidos. Se prefiere el grupo hidroxilo como resto hidrófilo porque es poco probable que reaccione con un fármaco insoluble en agua, tal como paclitaxel o rapamicina. En algunas realizaciones, el compuesto químico que tiene más de cuatro grupos hidroxilo tiene un punto de fusión de 120°C o menos. En algunas realizaciones, el compuesto químico que tiene más de cuatro grupos hidroxilo tiene tres grupos hidroxilo adyacentes que, en estereoconfiguración, están todos en un lado de la molécula. Por ejemplo, sorbitol y xilitol tienen tres grupos hidroxilo adyacentes que, en estereoconfiguración, están todos en un lado de la molécula, mientras que el galactitol no. La diferencia afecta a las propiedades físicas de los isómeros, tales como la temperatura de fusión. La estereoconfiguración de los tres grupos hidroxilo adyacentes puede mejorar la unión del fármaco. Esto conducirá a una compatibilidad mejorada del fármaco insoluble en agua y el aditivo hidrófilo y a una captación y absorción del fármaco por el tejido mejoradas.

Los compuestos químicos con restos amida son importantes para las formulaciones de recubrimiento en determinadas realizaciones de la invención. La urea es uno de los compuestos químicos con grupos amida. Otros incluyen biuret, acetamida, amida de ácido láctico, amida de aminoácido, paracetamol, ácido úrico, poliurea, uretano, derivados de urea, niacinamida, N-metilacetamida, N,N-dimetilacetamida, sulfacetamida sódica, versetamida, dietanolamida láurica, dietanolamida láurica mirística, N,N-bis(2-hidroxietilestearamida), cocamida MEA, cocamida DEA, arginina y otras amidas de ácido orgánico y sus derivados. Algunos de los compuestos químicos con grupos amida también tienen uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido o éster.

Uno de los compuestos químicos con grupo amida es una povidona soluble y de bajo peso molecular. La povidona incluye Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, Kollidon 17, Kollidon 25 y Kollidon 30. Los productos de Kollidon consisten en calidades solubles e insolubles de polivinilpirrolidona de diversos pesos moleculares y tamaños de partícula, un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo y una combinación de poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona. Los productos de la familia se denominan povidona, crospovidona y copovidona. Las povidonas y copovidonas solubles de bajo peso molecular son aditivos especialmente importantes en las invenciones. Por ejemplo, Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF y Kollidon 17 son muy importantes. La povidona sólida puede mantener la integridad del recubrimiento en los dispositivos médicos. La povidona de bajo peso molecular puede absorberse o permearse en el tejido deseado. El intervalo preferido de peso molecular de la povidona es de menos de 54 000, menos de 11 000, menos de 7000, menos de 4000. Pueden solubilizar los agentes terapéuticos insolubles en agua. Debido a estas propiedades de estado sólido, bajo peso molecular y absorción/permeabilidad tisulares, la povidona y la copovidona son especialmente útiles en las invenciones. La povidona puede usarse en combinaciones con otros aditivos en las invenciones. En una realización la povidona y un tensioactivo no iónico (tal como 12-hidroxistearato de PEG-15 (Solutol HS 15), Tween 20, Tween 80, Cremophor RH40, Cremophor EL & ELP), pueden formularse con paclitaxel o rapamicina o su análogo como recubrimiento para dispositivos médicos, tales como catéteres de balón.

Los compuestos químicos con restos éster son especialmente importantes para las formulaciones de recubrimiento en determinadas realizaciones. Los productos de ácido orgánico y alcohol son los compuestos químicos con grupos éster. Los compuestos químicos con grupos éster se usan a menudo como plastificantes para materiales poliméricos. La amplia variedad de compuestos químicos de éster incluye sebatos, adipatos, gluteratos y ftalatos. Los ejemplos de estos compuestos químicos son ftalato de bis(2-etilhexilo), ftalato de di-n-hexilo, ftalato de dietilo, adipato de bis(2-etilhexilo), adipato de dimetilo, adipato de dioctilo, sebacato de dibutilo, maleato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de trioctilo, citrato de trihexilo, citrato de butiriltriethyl y citrato de trimetilo.

Algunos de los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amida o éster descritos en el presente documento son muy estables en calentamiento. Sobreviven a un proceso de esterilización con óxido de etileno y no reaccionan con los fármacos insolubles en agua paclitaxel o rapamicina durante la esterilización. El ácido L-ascórbico y su sal y dietanolamina, por otra parte, no sobreviven necesariamente a un

proceso de esterilización de este tipo y reaccionan con paclitaxel. Por tanto, se prefiere un método de esterilización diferente para el ácido L-ascórbico y la dietanolamina. Se prefiere los grupos hidroxilo, éster y amida porque es poco probable que reaccionen con agentes terapéuticos tales como paclitaxel o rapamicina. En ocasiones, los grupos amina y ácido sí reaccionan con paclitaxel, por ejemplo, en experimentación, el ácido benzoico, ácido genticónico, dietanolamina y ácido ascórbico no eran estables en esterilización con óxido de etileno, calentamiento y proceso de envejecimiento y reaccionaban con paclitaxel. Cuando los compuestos químicos descritos en el presente documento se formulan con paclitaxel, puede ser ventajosa una capa de recubrimiento superior con el fin de impedir la pérdida prematura de fármaco durante el proceso de colocación del dispositivo antes del despliegue en el sitio diana, puesto que las moléculas pequeñas hidrófilas en ocasiones liberan el fármaco demasiado fácilmente. Los compuestos químicos en el presente documento eluyen rápidamente fármaco del balón durante el despliegue en el sitio diana. Sorprendentemente, aun cuando se pierda parte del fármaco durante el tránsito del dispositivo al sitio diana cuando el recubrimiento contiene estos aditivos, en experimentación la absorción del fármaco por el tejido es inesperadamente alta tras solo 0,2-2 minutos de despliegue, por ejemplo, con los aditivos hidroxilactonas tales como lactona del ácido ribónico y gluconolactona.

Antioxidantes

Un antioxidante es una molécula capaz de ralentizar o impedir la oxidación de otras moléculas. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres, que comienzan reacciones en cadena y pueden producir la degradación de agentes terapéuticos sensibles, por ejemplo rapamicina y sus derivados. Los antioxidantes terminan estas reacciones en cadena retirando los radicales libres, e inhiben adicionalmente la oxidación del agente activo al oxidarse ellos mismos. En la presente invención, un antioxidante se usa como aditivo para impedir o ralentizar la oxidación de los agentes terapéuticos en los recubrimientos para dispositivos médicos. Los antioxidantes son un tipo de eliminadores de radicales libres. En la presente invención, el antioxidante hidroxianisol butilado se usa solo o en combinación con otros aditivos en determinadas realizaciones de las invenciones y puede impedir la degradación de del agente terapéutico activo durante la esterilización o el almacenamiento antes de su uso.

Algunos ejemplos representativos de antioxidantes que pueden usarse en los métodos de la presente invención incluyen, sin limitación, proantocianidinas oligoméricas o poliméricas, polifenoles, polifosfatos, poliazometina, oligómeros de agar con alto contenido en sulfato, quitooligosacáridos obtenidos mediante la hidrólisis parcial del quitosano, tioéteres oligoméricos polifuncionales con fenoles impedidos estéricamente, aminas impedidas tales como, sin limitación, p-fenilendiamina, trimetildihidroquinolonas y difenilaminas alquiladas, compuestos fenólicos sustituidos con uno o más grupos funcionales voluminosos (fenoles impedidos) tales como butilo terciario, arilaminas, fosfitos, hidroxilaminas y benzofuranonas. Además, aminas aromáticas tales como p-fenilendiamina, difenilamina y p-fenilendiaminas N,N'-disustituidas pueden utilizarse como eliminadores de radicales libres. Otros ejemplos incluyen, sin limitación, hidroxitolueno butilado ("BHT"), L-ascorbato (vitamina C), vitamina E, romero herbario, extractos de salvia, glutatión, resveratrol, etoxiquina, rosmanol, isorosmanol, rosmaridifenol, galato de propilo, ácido gálico, ácido cafeico, ácido p-cumérico, ácido p-hidroxibenzoico, astaxantina, ácido ferúlico, deshidrozingeronona, ácido clorogénico, ácido elágico, propilparabeno, ácido sinápico, daidzina, glicitina, genistina, daidzeína, gliciteína, genisteína, isoflavonas y terc-butilhidroquinona. Los ejemplos de algunos fosfitos incluyen difosfito de di(estearil)pentaeritritol, tris(2,4-di-terc-butilfenil)fosfito, tiodipropionato de dilaurilo y difosfito de bis(2,4-di-terc-butilfenil)pentaeritritol. Algunos ejemplos, sin limitación, de fenoles impedidos incluyen cinamato de octadecil-3,5,di-terc-butil-4-hidroxilo, tetrakis-metilen-3-(3',5'-di-terc-butil-4-hidroxifenil)propionato-metano, 2,5-di-terc-butilhidroquinona, ionol, pirogalol, retinol y propionato de octadecil-3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenilo). Un antioxidante puede incluir glutatión, ácido lipoico, melatonina, tocoferoles, tocotrienoles, tioles, beta-caroteno, ácido retinoico, criptoxantina, 2,6-di-terc-butilfenol, galato de propilo, catequina, galato de catequina y quercetina. Un antioxidante preferible es hidroxitolueno butilado (BHT).

Vitaminas liposolubles y sales de las mismas

Las vitaminas A, D, E y K en muchas de sus diversas formas y formas de provitamina se consideran vitaminas liposolubles y, además de ellas, otras diversas vitaminas y fuentes de vitaminas o compuestos relacionados cercanos también son liposolubles y tienen grupos polares y coeficientes de reparto de octanol-agua relativamente altos. Claramente, la clase general de tales compuestos tiene una historia de uso seguro y alta razón beneficio-riesgo, convirtiéndolos en útiles como aditivos en las realizaciones de la presente invención.

Los siguientes ejemplos de derivados y/o fuentes de vitaminas liposolubles también son útiles como aditivos: alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, acetato de tocoferol, ergosterol, 1-alfa-hidroxicolecalciferol, vitamina D2, vitamina D3, alfa-caroteno, beta-caroteno, gamma-caroteno, vitamina A, fursultiamina, metilolriboflavina, octotiamina, prosultiamina, riboflavina, vintiamol, dihidrovitamina K1, diacetato de menadiol, dibutirato de menadiol, disulfato de menadiol, menadiol, vitamina K1, óxido de vitamina K1, vitaminas K2 y vitamina K-S(II). El ácido fólico también es de este tipo y, aunque es hidrosoluble a pH fisiológico, puede formularse en la forma de ácido libre. Otros derivados de vitaminas liposolubles útiles en las realizaciones de la presente invención pueden obtenerse fácilmente a través de reacciones químicas bien conocidas con moléculas hidrófilas.

Vitaminas hidrosolubles y sus derivados anfífilicos

Las vitaminas B, C, U, el ácido pantoténico, el ácido fólico y algunas de las vitaminas/provitaminas relacionadas con menadiona en muchas de sus diversas formas se consideran vitaminas hidrosolubles. También pueden conjugarse o complejarse con restos hidrófobos o iones multivalentes dando lugar a formas anfifílicas que tienen coeficientes de reparto octanol-agua relativamente altos y grupos polares. De nuevo, tales compuestos pueden ser de baja toxicidad y alta razón beneficio-riesgo, convirtiéndoles en útiles como aditivos en las realizaciones de la presente invención. Las sales de los mismos también pueden ser útiles como aditivos en la presente invención. Los ejemplos de vitaminas hidrosolubles y derivados incluyen, sin limitación, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico, cetotiamina, cicotiamina, dexpantenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito sódico de menadiona, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U. Además, tal como se mencionó anteriormente, el ácido fólico es, a lo largo de un amplio intervalo de pH que incluye el pH fisiológico, hidrosoluble como sal.

Los compuestos en los que está presente un grupo amino u otro grupo básico pueden modificarse fácilmente mediante una simple reacción ácido-base con un ácido que contiene grupos hidrófobos tales como un ácido graso (especialmente ácido láurico, oleico, mirístico, palmítico, esteárico o 2-etilhexanoico), un aminoácido de baja solubilidad, ácido benzoico, ácido salicílico o una vitamina liposoluble ácida (tal como riboflavina). Podrían obtenerse otros compuestos haciendo reaccionar un ácido de este tipo con otro grupo en la vitamina tal como un grupo hidroxilo para formar un enlace tal como un enlace éster, etc. Pueden generarse derivados de una vitamina hidrosoluble que contienen un grupo ácido en reacciones con un reactivo que contiene grupos hidrófobos tal como estearilamina o riboflavina, por ejemplo, para crear un compuesto que es útil en las realizaciones de la presente invención. El enlace de una cadena de palmitato con vitamina C proporciona palmitato de ascorbilo.

Aminoácidos y sus sales

Alanina, arginina, asparaginas, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, prolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina y derivados de los mismos son otros aditivos útiles en las realizaciones de la invención.

Determinados aminoácidos, en su forma zwitteriónica y/o en una forma de sal con un ion monovalente o multivalente, tienen grupos polares, coeficientes de reparto octanol-agua relativamente altos y son útiles en las realizaciones de la presente invención. En el contexto de la presente descripción se entiende que "aminoácido de baja solubilidad" quiere decir un aminoácido que tiene una solubilidad en agua no tamponada inferior a aproximadamente el 4 % (40 mg/ml). Éstos incluyen cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina.

También son útiles dímeros de aminoácido, conjugados con azúcar y otros derivados. A través de reacciones sencillas bien conocidas en la técnica pueden unirse moléculas hidrófilas a aminoácidos hidrófobos, o moléculas hidrófobas a aminoácidos hidrófilos, para obtener aditivos adicionales útiles en las realizaciones de la presente invención.

Las catecolaminas, tales como dopamina, levodopa, carbidopa y DOPA, también son útiles como aditivos.

Oligopéptidos, péptidos y proteínas

Los oligopéptidos y los péptidos son útiles como aditivos, puesto que los aminoácidos hidrófobos e hidrófilos pueden acoplarse fácilmente y pueden someterse a prueba diversas secuencias de aminoácidos para facilitar de manera máxima la permeación del tejido por el fármaco.

Las proteínas también son útiles como aditivos en las realizaciones de la presente invención. La albúmina sérica, por ejemplo, es un aditivo particularmente preferido puesto que es hidrosoluble y contiene partes hidrófobas significativas para unirse al fármaco: paclitaxel se une a proteínas en del 89 % al 98 % tras la infusión intravenosa humana y rapamicina se une a proteínas en un 92 %, principalmente (el 97 %) a albúmina. Además, la solubilidad de paclitaxel en PBS aumenta en más de 20 veces con la adición de BSA. La albúmina está presente de manera natural a altas concentraciones en suero y, por tanto, es muy segura para el uso intravascular humano.

Otras proteínas útiles incluyen, sin limitación, otras albúminas, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, a-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas y similares.

Ácidos orgánicos y sus ésteres, amidas y anhídridos

Los ejemplos son ácido y anhídrido acético, ácido y anhídrido benzoico, dianhídrido de ácido dietilentriaminapentaacético, dianhídrido etilendiaminatetraacético, ácido y anhídrido maleico, ácido y anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido nicotínico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, ácido aleurítico, ácido selólico y 2-

pirrolidona. El ácido aleurítico y el ácido selólico pueden formar una resina denominada Shellac. El paclitaxel, el ácido aleurítico y el ácido selólico en combinaciones pueden usarse como un recubrimiento de liberación de fármaco para catéteres de balón.

5 Estos ésteres y anhídridos son solubles en disolventes orgánicos tales como etanol, acetona, metil etil cetona, acetato de etilo. Los fármacos insolubles en agua pueden disolverse en disolventes orgánicos con estos ésteres, amidas y anhídridos, luego pueden recubrir fácilmente el dispositivo médico, luego hidrolizarse en condiciones de pH alto. Los anhídridos o ésteres hidrolizados son ácidos o alcoholes, que son solubles en agua y pueden llevar eficazmente los fármacos del dispositivo dentro de las paredes de vasos.

10

Otros compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amidas o éster

15 Los aditivos según las realizaciones incluyen aminoalcoholes, alcoholes, aminas, ácidos, amidas e hidroxiácidos en grupos alifáticos y aromáticos tanto cíclicos como lineales. Ejemplos son ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, sorbitol, glucitol, fosfatos de azúcar, fosfato de glucopiranososa, sulfatos de azúcar, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, xilitol, 2-etoxietanol, azúcares, galactosa, glucosa, ribosa, manosa, xilosa, sacarosa, lactosa, maltosa, arabinosa, lixosa, fructosa, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, paracetamol, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina descritos anteriormente, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol y derivados y combinaciones de los mismos.

20 Las combinaciones de aditivos también son útiles para los propósitos de la presente invención.

30 Una realización comprende la combinación o mezcla de dos aditivos, por ejemplo, un primer aditivo que comprende un tensioactivo y un segundo aditivo que comprende un compuesto químico con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amidas o éster.

35 La combinación o mezcla del tensioactivo y la molécula hidrosoluble pequeña (los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster) tiene ventajas. Las formulaciones que comprenden mezclas de los dos aditivos con el fármaco insoluble en agua en determinados casos son superiores a las mezclas que incluyen cualquier aditivo solo. Los fármacos hidrófobos se unen a moléculas pequeñas extremadamente hidrosolubles más escasamente que los tensioactivos. A menudo presentan separación de fases de las moléculas hidrosoluble pequeñas, lo que puede conducir a una uniformidad e integridad del recubrimiento subóptimas. El fármaco insoluble en agua tiene un Log P superior tanto al del tensioactivo y al de las moléculas hidrosolubles pequeñas. Sin embargo, el Log P del tensioactivo normalmente es superior al Log P de los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster. El tensioactivo tiene un Log P relativamente alto (habitualmente por encima de 0) y las moléculas hidrosolubles tienen un Log P bajo (habitualmente por debajo de 0).

40 Algunos tensioactivos, cuando se usan como aditivos en las realizaciones de la presente invención, se adhieren tan fuertemente al fármaco insoluble en agua y a la superficie del dispositivo médico que el fármaco no puede liberarse rápidamente de la superficie del dispositivo médico en el sitio diana. Por otra parte, algunas de las moléculas pequeñas hidrosolubles (con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster) se adhieren tan escasamente al dispositivo médico que liberan el fármaco antes de alcanzar el sitio diana, por ejemplo, en el suero durante el tránsito de un catéter de balón recubierto al sitio seleccionado como diana para intervención. Sorprendentemente, mediante el ajuste de la razón de las concentraciones de la molécula hidrófila pequeña y el tensioactivo en la formulación, el inventor ha encontrado que la estabilidad del recubrimiento durante el tránsito y la rápida liberación del fármaco cuando se infla y se presiona contra tejidos de la pared luminal en el sitio diana de intervención terapéutica en determinados casos es superior a una formulación que comprende cualquier aditivo solo.

45 Además, la miscibilidad y la compatibilidad del fármaco insoluble en agua y las moléculas altamente hidrosolubles se mejoran por la presencia del tensioactivo. El tensioactivo también mejora la uniformidad y la integridad del recubrimiento por su buena adhesión al fármaco y las moléculas pequeñas. La parte hidrófoba de cadena larga del tensioactivo se une al fármaco estrechamente mientras que la parte hidrófila del tensioactivo se une a las moléculas pequeñas hidrosolubles.

50 Los tensioactivos en la mezcla o la combinación incluyen todos los tensioactivos descritos en el presente documento para su uso en realizaciones de la invención. El tensioactivo en la mezcla puede elegirse de ésteres grasos de PEG, ésteres y alcoholes grasos omega-3 de PEG, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de PEG-glicerilo, ésteres grasos de PEG-sorbitano, ésteres grasos de azúcar, ésteres de PEG-azúcar, Tween 20, Tween 40, Tween 60, p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, oleato de PEG, estearato de PEG, laurato de PEG-glicerilo, oleato de PEG-glicerilo, estearato de PEG-glicerilo, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo,

65

miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo-6, oleato de poliglicerilo-6, miristato de poliglicerilo-6, palmitato de poliglicerilo-6, laurato de poliglicerilo-10, oleato de poliglicerilo-10, miristato de poliglicerilo-10, palmitato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano, monolaurato de PEG-sorbitano, monooleato de PEG-sorbitano, estearato de PEG-sorbitano, PEG-oleil éter, PEG-laurail éter, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, n-dodecil- β -D-glucopiranosido, n-dodecil- β -D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosido, n-heptil- β -D-tiogluósido, n-hexil- β -D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil- β -D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosido, octil- β -D-tiogluopiranosido y sus derivados.

El compuesto químico con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster en la mezcla o la combinación incluyen todos los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster descritos en el presente documento para su uso en realizaciones de la invención. El compuesto químico con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amida o éster en la mezcla tiene al menos un grupo hidroxilo en una de las realizaciones en las invenciones. En determinadas realizaciones, se prefieren más de cuatro grupos hidroxilo, por ejemplo en el caso de un aditivo de alto peso molecular. En algunas realizaciones, el compuesto químico que tiene más de cuatro grupos hidroxilo tiene un punto de fusión de 120 °C o menos. Las moléculas grandes difunden lentamente. Si el peso molecular del aditivo o el compuesto químico es alto, por ejemplo si el peso molecular está por encima de 800, por encima de 1000, por encima de 1200, por encima de 1500 o por encima de 2000; las moléculas grandes pueden eluir de la superficie del dispositivo médico demasiado lentamente como para liberar el fármaco en menos de 2 minutos. Si estas moléculas grandes contienen más de cuatro grupos hidroxilo, tienen propiedades hidrófilas aumentadas, lo que es necesario para que las moléculas relativamente grandes liberen el fármaco rápidamente. La hidrofiliidad aumentada ayuda a eluir el recubrimiento del balón, acelera la liberación del fármaco y mejora o facilita el movimiento del fármaco a través de la barrera de agua y los grupos de cabezas polares de las bicapas lipídicas para penetrar en los tejidos. Se prefiere el grupo hidroxilo como resto hidrófilo porque es poco probable que reaccione con un fármaco insoluble en agua, tal como paclitaxel o rapamicina.

El compuesto químico con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amida o éster en la mezcla se elige de ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido gluconico, hidroxicetona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, sorbitol, glucitol, fosfatos de azúcar, fosfato de glucopiranososa, sulfatos de azúcar, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, xilitol, 2-etoxietanol, azúcares, galactosa, glucosa, ribosa, manosa, xilosa, sacarosa, lactosa, maltosa, arabinosa, lixosa, fructosa, ciclodextrina, (2-hidroxiopropil)-ciclodextrina, paracetamol, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina descritos anteriormente, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol y derivados y combinaciones de los mismos.

Las mezclas o combinaciones de un tensioactivo y una molécula pequeña hidrosoluble confieren las ventajas de ambos aditivos. El fármaco insoluble en agua a menudo tiene una escasa compatibilidad con compuestos químicos altamente hidrosolubles y el tensioactivo mejora la compatibilidad. El tensioactivo también mejora la calidad, uniformidad e integridad del recubrimiento y las partículas no se sueltan del balón durante el manejo. El tensioactivo reduce la pérdida de fármaco durante el tránsito a un sitio diana. El compuesto químico hidrosoluble mejora la liberación del fármaco del balón y la absorción del fármaco por el tejido. En experimentación, la combinación fue sorprendentemente eficaz en prevenir la liberación del fármaco durante el tránsito y en lograr altos niveles de fármaco en el tejido tras un despliegue muy breve de 0,2-2 minutos. Además, en estudios con animales redujo eficazmente la estenosis arterial y la pérdida luminal tardía.

Algunas de las mezclas o combinaciones de tensioactivos y moléculas pequeñas hidrosolubles son muy estables en calentamiento. Sobreviven a un proceso de esterilización con óxido de etileno y no reaccionan con el fármaco insoluble en agua paclitaxel o rapamicina durante la esterilización. Se prefieren los grupos hidroxilo, éster, amida, porque es poco probable que reaccionen con agentes terapéuticos tales como paclitaxel o rapamicina. En ocasiones los grupos amina y ácido sí reaccionan con paclitaxel y no son estables en esterilización con óxido de etileno, calentamiento y envejecimiento. Cuando las mezclas o combinaciones descritas en el presente documento se formulan con paclitaxel, puede ser ventajosa una capa de recubrimiento superior con el fin de proteger la capa de fármaco y prevenir la pérdida prematura de fármaco del dispositivo.

Aditivos líquidos

A menudo se usan aditivos sólidos en los dispositivos médicos recubiertos con fármaco. Se ha usado la iopromida, un agente de contraste yodado, con paclitaxel para recubrir catéteres de balón. Estos tipos de recubrimientos no

contienen productos químicos líquidos. El recubrimiento es una agregación de un sólido de paclitaxel y un sólido de iopromida sobre la superficie de catéteres de balón. El recubrimiento carece de adhesión al dispositivo médico y las partículas de recubrimiento se desprenden durante el procedimiento de manipulación e intervención. Los fármacos insolubles en agua a menudo son productos químicos sólidos, tales como paclitaxel, rapamicina y análogos de los mismos. En realizaciones de la invención puede usarse un aditivo líquido en el recubrimiento de dispositivo médico para mejorar la integridad del recubrimiento. Se prefiere tener un aditivo líquido que pueda mejorar la compatibilidad del fármaco sólido y/u otro aditivo sólido. Se prefiere tener un aditivo líquido que pueda formar una disolución de recubrimiento sólido, no agregación de dos o más partículas sólidas. Se prefiere tener al menos un aditivo líquido cuando el otro aditivo y el fármaco son sólidos.

El aditivo líquido usado en realizaciones de la presente invención no es un disolvente. Los disolventes tales como etanol, metanol, dimetilsulfóxido y acetona se evaporarán después de secar el recubrimiento. Dicho de otro modo, el disolvente no permanecerá en el recubrimiento después de secar el recubrimiento. En cambio, el aditivo líquido en realizaciones de la presente invención permanecerá en el recubrimiento después de secar el recubrimiento. El aditivo líquido es líquido o semilíquido a temperatura ambiente y una presión de una atmósfera. El aditivo líquido puede formar un gel a temperatura ambiente. El aditivo líquido comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals. El aditivo líquido no es aceite.

Los tensioactivos no iónicos a menudo son aditivos líquidos. Los ejemplos de aditivos líquidos incluyen ácidos y ésteres grasos de PEG, productos de transesterificación de aceite-PEG, ácidos y ésteres grasos de poliglicerilo, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de PEG-sorbitano y alquil éteres de PEG tal como se mencionó anteriormente. Algunos ejemplos de un aditivo líquido son Tween 80, Tween 81, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Solutol HS 15, Cremophor RH40 y Cremophor EL&ELP.

Más de un aditivo

En una realización, la capa o el recubrimiento que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico comprende más de un aditivo, por ejemplo, dos, tres o cuatro aditivos. En una realización, la capa de recubrimiento comprende al menos un aditivo, el al menos un aditivo comprende un primer aditivo y un segundo aditivo, y el primer aditivo es más hidrófilo que el segundo aditivo. En otra realización, la capa de recubrimiento comprende al menos un aditivo, el al menos un aditivo comprende un primer aditivo y un segundo aditivo, y el primer aditivo tiene una estructura diferente de la del segundo aditivo. En otra realización, la capa de recubrimiento comprende al menos un aditivo, el al menos un aditivo comprende un primer aditivo y un segundo aditivo, y el valor de HLB del primer aditivo es mayor que el del segundo aditivo. Aún en otra realización, la capa de recubrimiento comprende al menos un aditivo, el al menos un aditivo comprende un primer aditivo y un segundo aditivo, y el valor de Log P del primer aditivo es menor que el del segundo aditivo. Por ejemplo, el sorbitol (Log P de -4,67) es más hidrófilo que Tween 20 (Log P de aproximadamente 3,0). El éster graso de PEG es más hidrófilo que el ácido graso. El hidroxianisol butilado (BHA) (Log P de 1,31) es más hidrófilo que el hidroxitolueno butilado (BHT) (Log P de 5,32).

En otra realización, la capa o el recubrimiento que se superpone a la superficie exterior del dispositivo médico comprende más de un tensioactivo, por ejemplo, dos, tres o cuatro tensioactivos. En una realización, la capa de recubrimiento comprende al menos un tensioactivo, el al menos un tensioactivo comprende un primer tensioactivo y un segundo tensioactivo, y el primer tensioactivo es más hidrófilo que el segundo tensioactivo. En otra realización, la capa de recubrimiento comprende al menos un tensioactivo, el al menos un tensioactivo comprende un primer tensioactivo y un segundo tensioactivo, y el valor de HLB del primer tensioactivo es mayor que el del segundo tensioactivo. Por ejemplo, Tween 80 (HLB de 15) es más hidrófilo que Tween 20 (HLB de 16,7). Tween 80 (HLB de 15) es más hidrófilo que Tween 81 (HLB de 10). Pluronic F68 (HLB de 29) es más hidrófilo que Solutol HS 15 (HLB de 15,2). El docéilsulfato de sodio (HBL 40) es más hidrófilo que el docusato de sodio (HLB de 10). Tween 80 (HBL 15) es más hidrófilo que Creamophor EL (HBL 13).

Los aditivos preferidos incluyen p-isononilfenoxipoliglicidol, oleato de PEG-glicerilo, estearato de PEG-glicerilo, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo-6, oleato de poliglicerilo-6, miristato de poliglicerilo-6, palmitato de poliglicerilo-6, laurato de poliglicerilo-10, oleato de poliglicerilo-10, miristato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano de palmitato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano, monooleato de PEG-sorbitano, estearato de PEG-sorbitano, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, n-dodecil- β -D-glucopiranosido, n-dodecil- β -D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosido, n-heptil- β -D-tiogluósido, n-hexil- β -D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil- β -D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosido, octil- β -D-tiogluopiranosido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina (aminoácidos); cetotiamina; cicotiamina, dexpanterol, niacinamida, ácido nicotínico y su sal, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito de menadiona-sodio, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U (vitaminas); albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, a-2-

5
10
15
20

macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de doceciltrimetilamonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquilmetilbencilamonio y ésteres dialquílicos de ácido sodio sulfosuccínico, ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxiopropil)-ciclodextrina, paracetamol, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol y derivados y combinaciones de los mismos. (Compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, amida o éster). Algunos de estos aditivos son tanto solubles en agua como solubles en disolventes orgánicos. Tienen buenas propiedades adhesivas y se adhieren a la superficie de dispositivos médicos de poliamida, tales como catéteres de balón. Por tanto, pueden usarse en la capa adherente, capa superior y/o en la capa de fármaco de realizaciones de la presente invención. Los grupos aromáticos y alifáticos aumentan la solubilidad de fármacos insolubles en agua en la disolución de recubrimiento y los grupos polares de alcoholes y ácidos aceleran la permeación de fármaco en el tejido.

25

Otros aditivos preferidos según las realizaciones de la invención incluyen la combinación o mezcla o productos de reacción de amida de un aminoalcohol y un ácido orgánico. Ejemplos son lisina/ácido glutámico, acetato de lisina, ácido lactobiónico/meglumina, ácido lactobiónico/trometanamina, ácido lactobiónico/dietanolamina, ácido láctico/meglumina, ácido láctico/trometanamina, ácido láctico/dietanolamina, ácido gentísico/meglumina, ácido gentísico/trometanamina, ácido gentísico/dietanolamina, ácido vanílico/meglumina, ácido vanílico/trometanamina, ácido vanílico/dietanolamina, ácido benzoico/meglumina, ácido benzoico/trometanamina, ácido benzoico/dietanolamina, ácido acético/meglumina, ácido acético/trometanamina y ácido acético/dietanolamina.

30

Otros aditivos preferidos según las realizaciones de la invención incluyen hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxiaácido, hidroxiaéster e hidroxiamida. Ejemplos son gluconolactona, D-glucoheptono-1,4-lactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido eritrónico, lactona de ácido ribónico, ácido glucurónico, ácido glucónico, ácido gentísico, ácido lactobiónico, ácido láctico, paracetamol, ácido vanílico, ácido sinápico, ácido hidroxibenzoico, metilparabeno, propilparabeno y derivados de los mismos.

35

Otros aditivos preferidos que pueden ser útiles en realizaciones de la presente invención incluyen riboflavina, riboflavina-fosfato de sodio, vitamina D3, ácido fólico (vitamina B9), vitamina 12, dianhídrido de ácido dietilentriaminapentaacético, dianhídrido etilendiaminatetraacético, ácido y anhídrido maleico, ácido y anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, ácido L-ascórbico, tiamina, nicotinamida, ácido nicotínico, ácido 2-pirolidon-5-carboxílico, cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina.

45

Desde un punto de vista estructural, estos aditivos comparten similitudes estructurales y son compatibles con fármacos insolubles en agua (tales como paclitaxel y rapamicina). A menudo contienen dobles enlaces tales como C=C, C=N, C=O en estructuras aromáticas o alifáticas. Estos aditivos también contienen grupos amina, alcohol, éster, amida, anhídrido, ácido carboxílico y/o hidroxilo. Pueden formar puentes de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals con fármaco. También son útiles en la capa superior en el recubrimiento. Los compuestos que contienen uno o más grupos hidroxilo, carboxilo o amina, por ejemplo, son especialmente útiles como aditivos puesto que facilitan la liberación de fármaco desde la superficie del dispositivo y desplazan agua fácilmente junto a los grupos de cabeza polar y proteínas de superficie de membranas celulares y pueden eliminar de este modo esta barrera para la permeabilidad del fármaco hidrófobo. Aceleran el movimiento de un fármaco hidrófobo fuera del balón hasta la capa lipídica de membranas celulares y tejidos por los que tiene una afinidad muy alta. También pueden portar o acelerar el movimiento de fármaco fuera del balón a entornos más acuosos tales como el espacio intersticial, por ejemplo, de tejidos vasculares que se han lesionado por angioplastia de balón o expansión de una endoprótesis. Los aditivos tales como ésteres grasos de poliglicerilo, éster ascórbico de ácidos grasos, ésteres de azúcar, alcoholes y éteres de ácidos grasos tienen cadenas grasas que pueden integrarse en la estructura lipídica de membranas de tejido diana, portando fármaco a las estructuras lipídicas. Algunos de los aminoácidos, las vitaminas y los ácidos orgánicos tienen grupos C=N aromáticos, así como componentes de amino, hidroxilo y carboxílicos en su estructura. Tienen partes estructurales que pueden unirse o complejarse con fármaco hidrófobo, tal como paclitaxel o rapamicina, y también tienen partes estructurales que facilitan la penetración en tejido al eliminar barreras entre el fármaco hidrófobo y la estructura lipídica de membranas celulares.

60

Por ejemplo, el isononilfenilpoliglicidol (Olin-10 G y Surfactant-10G), monooleato de PEG-glicerilo, monolaurato de sorbitano (Arlacel 20), monopalmitato de sorbitano (Span-40), monooleato de sorbitano (Span-80), monoestearato de sorbitano, oleato de poliglicerilo-10, laurato de poliglicerilo-10, palmitato de poliglicerilo-10 y estearato de poliglicerilo-10 tienen todos más de cuatro grupos hidroxilo en su parte hidrófila. Estos grupos hidroxilo tienen una

afinidad muy buena por la pared de vasos y pueden desplazar moléculas de agua unidas por enlaces de hidrógeno. Al mismo tiempo, tienen largas cadenas de ácido, alcohol, éter y éster grasos que pueden tanto complejarse con fármaco hidrófobo como integrarse en la estructura lipídica de las membranas celulares para formar la parte de la estructura lipídica. Esta deformación o aflojamiento de la membrana lipídica de células diana puede acelerar adicionalmente la permeación de fármaco hidrófobo en tejido.

Como otro ejemplo, ácido L-ascórbico, tiamina, ácidos maleicos, niacinamida y ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico tienen todos una solubilidad muy alta en agua y etanol y un bajo peso molecular y pequeño tamaño. También tienen componentes estructurales incluyendo grupos aromáticos C=N, amino, hidroxilo y carboxílicos. Estas estructuras tienen una compatibilidad muy buena con paclitaxel y rapamicina y pueden aumentar la solubilidad en agua de estos fármacos insolubles en agua y potenciar su absorción en tejidos. Sin embargo, a menudo tienen una escasa adhesión a la superficie de dispositivos médicos. Por tanto, se usan preferiblemente en combinación con otros aditivos en la capa de fármaco y la capa superior en las que son útiles para potenciar la absorción de fármaco. Las vitaminas D2 y D3 son especialmente útiles porque ellas mismas tienen efectos contra la reestenosis y reducen la trombosis, especialmente cuando se usan en combinación con paclitaxel.

En realizaciones de la presente invención, el aditivo es soluble en disolventes acuosos y es soluble en disolventes orgánicos. Los compuestos extremadamente hidrófobos que carecen de suficientes partes hidrófilas y son insolubles en disolventes acuosos, tales como el colorante rojo Sudán, no son útiles como aditivos en estas realizaciones. El rojo Sudán también es genotóxico.

En una realización, la densidad de concentración del al menos un agente terapéutico aplicado a la superficie del dispositivo médico es de desde aproximadamente 1 hasta $20 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, o más preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta $6 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. En una realización, la concentración del al menos un aditivo aplicado a la superficie del dispositivo médico es de desde aproximadamente 1 hasta $20 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. La razón de aditivos con respecto a fármaco en peso en la capa de recubrimiento en realizaciones de la presente invención es de aproximadamente 20 a 0,05, preferiblemente de aproximadamente 10 a 0,5, o más preferiblemente de aproximadamente 5 a 0,8.

La cantidad relativa del agente terapéutico y el aditivo en la capa de recubrimiento puede variar dependiendo de las circunstancias aplicables. La cantidad óptima del aditivo puede depender, por ejemplo, del agente terapéutico y aditivo particulares seleccionados, la concentración micelar crítica del modificador de superficie si forma micelas, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de un tensioactivo o el coeficiente de reparto en octanol-agua de un aditivo (P), el punto de fusión del aditivo, la solubilidad en agua del aditivo y/o agente terapéutico, la tensión superficial de disoluciones acuosas del modificador de superficie, etc.

Los aditivos están presentes en composiciones de recubrimiento a modo de ejemplo de realizaciones de la presente invención en cantidades tales que tras la dilución con una disolución acuosa, el portador forma una dispersión o emulsión o disolución acuosa, transparente, que contiene el agente terapéutico hidrófobo en disoluciones acuosas u orgánicas. Cuando la cantidad relativa de tensioactivo es demasiado grande, la dispersión resultante está visiblemente "turbia".

La transparencia óptica de la dispersión acuosa puede medirse usando técnicas cuantitativas convencionales para la evaluación de la turbidez. Un procedimiento conveniente para medir la turbidez es medir la cantidad de luz de una longitud de onda dada transmitida por la disolución, usando, por ejemplo, un espectrofotómetro UV-visible. Usando esta medida, la transparencia óptica corresponde a una alta transmitancia, puesto que las disoluciones más turbias dispersarán más cantidad de la radiación incidente, dando como resultados mediciones de menor transmitancia.

Otro método de determinación de la transparencia óptica y difusividad de portador a través de la capa límite acuosa es medir cuantitativamente el tamaño de las partículas de las que se compone la dispersión. Estas mediciones pueden realizarse con analizadores de tamaño de partícula disponibles comercialmente.

Otras consideraciones informarán adicionalmente sobre la elección de proporciones específicas de diferentes aditivos. Estas consideraciones incluyen el grado de bioaceptabilidad de los aditivos y la dosificación deseada del agente terapéutico hidrófobo que va a proporcionarse.

Agente terapéutico

Los fármacos o materiales biológicamente activos que pueden usarse en realizaciones de la presente invención pueden ser cualquier sustancia o agente terapéutico. Los fármacos pueden estar en diversos estados físicos, por ejemplo, distribución molecular, formas cristalinas o formas agrupadas. Ejemplos de fármacos que son especialmente útiles en realizaciones de la presente invención son fármacos sustancialmente lipófilos, insolubles en agua, tales como paclitaxel, rapamicina, daunorubicina, doxorubicina, lapachona, vitaminas D2 y D3 y análogos y derivados de las mismas. Estos fármacos son especialmente adecuados para su uso en un recubrimiento sobre un catéter de balón usado para tratar tejido de la vasculatura.

Otros fármacos que pueden ser útiles en realizaciones de la presente invención incluyen, sin limitación, glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona, betametasona), hirudina, angiopeptina, aspirina, factores de crecimiento, agentes antisentido, agentes anticancerígenos, agentes antiproliferativos, oligonucleótidos y, más generalmente, agentes antiplaquetarios, agentes anticoagulantes, agentes antimitóticos, antioxidantes, agentes antimetabolitos, agentes antiquimiotácticos y antiinflamatorios.

También son útiles en realizaciones de la presente invención polinucleótidos, agentes antisentido, ARNi o ARNip, por ejemplo, que inhiben la inflamación y/o la proliferación de fibroblastos o células del músculo liso.

Los agentes antiplaquetarios pueden incluir fármacos tales como aspirina y dipiridamol. La aspirina se clasifica como fármaco analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antiplaquetario. El dipiridamol es un fármaco similar a la aspirina porque tiene características antiplaquetarias. El dipiridamol también se clasifica como vasodilatador coronario. Los agentes anticoagulantes para su uso en realizaciones de la presente invención pueden incluir fármacos tales como heparina, protamina, hirudina y proteína anticoagulante de garrapata. Los agentes antioxidantes pueden incluir probucol. Los agentes antiproliferativos pueden incluir fármacos tales como amlodipino y doxazosina. Los agentes antimitóticos y los agentes antimetabolitos que pueden usarse en realizaciones de la presente invención incluyen fármacos tales como metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, 5-fluorouracilo, adriamicina y mutamicina. Los agentes antibióticos para su uso en realizaciones de la presente invención incluyen penicilina, ceftioxina, oxacilina, tobramicina y gentamicina. Los antioxidantes adecuados para su uso en realizaciones de la presente invención incluyen probucol. Adicionalmente, pueden usarse genes o ácidos nucleicos, o porciones de los mismos como agente terapéutico en realizaciones de la presente invención. Además, pueden usarse inhibidores de la síntesis de colágeno, tales como tranilast, como agente terapéutico en realizaciones de la presente invención.

Los agentes fotosensibilizantes para terapia fotodinámica o radioterapia, incluyendo diversos compuestos de porfirina tales como porfímero, por ejemplo, también son útiles como fármacos en realizaciones de la presente invención.

Los fármacos para su uso en realizaciones de la presente invención también incluyen everolimús, somatostatina, tacrolimús, roxitromicina, dunaimicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, claritromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, etopósido, tenipósido, nimustina, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxiciclofosfamida, estramustina, melfalán, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, bendamustina, dacarbazina, busulfano, procarbazona, treosulfano, temozolomida, tiotepa, daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrona, idarubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, metotrexato, fludarabina, 5'-dihidrogenofosfato de fludarabina, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracilo, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, amsacrina, irinotecán, topotecán, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, aldesleucina, tretinoína, asparaginasa, pegaspargasa, anastrozol, exemestano, letrozol, formestano, aminoglutetimida, adriamicina, azitromicina, espiramicina, cefarantina, inhibidor-2w de la proliferación de SMC, eptilona A y B, mitoxantrona, azatioprina, micofenolato mofetilo, agentes antisentido c-myc, agentes antisentido b-myc, ácido betulínico, camptotecina, lapachol, beta-lapachona, podofilotoxina, betulina, 2-etilhidrazida del ácido podofílico, molgramostim (rhuGM-CSF), peg-interferón a-2b, lenograstim (r-HuG-CSF), filgrastim, macrogol, dacarbazina, basiliximab, daclizumab, selectina (antagonista de citocinas), inhibidor de CETP, cadherinas, inhibidores de citocinas, inhibidor de COX-2, NFkB, angiopeptina, ciprofloxacino, camptotecina, fluroblastina, anticuerpos monoclonales, que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1,11-dimetoxicantín-6-ona, 1-hidroxi-11-metoxicantín-6-ona, escopoletina, colchicina, donadores de NO tales como tetranitrato de pentaeritritol y sindnoeiminas, S-nitrosoderivados, tamoxifeno, estaurosporina, beta-estradiol, α -estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurina y otros terpenoides, que se aplican en la terapia del cáncer, verapamilo, inhibidores de tirosina cinasas (tirfostinas), ciclosporina A, 6-a-hidroxiapclitaxel, bacatina, taxotere y otros oligómeros macrocíclicos de subóxido de carbono (MCS) y derivados de los mismos, mofebutazona, acemetacina, diclofenaco, lonazolaco, dapsona, ácido o-carbamoilfenoxiacético, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, fosfato de cloroquina, penicilamina, hidroxicloroquina, auranofina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol, celecoxib, beta-sitosterina, ademetonina, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, benzocaína, aescina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, proteína S 100, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de guanidil ciclasa, inhibidor tisular de metaloproteinasas 1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores virales, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor del activador de plasminógeno 1, inhibidor del activador de plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de los antibióticos tales como cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefotaxim, tobramicina, gentamicina, penicilinas tales como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, antitrombóticos tales como argatrobán, aspirina, abciximab, antitrombina sintética, bivalirudina, cumadina, enoxaparina, heparina desulfurada y N-reacetilada, activador de plasminógeno tisular, receptor de la membrana plaquetaria de GpIIb/IIIa, anticuerpo anti-inhibidor del factor Xa, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, prourocinasa, estreptocinasas, warfarina, urocinasa, vasodilatadores tales como dipiramidol, trapidilo, nitroprúsidos, antagonistas de PDGF tales como triazolpirimidina y seramina, inhibidores de ACE tales como captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartán, inhibidores de tiol proteasas, prostaciclina, vapiprost, interferón α , beta y γ , antagonistas de

5 histamina, bloqueantes de serotonina, inhibidores de apoptosis, reguladores de apoptosis tales como oligonucleótidos antisentido contra p65 de NF- κ B o Bcl-xL, halofuginona, nifedipino, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, ácidos boswélicos y derivados de los mismos, leflunomida, anakinra, etanercept, sulfasalazina, etopósido, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainamida, ácido retinoico, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotalol, amidorona, esteroides naturales y obtenidos de manera sintética tales como briofilina A, inotodiol, maquirósido A, galakinósido, mansonina, estreblósido, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas (AINE) tales como fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona y otros agentes antivirales tales como aciclovir, ganciclovir y zidovudina, antimicóticos tales como clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoarios tales como cloroquina, mefloquina, quinina, además terpenoides naturales tales como hipocoesulina, barringtogenol-C21-angelato, 14-deshidroagrostistaquina, agrosquerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatiódidos, ácido 4,7-oxicicloanisomérico, bacarinoides B1, B2, B3 y B7, tubeimósido, bruceanol A, B y C, bruceantinósido C, yadanzíósidos N y P, isodesoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, zeorina, iso-iridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, fencisanina A y B, longicaurina B, esculponeatina C, camebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidro-6- α -senecioiloxichaparrina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, además cimarina, apocimarina, ácido aristolóquico, anopterina, hidroxianopterina, anemonina, protoanemonina, berberina, cloruro de queliburina, cictoxina, sinococulina, bombrestatina A y B, cudraisoflavona A, curcumina, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-beta-hidroxipregnadien-3,20-diona, bilobol, ginkgol, ácido ginkgólico, helenalina, indicina, N-óxido de indicina, lasiocarpina, inotodiol, glicósido 1a, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirósido A, marcantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancratistatina, liriodenina, bispartenolidina, oxoushinsunina, aristolactama-All, bispartenolidina, periplocósido A, galakinósido, ácido ursólico, desoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, esfatiacromeno, estizofilina, mansonina, estreblósido, akagerina, dihidrousambarensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, berberina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, umbeliferona, afromosón, acetilvismiona B, desacetilvismiona A y vismiona A y B.

30 También puede usarse una combinación de fármacos en las realizaciones de la presente invención. Algunas de las combinaciones tienen efectos aditivos porque tienen un mecanismo diferente, tal como paclitaxel y rapamicina, paclitaxel y vitamina D activa, paclitaxel y lapachona, rapamicina y vitamina D activa, rapamicina y lapachona. Debido a los efectos aditivos, la dosis del fármaco también puede reducirse. Estas combinaciones pueden reducir las complicaciones de usar una alta dosis del fármaco.

35 Capa adherente

40 La capa adherente, que es una capa opcional que se superpone a la capa de recubrimiento de fármacos, mejora la adherencia de la capa de recubrimiento de fármacos a la superficie exterior del dispositivo médico y protege la integridad del recubrimiento. Si el fármaco y el aditivo difieren en su adherencia al dispositivo médico, la capa adherente puede prevenir la pérdida diferencial (durante el tránsito) o elución (en el sitio diana) de los componentes de la capa de fármaco con el fin de mantener una razón de fármaco con respecto a aditivo o de fármaco con respecto a fármaco constante en la capa de fármaco y la administración terapéutica en el sitio diana de intervención. Además, la capa adherente puede funcionar para facilitar la liberación de los componentes de la capa de recubrimiento que de otro modo podrían adherirse demasiado fuertemente al dispositivo para la elución durante el breve contacto con los tejidos en el sitio diana. Por ejemplo, en el caso en que un fármaco particular se une al dispositivo médico estrechamente, se incorporan componentes más hidrófilos en la capa adherente con el fin de disminuir la afinidad del fármaco por la superficie del dispositivo.

50 Tal como se describió anteriormente, la capa adherente comprende un polímero o un aditivo o mezclas de ambos. Los polímeros que son útiles para formar la capa adherente son aquellos que son biocompatibles y evitan la irritación del tejido corporal. Algunos ejemplos de polímeros que son útiles para formar la capa adherente son polímeros que son bioestables, tales como poliuretanos, siliconas y poliésteres. Otros polímeros que son útiles para formar la capa adherente incluyen polímeros que pueden disolverse y polimerizarse en el dispositivo médico.

55 Algunos ejemplos de polímeros que son útiles en la capa adherente de las realizaciones de la presente invención incluyen poliolefinas, poliisobutileno, copolímeros de etileno- α -olefina, polímeros y copolímeros acrílicos, poli(cloruro de vinilo), poli(vinil metil éter), poli(fluoruro de vinilideno) y poli(cloruro de vinilideno), poli(acrilonitrilo), polivinilcetonas, poliestireno, poli(acetato de vinilo), copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS, nailon 12 y sus copolímeros de bloque, policaprolactona, polioximetilenos, poliésteres, resinas epoxídicas, poliuretanos, triacetato de rayón, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, carboximetilcelulosa, quitinas, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico)-poli(óxido de etileno), polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vínlico) y mezclas y copolímeros de bloque de los mismos.

65 Puesto que el dispositivo médico se somete a manipulación mecánica, es decir, expansión y contracción, los ejemplos de polímeros que son útiles en la capa adherente incluyen polímeros elastoméricos, tales como siliconas

(por ejemplo, polisiloxanos y polisiloxanos sustituidos), poliuretanos, elastómeros termoplásticos, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, elastómeros de poliolefina y cauchos de EPDM. Debido a la naturaleza elástica de estos polímeros, cuando se usan estos polímeros, el recubrimiento se adhiere mejor a la superficie del dispositivo médico cuando el dispositivo se somete a fuerzas o tensión.

La capa adherente también puede comprender uno o más de los aditivos descritos anteriormente, u otros componentes, con el fin de mantener la integridad y la adherencia de la capa de recubrimiento al dispositivo y para facilitar tanto la adherencia de los componentes de fármaco y aditivo durante el tránsito como la rápida elución durante el despliegue en el sitio de intervención terapéutica.

Capa superior

Con el fin de proteger adicionalmente la integridad de la capa de fármaco, puede aplicarse una capa superior opcional para impedir la pérdida de fármaco durante el tránsito a través de la anatomía sinuosa al sitio diana o durante la expansión inicial del dispositivo antes de que el recubrimiento entre en contacto directo con el tejido diana. La capa superior puede liberarse lentamente en la luz corporal mientras protege la capa de fármaco. La capa superior se erosionará más lentamente si comprende aditivos más hidrófobos, de alto peso molecular. Los tensioactivos son ejemplos de estructuras más hidrófobas con cadenas grasas largas, tales como Tween 20 y oleato de poliglicerilo. Los aditivos de alto peso molecular incluyen poli(óxido de etileno), polietilenglicol y polivinilpirrolidona. El propio fármaco hidrófobo puede actuar como un componente de la capa superior. Por ejemplo, el paclitaxel o la rapamicina son hidrófobos. Pueden usarse en la capa superior. Por otra parte, la capa superior no puede erosionarse demasiado lentamente o realmente podría ralentizar la liberación de fármaco durante el despliegue en el sitio diana. Otros aditivos útiles en el recubrimiento superior incluyen aditivos que interactúan fuertemente con el fármaco o con la capa de recubrimiento, tales como p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, Tween 20, Tween 40, Tween 60, oleato de PEG, estearato de PEG, laurato de PEG-glicerilo, oleato de PEG-glicerilo, estearato de PEG-glicerilo, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo-6, oleato de poliglicerilo-6, miristato de poliglicerilo-6, palmitato de poliglicerilo-6, laurato de poliglicerilo-10, oleato de poliglicerilo-10, miristato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano de palmitato de poliglicerilo-10, monolaurato de PEG-sorbitano, monooleato de PEG-sorbitano, estearato de PEG-sorbitano, oleil éter de PEG, laurail éter de PEG, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, n-dodecil- β -D-glucopiranosido, n-dodecil- β -D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosido, n-heptil- β -D-tiogluconósido, n-hexil- β -D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil- β -D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosido, octil- β -D-tiogluconósido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina; anhídrido acético, anhídrido benzoico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, carboxilato sódico de pirrolidona, dianhídrido etilendiaminatetraacético, anhídrido maleico, anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; cicotiamina, dexpanthenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito sódico de menadiona, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U; albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, α -2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de doceciltrimetilamonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquilmethylbencilamonio y ésteres dialquílicos del ácido sodio sulfosuccínico, ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, hidroxicetona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencilico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, paracetamol, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero de bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol y derivados y combinaciones de los mismos.

Disolventes

Los disolventes para preparar la capa de recubrimiento pueden incluir, como ejemplos, cualquier combinación de uno o más de los siguientes: (a) agua, (b) alcanos tales como hexano, octano, ciclohexano y heptano, (c) disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, (d) alcoholes tales como etanol, propanol e isopropanol, dietilamida, monoetil éter de etilenglicol, Trascutol y alcohol bencilico (e) éteres tales como dioxano, dimetil éter y tetrahidrofurano, (f) ésteres/acetatos tales como acetato de etilo y acetato de isobutilo, (g) cetonas tales como acetona, acetonitrilo, dietil cetona y metil etil cetona, y (h) mezcla de agua y disolventes orgánicos tales como agua/etanol, agua/acetona, agua/metanol, agua/tetrahidrofurano. Un disolvente preferido en la capa de

recubrimiento superior es acetona.

Los disolventes orgánicos, tales como alcohol de cadena corta, dioxano tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, etc., son disolventes particularmente útiles y preferidos en las realizaciones de la presente invención porque estos disolventes orgánicos generalmente alteran los agregados coloidales y cosolubilizan todos los componentes en la disolución de recubrimiento.

El agente terapéutico y el aditivo o aditivos pueden dispersarse, solubilizarse o mezclarse de otro modo en el disolvente. El porcentaje en peso del fármaco y los aditivos en el disolvente puede estar en el intervalo del 0,1-80 % en peso, preferiblemente el 2-20 % en peso.

Otra realización de la invención se refiere a un método para preparar un catéter de balón. En primer lugar, se prepara una disolución o suspensión de recubrimiento que comprende al menos un disolvente, al menos un agente terapéutico y al menos un aditivo. En al menos una realización, la disolución o suspensión de recubrimiento incluye solo estos tres componentes. El contenido del agente terapéutico en la disolución de recubrimiento puede ser de desde el 0,5-50 % en peso basado en el peso total de la disolución. El contenido del aditivo en la disolución de recubrimiento puede ser de desde el 1-45 % en peso, del 1 al 40 % en peso o desde el 1-15 % en peso basado en el peso total de la disolución. La cantidad de disolvente usado depende del procedimiento y la viscosidad del recubrimiento. Afectará a la uniformidad del recubrimiento de fármaco-aditivo pero se evaporará.

En otras realizaciones pueden usarse dos más disolventes, dos o más agentes terapéuticos y/o dos o más aditivos en la disolución de recubrimiento.

Pueden usarse diversas técnicas para aplicar una disolución de recubrimiento a un dispositivo médico tal como colada, hilatura, pulverización, sumergido (inmersión), impresión por chorro de tinta, técnicas electrostáticas y combinaciones de estos procedimientos. La elección de una técnica de aplicación depende principalmente de la viscosidad y de la tensión superficial de la disolución. En las realizaciones de la presente invención, se prefieren el sumergido y la pulverización porque facilita controlar la uniformidad del grosor de la capa de recubrimiento así como la concentración del agente terapéutico aplicado al dispositivo médico. Independientemente de si el recubrimiento se aplica mediante pulverización o mediante sumergido o mediante otro método o combinación de métodos, cada capa se deposita habitualmente sobre el dispositivo médico en múltiples etapas de aplicación con el fin de controlar la uniformidad y la cantidad de sustancia terapéutica y aditivo aplicados al dispositivo médico.

Cada capa aplicada tiene desde aproximadamente 0,1 micrómetros hasta 15 micrómetros de grosor. El número total de capas aplicadas al dispositivo médico está en un intervalo de desde aproximadamente 2 hasta 50. El grosor total del recubrimiento es de desde aproximadamente 2 hasta 200 micrómetros.

Tal como se comentó anteriormente, la pulverización y el sumergido son técnicas de recubrimiento particularmente útiles para su uso en las realizaciones de la presente invención. En una técnica de pulverización, se prepara una disolución o suspensión de recubrimiento de una realización de la presente invención y luego se transfiere a un dispositivo de aplicación para aplicar la disolución o suspensión de recubrimiento a un catéter de balón.

Un dispositivo de aplicación que puede usarse es un bote de pintura unido a un aerógrafo, tal como un dispositivo Badger Modelo 150, suministrado con una fuente de aire presurizado a través de un regulador (Norgren, 0-160 psi). Cuando se usa un dispositivo de aplicación de este tipo, una vez que el tubo flexible del aerógrafo se une a la fuente de aire comprimido aguas abajo del regulador, se aplica el aire. La presión se ajusta a aproximadamente 15-25 psi y el estado de la boquilla se comprueba apretando el gatillo.

Antes de pulverizar, ambos extremos del balón relajado se fijan al elemento de fijación mediante dos elementos de retención elásticos, es decir, pinzas de cocodrilo, y se ajusta la distancia entre las pinzas de modo que el balón se mantenga en un estado desinflado, plegado o en uno inflado o parcialmente inflado, desplegado. Entonces se activa el rotor y se ajusta la velocidad de rotación a la velocidad de recubrimiento deseada, aproximadamente 40 rpm.

Con el balón rotando en un plano sustancialmente horizontal, se ajusta la boquilla de pulverización de modo que la distancia desde la boquilla hasta el balón sea de aproximadamente 1-4 pulgadas. En primer lugar, se pulveriza la disolución de recubrimiento de manera sustancialmente horizontal dirigiéndose el aerógrafo a lo largo del balón desde el extremo distal del balón hasta el extremo proximal y luego desde el extremo proximal hasta el extremo distal en un movimiento de barrido a una velocidad tal que se produce un ciclo de pulverización en aproximadamente tres rotaciones del balón. El balón se pulveriza repetidamente con la disolución de recubrimiento, seguido por secado, hasta que se deposita una cantidad eficaz del fármaco sobre el balón.

En una realización de la presente invención, se infla o se infla parcialmente el balón, se aplica la disolución de recubrimiento al balón inflado, por ejemplo mediante pulverización, y luego se desinfla y se pliega el balón antes del secado. El secado puede realizarse a vacío.

Debe entenderse que esta descripción de un dispositivo de aplicación, elemento de fijación y técnica de

pulverización es únicamente a modo de ejemplo. Puede usarse cualquier otra pulverización adecuada u otra técnica para recubrir el balón de un catéter de balón.

Una vez que se pulveriza el dispositivo médico con la disolución de recubrimiento, se somete el balón recubierto a un secado en el que se evapora el disolvente de la disolución de recubrimiento. Esto produce una matriz de recubrimiento sobre el balón que contiene el agente terapéutico. Un ejemplo de una técnica de secado es colocar un balón recubierto en un horno a aproximadamente 20 °C o superior durante aproximadamente 24 horas. Puede usarse cualquier otro método adecuado de secado de la disolución de recubrimiento. El tiempo y la temperatura pueden variar con los aditivos y agentes terapéuticos particulares.

Postratamiento opcional

Tras depositar la capa que contiene el fármaco-aditivo sobre el dispositivo de determinadas realizaciones de la presente invención, puede aplicarse dimetilsulfóxido (DMSO) u otro disolvente, mediante sumergido, pulverización u otro método, a la superficie terminada del recubrimiento. El DMSO disuelve fácilmente los fármacos y penetra fácilmente en membranas y puede mejorar la absorción tisular.

Se contempla que los dispositivos médicos de las realizaciones de la presente invención tienen aplicabilidad para tratar bloqueos y oclusiones de cualquier conducto corporal, incluyendo, entre otros, la vasculatura, incluyendo vasculatura coronaria, periférica y cerebral, el tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon, las vías respiratorias pulmonares, incluyendo la tráquea, los bronquios, los bronquiolos, el seno, el tracto biliar, el tracto urinario, la próstata y los conductos cerebrales. Son especialmente adecuados para tratar tejido de la vasculatura, por ejemplo, con un catéter de balón o una endoprótesis.

También se divulga en el presente documento un método de tratamiento de un vaso sanguíneo. El método incluye insertar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento en un vaso sanguíneo. La capa de recubrimiento comprende un agente terapéutico y un aditivo. En esta realización, el dispositivo médico es un catéter de balón.

Tal como se mencionó anteriormente, el dispositivo médico de la presente invención es un catéter de balón recubierto. Un catéter de balón normalmente tiene un tubo largo, estrecho, hueco dotado de un balón en miniatura, desinflado. En las realizaciones de la presente invención, el balón está recubierto con una disolución de fármaco. Entonces, se hace maniobrar el balón a través del sistema cardiovascular hacia el sitio de un bloqueo, oclusión u otro tejido que requiere un agente terapéutico. Una vez en la posición apropiada, se infla el balón y entra en contacto con las paredes del vaso sanguíneo y/o un bloqueo u oclusión. Un objeto de las realizaciones de la presente invención es administrar rápidamente el fármaco a y facilitar la absorción por el tejido diana. Es ventajoso administrar eficazmente el fármaco al tejido en un periodo de tiempo lo más breve posible mientras se despliega el dispositivo en el sitio diana. El agente terapéutico se libera dentro de tal tejido, por ejemplo paredes de vasos, en aproximadamente de 0,1 a 30 minutos, por ejemplo, o de manera preferible aproximadamente de 0,1 a 10 minutos, o de manera más preferible aproximadamente de 0,2 a 2 minutos, o de la manera más preferible, aproximadamente de 0,1 a 1 minuto, de tiempo de inflado de balón presionando el recubrimiento de fármacos en contacto con el tejido vascular enfermo.

Dado que puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco mediante las realizaciones de la presente invención al interior de, por ejemplo, la pared arterial, en algunos casos puede eliminarse la necesidad de una endoprótesis, obviando las complicaciones de fractura y trombosis asociadas con ella.

Si todavía se desea la colocación de una endoprótesis, un uso particularmente preferido para las realizaciones de la presente invención es enganchar una endoprótesis, tal como una endoprótesis de metal desnudo (BMS), por ejemplo, sobre el balón recubierto con fármaco descrito en las realizaciones en el presente documento. Cuando el balón se infla para desplegar la endoprótesis en el sitio de la vasculatura enferma, se administra una cantidad eficaz de fármaco dentro de la pared arterial para prevenir o disminuir la gravedad de la reestenosis u otras complicaciones. Alternativamente, la endoprótesis y el balón pueden recubrirse juntos.

Además, el catéter de balón puede usarse para tratar tejido vascular/enfermedad solo o en combinación con otros métodos para tratar la vasculatura, por ejemplo, terapia fotodinámica o aterectomía. La aterectomía es un procedimiento para eliminar placa de las arterias. Específicamente, la aterectomía elimina placa de arterias periféricas y coronarias. El dispositivo médico usado para la aterectomía periférica o coronaria puede ser un catéter láser o un dispositivo de aterectomía rotacional o un dispositivo de aterectomía directo en el extremo de un catéter. El catéter se inserta en el cuerpo y se hace avanzar a través de una arteria hacia la zona de estrechamiento. Una vez que la aterectomía ha eliminado parte de la placa, puede realizarse la angioplastia de balón usando el balón recubierto de las realizaciones de la presente invención. Además, la implantación de la endoprótesis puede realizarse después de o simultáneamente con la expansión del balón recubierto tal como se describió anteriormente. La terapia fotodinámica es un procedimiento donde se usa energía irradiada o luz para destruir células diana en un paciente. Puede administrarse un fármaco fotosensibilizante activado por luz a zonas específicas de tejido mediante las realizaciones de la presente invención. Una fuente de luz o radiación dirigida activa selectivamente el fármaco para producir una respuesta citotóxica y mediar en un efecto antiproliferativo terapéutico.

En algunas de las realizaciones de capas y recubrimientos que contienen fármacos según la presente invención, la capa o el recubrimiento no incluye polímeros, aceites o lípidos. Y, además, el agente terapéutico no está encapsulado en partículas de polímero, micelas o liposomas. Tal como se describió anteriormente, tales formulaciones tienen desventajas significativas y pueden inhibir la liberación y la penetración tisular rápidas y eficaces pretendidas del agente, especialmente en el entorno de tejido enfermo de la vasculatura.

Aunque se ilustran y describen específicamente diversas realizaciones en el presente documento, se apreciará que las modificaciones y variaciones de la presente invención están cubiertas por las enseñanzas anteriores y están dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas sin apartarse del espíritu y el alcance pretendido de la invención.

Aparte de los ejemplos de funcionamiento, o cuando se indique otra cosa, ha de entenderse que todos los números que expresan cantidades de componentes en una capa, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente" Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que van a obtenerse mediante la presente descripción.

Preparación

El dispositivo médico y las capas de recubrimiento de las realizaciones de la presente invención pueden prepararse según diversos métodos. Por ejemplo, la disolución de recubrimiento puede prepararse dispersando, disolviendo, difundiendo o mezclando de otro modo todos los componentes, tales como un agente terapéutico, un aditivo y un disolvente, simultáneamente. Además, la disolución de recubrimiento puede prepararse añadiendo secuencialmente cada componente basándose en la solubilidad o cualquier otro parámetro. Por ejemplo, la disolución de recubrimiento puede prepararse añadiendo en primer lugar el agente terapéutico al disolvente y añadiendo luego el aditivo. Alternativamente, puede añadirse el aditivo al disolvente en primer lugar y luego puede añadirse más tarde el agente terapéutico. Si el disolvente usado no disuelve suficientemente el fármaco, es preferible añadir en primer lugar el aditivo al disolvente, luego el fármaco, puesto que el aditivo aumentará la solubilidad del fármaco en el disolvente.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos que incluyen hidroxianisol butilado como antioxidante son realizaciones de dispositivos médicos y capas de recubrimiento dentro del alcance de la presente invención. Se proporcionan otros ejemplos con propósitos de referencia.

Ejemplo A

Preparación de disoluciones de recubrimiento (si es necesario, se añade una pequeña cantidad de no más del 10 % en volumen de agua suficiente para disolver todos los solutos):

Formulación 1.1: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de hidroxitolueno butilado (BHT), 15-90 mg de Tween 80, 30-90 mg de docusato de sodio (dioctilsulfosuccinato de sodio) y 1-3 ml de etanol.

Formulación 1.2: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de hidroxianisol butilado (BHA), 15-90 mg de Tween 80, 30-90 mg de docusato de sodio (dioctilsulfosuccinato de sodio) y 1-3 ml de etanol.

Formulación 1.3: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, sin BHT o BHA añadido, 15-90 mg de Tween 80, 30-90 mg de docusato de sodio (dioctilsulfosuccinato de sodio) y 1-3 ml de etanol.

Formulación 1.4: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 15-90 mg de Solutol HS 15, 5-30 mg dodecilsulfato de sodio y 1-3 ml de etanol.

Formulación 1.5: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 15-90 mg de Oleth 20, 15-90 mg de docusato de sodio (dioctilsulfosuccinato de sodio) y 1-3 ml de etanol.

Formulación 1.6: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 15-90 mg de polietilenglicol-b-polilactida (PEG-b-PLA), 30-120 mg de docusato de sodio (dioctilsulfosuccinato de sodio) y 1-3 ml de etanol.

Formulación 1.7: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 15-90 mg de Tween 81, 30-90 mg de Oleth 20 y 1-3 ml de etanol.

Formulación 1.8: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHA, 45-225 mg de polietilenglicol-b-polilactida (PEG-b-PLA) y 1-3 ml de etanol.

Formulación 1.9: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHA, 30-180 mg de docusato de sodio (dioctilsulfosuccinato de sodio) y 1-3 ml de etanol.

5 Formulación 1.10: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHA, 15-45 mg de Oleth 10, 15-45 mg de Oleth 20 y 1-3 ml de etanol.

Formulación 1.11: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 15-90 mg de Solutol HS 15, 15-90 mg de docusato de sodio (dioctilsulfosuccinato de sodio) y 1-3 ml de etanol.

10 Formulación 1.12: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BTA o BHT, 15-90 mg de Solutol HS 15, 15-90 mg de polietilenglicol-b-poli lactida (PEG-b-PLA) y 1-3 ml de etanol.

15 Formulación 1.13: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHA, 3-135 mg de Solutol HS 15 y 1-3 ml de etanol.

Formulación 1.14: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 3-135 mg de Solutol HS 15, 3-90 mg de Tween 81 y 1-3 ml de etanol.

20 Formulación 1.15: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 3-135 mg de Solutol HS 15, 3-90 mg de polivinilpirrolidona soluble (Povidone o Kollidon 12PF) y 1-3 ml de etanol.

Formulación 1.16: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 3-90 mg de polivinilpirrolidona soluble (Povidone o Kollidon 12PF) y 1-3 ml de etanol.

25 Formulación 1.17: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 3-90 mg de Cremophor EL (aceite de ricino de PEG-35 o polietilenglicol-ricinoleato de glicerol) y 1-3 ml de etanol.

30 Formulación 1.18: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 3-135 mg de Cremophor EL (aceite de ricino de PEG-35 o polietilenglicol-ricinoleato de glicerol), 3-90 mg de Tween 81 y 1-3 ml de etanol.

35 Formulación 1.19: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 3-90 mg de Soluplus (un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-poli(acetato de vinilo)-polietilenglicol) y 1-3 ml de etanol.

Formulación 1.20: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 3-90 mg de Solutol HS 15, 3-90 mg sorbitol y 1-3 ml de etanol.

40 Formulación 1.21: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 3-90 mg de una polivinilpirrolidona soluble (Povidone o Kollidon 12 PF), 3-90 mg de Tween 20 (polisorbato 20) y 1-3 ml de etanol.

45 Formulación 1.22: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 3-90 mg de Tween 20 (polisorbato 20), 3-90 mg de Tween 81 (polisorbato 81) y 1-3 ml de etanol.

50 Formulación 1.23: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 3-90 mg de una polivinilpirrolidona soluble (Povidone o Kollidon 12 PF), 3-90 mg de Tween 20 (polisorbato 20), 3-90 mg de Tween 81 (polisorbato 81) y 1-3 ml de etanol.

55 Formulación 1.24: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 3-90 mg de una polivinilpirrolidona soluble (Povidone o Kollidon 12 PF), 3-90 mg de Solutol HS 15, 3-90 mg de Tween 81 (polisorbato 81) y 1-3 ml de etanol.

60 Formulación 1.25: Se mezclaron 30-90 mg de rapamicina, el 1-2 % (en peso de rapamicina) de BHA o BHT, 3-90 mg de una polivinilpirrolidona soluble (Povidone o Kollidon 12 PF), 3-90 mg de Cremophor EL (aceite de ricino de PEG-35 o polietilenglicol-ricinoleato de glicerol), 3-90 mg de lecitina y 1-3 ml de etanol.

Ejemplo B

60 Se recubrieron 5 catéteres de balón para PTCA (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud) usando el método descrito en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2010-0055294-A1, que se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad. Se inflaron los catéteres de balón para PTCA a 1-3 atm. Los balones inflados se cargaron, se pulverizaron o se sumergieron en una formulación (1.1-1.3) en el ejemplo A. Entonces se secó el balón, se cargó, se pulverizó o se sumergió de nuevo hasta que se obtuvo cantidad suficiente de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Se plegaron los balones recubiertos, luego se volvieron a

envolver y se esterilizaron para las pruebas analíticas. El contenido en rapamicina recuperado fue del 79 % para la formulación 1.1 con BHT, el 100 % para la formulación 1.2 con BHA, el 14 %-50 % para la formulación 1.3 sin BHT o BHA. Los antioxidantes (BHT o BHA) impiden la oxidación o degradación de rapamicina.

5 Ejemplo C

Se inflaron 6 catéteres de balón para PTCA (3,5 y 3,0 mm de diámetro y 20 mm de longitud) a 1-3 atm. Se cargó el balón inflado con una formulación 1.1-1.25 en el ejemplo A. Se obtuvo una cantidad suficiente de fármaco sobre el balón (3-4 microgramos por mm cuadrado). Se plegó el balón inflado y luego se secó. Entonces se volvió a envolver, se esterilizó y se secó a vacío opcionalmente el balón plegado recubierto para pruebas en animales.

Procedimiento: Se insertó el catéter de balón para PTCA recubierto en un sitio diana en la vasculatura coronaria (LAD, LCX y RCA) de un cerdo de 25-45 libras. Se infló el balón hasta aproximadamente 12 atm. La razón de estiramiento en exceso (la razón del diámetro del balón con respecto al diámetro del vaso) fue de aproximadamente 1,15-1,40. Se administró el fármaco dentro del tejido diana durante 30-60 segundos de inflado. Entonces se desinfló el catéter de balón y se extrajo del cuerpo del animal. Se recogió el vaso sanguíneo diana 0,25-24 horas tras el procedimiento. Se analizaron el contenido en fármaco en el tejido diana y el fármaco residual que quedaba sobre el balón mediante extracción del tejido y HPLC.

En algunos de estos estudios con animales, se enganchó una endoprótesis en los catéteres de balón recubiertos con fármaco antes del despliegue. En pruebas con animales a largo plazo, se realizó angiografía antes y después de todas las intervenciones y 28-35 días tras el procedimiento (descrito anteriormente). Se midieron los diámetros lumbales y se calculó la pérdida luminal tardía. La pérdida luminal tardía es la diferencia entre el diámetro luminal mínimo medido tras un tiempo de periodo de seguimiento (habitualmente de semanas a meses tras una intervención, tal como angioplastia y colocación de endoprótesis en el caso de este ejemplo) y el diámetro luminal mínimo medido inmediatamente tras la intervención. La reestenosis puede cuantificarse por el diámetro de la estenosis, que es la diferencia entre los diámetros lumbales medios en el seguimiento e inmediatamente tras el procedimiento dividido entre el diámetro luminal medio inmediatamente tras el procedimiento. Los resultados de la prueba en animales para las formulaciones 1.1-1.25 se notifican a continuación. Todos los datos son un promedio de cinco o seis puntos de datos experimentales.

Se desplegó una endoprótesis de 18 mm mediante un balón recubierto. Luego, se insertó un catéter de balón recubierto en un sitio diana en la vasculatura coronaria (LAD, LCX y RCA) de un cerdo de 25-45 libras. El contenido en fármaco de la formulación 1.1 sobre los catéteres de balón recubiertos de 3,5 mm fue de aproximadamente 3-4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Después de realizar el procedimiento descrito anteriormente, el fármaco residual sobre el balón era de 21 μg o el 4 % del fármaco total cargado sobre el balón. El contenido en fármaco en tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 40,2 μg o el 7,6 % del contenido en fármaco total cargado originalmente sobre el balón. La razón de estiramiento es de 1,2-1,4 en el procedimiento. La pérdida luminal tardía tras 28-35 días fue de 0,76 (D.E. de 0,22) mm.

Se desplegó una endoprótesis de 18 mm mediante el balón recubierto. Luego, se insertó un catéter de balón recubierto en un sitio diana en la vasculatura coronaria (LAD, LCX y RCA) de un cerdo de 25-45 libras. El contenido en fármaco de la formulación 1.4 sobre los catéteres de balón recubiertos de 3,5 mm era de 3,0-4,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Después de realizar el procedimiento descrito anteriormente, el fármaco residual sobre el balón era de 5,0 μg o el 1 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 6,3 mg o el 1-3,0 % de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,76 (D.E. de 0,28) mm.

El contenido en fármaco del balón no recubierto (grupo de control) sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 0,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Se desplegó una endoprótesis de 18 mm mediante el balón no recubierto. Después de realizar el procedimiento descrito anteriormente, el fármaco residual sobre el balón era de 0,0 μg , 0 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 0,0 μg o el 0,0 % de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 1,14 (D.E. de 0,28) mm.

El contenido en fármaco de la formulación 1.5 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 2,88 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Después de realizar el procedimiento descrito anteriormente, el fármaco residual sobre el balón era de 6,29 μg o el 1,0 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 16 μg o el 8,9 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en tejido recogido 28 días tras el procedimiento fue de 7,7 ng/mg de tejido. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,9 (D.E. de 0,18) mm.

El contenido en fármaco de la formulación 1.6 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,31 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Después de realizar el procedimiento descrito anteriormente, el fármaco residual sobre el balón era de 37,0 mg o el 6,0 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 51,8 μg o el 9,0 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en tejido recogido 28 días tras el procedimiento fue de 6,15 ng/mg tejido. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,90 (D.E. de 0,07) mm.

5 El contenido en fármaco de la formulación 1.7 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,03 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Después de realizar el procedimiento descrito anteriormente, el fármaco residual sobre el balón era de 4,41 μg o el 0,8 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 11,3 μg o el 1,9 % de la carga de fármaco total.

10 El contenido en fármaco de la formulación 1.8 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3-4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Después de realizar el procedimiento descrito anteriormente, el fármaco residual sobre el balón era de 95,0 μg o el 13,0 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en tejido recogido 28 días tras el procedimiento fue de 0,7 ng/mg tejido. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 1,11 (D.E. de 0,24) mm.

15 El contenido en fármaco de la formulación 1.9 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3-4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Después de realizar el procedimiento descrito anteriormente, el fármaco residual sobre el balón era de 57,0 μg o el 6,4 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en tejido recogido 28 días tras el procedimiento fue de 35,2 ng/mg tejido.

20 El contenido en fármaco de la formulación 1.10 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3-4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Después de realizar el procedimiento descrito anteriormente, el fármaco residual sobre el balón era de 13,0 μg o el 2,5 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en tejido recogido 28 días tras el procedimiento fue de 10,75 ng/mg tejido. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,73 (D.E. de 0,09) mm.

Ejemplo 1.

25 Preparación de disoluciones de recubrimiento:

Formulación 1: Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 25-100 mg de palmitato de ascorbilo, 25-100 mg de ácido L-ascórbico y 0,5 ml de etanol.

30 Formulación 2: Se mezclaron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina, 2-6 ml de acetona (o etanol), 50-200 mg de oleato de poliglicerilo-10 y 0,5 ml de etanol.

Formulación 3: Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 50-200 mg de octoxinol-9 y 0,5 ml de etanol.

35 Formulación 4: Se mezclaron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina, 2-6 ml de acetona (o etanol), 50-200 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol y 0,5 ml de etanol.

40 Formulación 5: Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 50-200 mg de tiloxapol y 0,5 ml de etanol.

Formulación 6: Se mezclaron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina en 2-6 ml de acetona (o etanol) y 50-150 mg de ácido L-ascórbico en 1 ml de agua o etanol, o ambos.

45 Formulación 7: Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 50-150 mg de niacinamida en 1 ml de agua o etanol.

Formulación 8: Se mezclaron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina, 2-6 ml de acetona (o etanol) y 50-200 mg de ácido nicotínico en 1 ml de agua o etanol.

50 Formulación 9: Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de etanol (o acetona), 150 mg de clorhidrato de tiamina en 1 ml de agua y 0,5 ml.

Formulación 10: Se mezclaron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina, 2-6 ml de acetona o etanol y 150 mg de ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico en 1 ml de agua o etanol.

55 Formulación 11: Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 75 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol, 75 mg de niacinamida en 1 ml de agua o etanol y 0,5 ml de etanol.

60 Formulación 12: Se mezclaron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina, 2-6 ml de acetona (o etanol), 75 mg de octoxinol- 9, 75 mg de clorhidrato de tiamina en 1 ml de agua o etanol y 0,5 ml de etanol.

Formulación 13: Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 75 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol, 75 mg de ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico en 1 ml de agua o etanol y 0,5 ml de etanol.

65 Formulación 14: Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 75 mg de p-

isononilfenoxipoliglicidol, 75 mg de ácido nicotínico en 1 ml de agua o etanol y 0,5 ml de etanol.

Formulación 15: Se mezclaron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel, 2-6 ml de acetona (o etanol), 75 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol, 75 mg de ácido L-ascórbico en 1 ml de agua o etanol y 0,5 ml de etanol.

Formulación 16: Se disolvieron 50-150 mg (0,06-0,18 mmol) de paclitaxel en 5-10 ml de cloruro de metileno. Se añadió la disolución a 30 ml de disolución de albúmina sérica humana (al 5 % p/v). Entonces se homogeneizó la disolución durante 5 minutos a velocidad baja para formar una emulsión. Entonces se sonicó la emulsión a 40 kHz a potencia del 50-90 % a de 0 a 5 °C durante de 1 a 5 min.

Formulación 17: Se disolvieron 50-150 mg (0,05-0,16 mmol) de rapamicina en 5-10 ml de cloruro de metileno y 10-30 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol. Se añadió la disolución a 30 ml de disolución de albúmina sérica humana (al 5 % p/v). Entonces se homogeneizó la disolución durante 5 minutos a velocidad baja para formar una emulsión. Entonces se sonicó la emulsión a 40 kHz a potencia del 50-90 % a de 0 a 5 °C durante de 1 a 5 min.

Formulación 18: Se mezclaron 50-100 mg (0,06-0,12 mmol) de paclitaxel, 1-1,6 ml de acetona, 1-1,6 ml de etanol, 0,4-1,0 ml de agua y 50-200 mg de gluconolactona.

Formulación 19: Se mezclaron 35-70 mg (0,042-0,084 mmol) de paclitaxel, 0,5-1,0 ml de acetona, 0,5-1,0 ml de etanol, 35-70 mg de Tween 20 y 35-70 mg de N-octanoil-N-metilglucamina.

Formulación 20: Se mezclaron 35-70 mg (0,042-0,084 mmol) de paclitaxel, 0,4-1,0 ml de acetona, 0,4-1,0 ml de etanol, 0,2-0,4 ml de agua, 35-70 mg de Tween 20 y 35-70 mg de sorbitol.

Formulación 21: Se mezclaron 40-80 mg (0,048-0,096 mmol) de paclitaxel, 0,5-1,0 ml de acetona, 0,5-1,0 ml de etanol, 40-80 mg de meglumina y 32-64 mg de ácido ginsético (razón molar igual que meglumina).

Formulación 22: Se mezclaron 35-70 mg (0,042-0,084 mmol) de paclitaxel, 0,4-0,8 ml de acetona, 0,4-0,8 ml de etanol, 0,25-0,50 ml de agua, 35-70 mg de ácido lactobiónico y 10-20 mg de dietanolamina (razón molar igual que ácido lactobiónico).

Formulación 23: Se mezclaron 35-70 mg (0,042-0,084 mmol) de paclitaxel, 0,5-1,0 ml de acetona, 0,5-1,0 ml de etanol y 70-140 mg de N-octanoil-N-metilglucamina.

Formulación 24: Se mezclaron 35-70 mg (0,042-0,084 mmol) de paclitaxel, 0,4-0,8 ml de acetona, 0,4-0,8 ml de etanol, 0,2-0,4 ml de agua, 35-70 mg de meglumina y 18-36 mg de ácido láctico (razón molar igual que meglumina).

Formulación 25: Se mezclaron 50-100 mg (0,06-0,12 mmol) de paclitaxel, 0,8-1,6 ml de acetona, 0,8-1,6 ml de etanol, 0,4-1,0 ml de agua, 50-100 mg de ácido ginsético y 30-60 mg de dietanolamina (razón molar igual que ácido ginsético).

Formulación 26: Disolución de comparación: Se mezclaron 50 mg (0,06 mmol) de paclitaxel, 1 ml de etanol, 0,2 ml de acetona y 0,042 ml de Ultravist 370.

Formulación 27: Disolución de comparación: Se mezclaron 40 mg (0,048 mmol) de paclitaxel, 0,5 ml de etanol y 0,5 ml de acetona.

Formulación 28: Se mezclaron 35-70 mg (0,042-0,084 mmol) de paclitaxel, 0,5-1,0 ml de acetona, 0,5-1,0 ml de etanol, 35-70 mg de Triton X-100 y 35-70 mg de N-heptanoil-N-metilglucamina.

Ejemplo 2

Se plegaron 5 catéteres de balón para PTCA (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud) con tres alas a vacío. Se pulverizó o se sumergió el balón plegado a vacío en una formulación (1-17) en el ejemplo 1. Entonces el balón plegado se secó, pulverizó o sumergió de nuevo, se secó y se pulverizó o sumergió de nuevo hasta que se obtuvo cantidad suficiente de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Entonces se volvió a envolver y se esterilizó el balón plegado recubierto para pruebas en animales.

Ejemplo 3

Se plegaron 5 catéteres de balón para PTCA (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud) con tres alas a vacío. Se pulverizó o se sumergió el balón plegado a vacío en una formulación (1-5) en el ejemplo 1. Entonces el balón plegado se secó, pulverizó o sumergió de nuevo en una formulación (6-10), se secó y se pulverizó o sumergió de nuevo hasta que se obtuvo cantidad suficiente de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Entonces se volvió a envolver y se esterilizó el balón plegado recubierto para pruebas en animales.

Ejemplo 4

5 Se pulverizaron o sumergieron 5 catéteres de balón para PTCA enganchados con endoprótesis coronaria de metal desnudo (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud) en una formulación (1-5) en el ejemplo 1. Entonces el sistema de colocación de endoprótesis se secó, pulverizó o sumergió de nuevo en una formulación (6-10), se secó y se pulverizó o sumergió de nuevo hasta que se obtuvo cantidad suficiente de fármaco sobre la endoprótesis y el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Entonces se esterilizó el sistema de colocación de endoprótesis plegado recubierto para pruebas en animales.

10 Ejemplo 5

15 Se insertaron catéteres de balón recubiertos con fármaco y catéteres de balón no recubiertos (como control) en arterias coronarias en cerdos. Se dilató en exceso el balón (1:1,2) y se mantuvo el balón inflado en el vaso durante 60 segundos para liberar el fármaco y el aditivo, entonces se desinfló y se extrajo del cerdo. Se sometieron los animales a angiografía tras 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Se midió la cantidad de fármaco en los tejidos arteriales de los animales sacrificados tras 60 minutos, 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.

20 Ejemplo 6

25 Se recubrieron por pulverización o sumergido 5 endoprótesis coronarias (3 mm de diámetro y 18 mm de longitud) con la formulación (1-17) en el ejemplo 1. Entonces las endoprótesis se secaron, pulverizaron o sumergieron de nuevo y se secaron de nuevo hasta que se obtuvo una cantidad suficiente de fármaco sobre la endoprótesis (3 microgramos por mm cuadrado). Entonces se enganchó la endoprótesis recubierta en catéteres de balón para PTCA (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud). Entonces se esterilizaron las endoprótesis recubiertas con catéteres de balón para pruebas en animales.

Ejemplo 7

30 Se insertaron la endoprótesis recubierta con fármaco y la endoprótesis no recubierta (como control) en arterias coronarias en cerdos, entonces se dilató en exceso el balón (1:1,2). Se implantó la endoprótesis y se liberó el fármaco y el aditivo, y se desinfló y se extrajo el balón del cerdo. Entonces se sometieron los animales a angiografía tras 5, 30, 60 minutos, 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Se midió la cantidad de fármaco en los tejidos arteriales de los animales sacrificados tras 60 minutos, 1 día, 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.

Ejemplo 8

40 Se pulverizaron o sumergieron 5 catéteres de balón para PTCA en la formulación (1-17) en el ejemplo 1, se secaron y se pulverizaron o sumergieron y se secaron de nuevo hasta que se obtuvo cantidad suficiente de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Se enganchó una endoprótesis coronaria de metal desnudo (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud) en cada balón recubierto. Entonces se envolvieron y se esterilizaron los balones recubiertos con endoprótesis de metal desnudo enganchadas para pruebas en animales.

45 Ejemplo 9

50 Se pulverizaron o sumergieron 5 catéteres de balón para PTCA en una formulación (1-5) en el ejemplo 1, se secaron y se pulverizaron o sumergieron de nuevo en una formulación (6-10). Entonces los balones se secaron y se pulverizaron o sumergieron de nuevo hasta que se obtuvo cantidad suficiente de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Se enganchó una endoprótesis coronaria de metal desnudo (3 mm de diámetro y 20 mm de longitud) en cada balón recubierto. Entonces se envolvieron y se esterilizaron los balones recubiertos con endoprótesis de metal desnudo enganchadas para pruebas en animales.

55 Ejemplo 10

60 Se insertaron la endoprótesis de metal desnudo expansible por balón recubierto con fármaco de los ejemplos 8 y 9 y la endoprótesis de metal desnudo expansible por balón no recubierto (como control) en arterias coronarias en cerdos y se dilató en exceso el balón (1:1,2). Se implantó la endoprótesis y se mantuvo inflado el balón durante 60 segundos para liberar el fármaco y el aditivo, y se desinfló y se extrajo el balón del cerdo. Entonces se sometieron los animales a angiografía tras 5, 30, 60 minutos, 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Se midió la cantidad de fármaco en los tejidos arteriales de los animales sacrificados tras 60 minutos, 1 día, 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.

65 Ejemplo 11

Se mezclaron 150 mg (0,18 mmol) de paclitaxel, 5 ml de acetona (o acetato de etilo o metil etil cetona), 150 mg de

anhídrido acético o anhídrido maleico o anhídrido diglicólico y 0,5 ml de etanol, entonces se agitó hasta que se obtuvo una disolución. Se pulverizaron o sumergieron 5 catéteres de balón para PTCA en la disolución, se secaron y se pulverizaron o sumergieron de nuevo hasta que se obtuvo cantidad suficiente de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Entonces se trató el balón recubierto en condiciones de pH alto (intervalo de pH 8-11,5) para hidrolizar el anhídrido. Esto puede confirmarse mediante el método de IR. Ahora estaba aumentada la hidrofiliidad del recubrimiento. Entonces se esterilizaron los balones recubiertos para la prueba en animales.

Ejemplo 12

Se insertaron los catéteres de balón recubiertos con fármaco y catéteres de balón no recubiertos (como control) a través de un broncoscopio en las vías aéreas pulmonares en cerdos. Se dilató el balón y se mantuvo expandido el balón inflado en la luz durante 60 segundos para liberar el fármaco y el aditivo. Se desinfló y se extrajo el balón del cerdo. Entonces se examinaron los animales mediante broncoscopia y se tomaron muestras de tejido para determinar la patología y cuantificar la captación del fármaco tras 3 días, 31 días, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.

Ejemplo 13

Se insertaron los catéteres de colocación de endoprótesis no recubiertos en la luz vascular en cerdos. Se dilató el balón, se desplegó la endoprótesis y se extrajo el balón desinflado. Se inyectó la formulación farmacéutica 1-15 del ejemplo 1 (10-100 ml) (aproximadamente 5-15 mg de fármaco por cerdo) en el sitio de implantación de la endoprótesis. Entonces se absorbió el fármaco por el tejido lesionado. Entonces se examinaron los animales y se tomaron muestras de tejido para determinar la patología.

Ejemplo 14

Se extirpó quirúrgicamente el tejido enfermo (cáncer de mama o próstata o ateroma o estenosis) de un cuerpo humano. Entonces se inyectó la formulación farmacéutica 1-15 del ejemplo 1 (10-100 ml) en o sobre las cavidades quirúrgicas creadas por la intervención quirúrgica (aproximadamente 5-20 mg de fármaco). La administración de fármaco local incluyó inyección mediante aguja larga, catéteres guía, vaina introductora, tubo de infusión de fármaco y otros catéteres de administración de fármacos. Entonces se absorbió el fármaco por el tejido en el sitio diana.

Ejemplo 15

Se inflaron 6 catéteres de balón para PTCA (3,5 y 3,0 mm de diámetro y 20 mm de longitud) a 1-3 atm. Se cargó el balón inflado con una formulación 18-28 en el ejemplo 1. Se obtuvo una cantidad suficiente de fármaco sobre el balón (3 microgramos por mm cuadrado). Se plegó el balón inflado y luego se secó. Entonces se volvió a envolver y se esterilizó el balón plegado recubierto para pruebas en animales.

Se insertó el catéter de balón para PTCA recubierto en un sitio diana en la vasculatura coronaria (LAD, LCX y RCA) de un cerdo de 25-45 libras. Se infló el balón hasta aproximadamente 12 atm. La razón de estiramiento en exceso (la razón del diámetro del balón con respecto al diámetro del vaso) fue de aproximadamente 1,15-1,20. Se administró el fármaco dentro del tejido diana durante 30-60 segundos de inflado. Entonces se desinfló el catéter de balón y se extrajo del cuerpo del animal. Se recogió el vaso sanguíneo diana 0,25-24 horas tras el procedimiento. Se analizaron el contenido en fármaco en el tejido diana y el fármaco residual que quedaba sobre el balón mediante extracción del tejido y HPLC.

En algunos de estos estudios con animales, se enganchó una endoprótesis en los catéteres de balón recubiertos con fármaco antes del despliegue. En pruebas con animales crónicos, se realizó angiografía antes y después de todas las intervenciones y 28-35 días tras el procedimiento. Se midieron los diámetros lumbales y se calculó la pérdida luminal tardía. La pérdida luminal tardía es la diferencia entre el diámetro luminal mínimo medido tras un tiempo de periodo de seguimiento (habitualmente de semanas a meses tras una intervención, tal como angioplastia y colocación de endoprótesis en el caso de este ejemplo) y el diámetro luminal mínimo medido inmediatamente tras la intervención. La reestenosis puede cuantificarse por el diámetro de la estenosis, que es la diferencia entre los diámetros lumbales medios en el seguimiento e inmediatamente tras el procedimiento dividido entre el diámetro luminal medio inmediatamente tras el procedimiento. Los resultados de la prueba en animales para las formulaciones 18-28 se notifican a continuación. Todos los datos son un promedio de cinco o seis puntos de datos experimentales.

El contenido en fármaco de la formulación 18 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,26 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 15,92 μg o el 2,3 % del fármaco total cargado sobre el balón. El contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 64,79 μg o el 9,2 % del contenido en fármaco total cargado originalmente sobre el balón. Cuando se desplegó una endoprótesis de 18 mm mediante el balón recubierto, el fármaco residual sobre el balón fue de 31,96 μg o el 4,5 % de la carga de fármaco, y el contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 96,49 μg o el

13,7 % de la carga de fármaco. La razón de estiramiento es de 1,3 en el procedimiento. La pérdida luminal tardía tras 28-35 días fue de 0,10 (D.E. de 0,2) mm. El diámetro de la estenosis es del 3,3 %.

5 El contenido en fármaco de la formulación 19 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,08 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 80,58 μg o el 11,4 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 42,23 μg o el 6,0 % de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,30 (D.E. de 0,23) mm. El diámetro de la estenosis fue del 5,4 %.

10 El contenido en fármaco de la formulación 20 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,61 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 174,24 μg o el 24,7 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 83,83 μg o el 11,9 % de la carga de fármaco total. Cuando se despliega con una endoprótesis de 18 mm enganchada previamente, el fármaco residual sobre el balón es de 114,53 μg o el 16,1 % de la carga de fármaco total, y el contenido en fármaco en el
15 tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 147,95 μg o el 18,1 % de la carga de fármaco total. La razón de estiramiento fue de 1,3 en el procedimiento. La pérdida luminal tardía tras 28-35 días fue de 0,10 (D.E. de 0,1) mm. El diámetro de la estenosis fue del 3,4 %.

20 El contenido en fármaco de la formulación 21 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 4,71 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 44,39 μg o el 6,3 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue de 77,87 μg o el 11,0 % de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,23 (D.E. de 0,44) mm. El diámetro de la estenosis fue del 7,3 %.

25 El contenido en fármaco de la formulación 22 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,85 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 24,59 μg o el 3,5 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 15-30 minutos tras el procedimiento fue 37,97 μg o el 5,4 % de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,33 (D.E. de 0,14) mm. El diámetro de la
30 estenosis fue del 6,7 %.

El contenido en fármaco de la formulación 23 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,75 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 0,82 μg o el 0,1 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 60 minutos tras el procedimiento fue de 45,23 μg o el 5,5 % de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,49 (D.E. de 0,26) mm. El diámetro de la
35 estenosis fue del 11,3 %.

El contenido en fármaco de la formulación 24 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,35 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 62,07 μg o el 7,5 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 60 minutos tras el procedimiento fue de 40,55 μg o el 4,9 % de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,47 (D.E. de 0,33) mm. El diámetro de la
40 estenosis fue del 9,9 %.

El contenido en fármaco de la formulación 25 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,41 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue 50,0 μg o el 6,0 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 60 minutos tras el procedimiento fue de 26,72 μg o el 3,2 % de la carga de fármaco total. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,36 (D.E. de 0,41) mm. El diámetro de la estenosis fue del
45 9,3 %.

El contenido en fármaco de la formulación 28 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue del 1,9 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 2 horas tras el procedimiento fue de 34,17 μg o el 5,0 % de la carga de fármaco total. En el tejido recogido 24 horas tras el procedimiento, el contenido en fármaco en el tejido fue de 28,92 μg o el 4,2 % de la carga de fármaco total.

55 El contenido en fármaco de la formulación de control (balón no recubierto) sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 0,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue del 0 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido recogido 15 minutos tras el procedimiento fue de 0 μg . En el tejido recogido 24 horas tras el procedimiento, el contenido en fármaco en el tejido fue de 0 μg . Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,67 (D.E. de 0,27) mm. El diámetro de la estenosis es del 20,8 %. En el segundo experimento
60 repetido, la razón de estiramiento fue de 1,3. La pérdida luminal tardía fue de 1,1 (D.E. de 0,1) mm. El diámetro de la estenosis fue del 37,5 %.

El contenido en fármaco de la formulación de comparación 26 sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 3,21 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 13,52 μg o el 1,9 % de la carga de

fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido fue de 28,32 μg o el 4,0 % de la carga de fármaco total. Cuando se desplegó el balón con una endoprótesis de 18 mm enganchada previamente, el fármaco residual sobre el balón fue de 26,45 μg o el 3,7 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido fue de 113,79 μg o el 16,1 % de la carga de fármaco. Tras 28-35 días, la pérdida luminal tardía fue de 0,27 (D.E. de 0,15) mm. El diámetro de la estenosis fue del 7,1 %.

El contenido en fármaco de la formulación 27 (sin aditivo) sobre los catéteres de balón de 3,5 mm fue de 4,22 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 321,97 μg o el 45,6 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido fue de 12,83 μg o el 1,8 % de la carga de fármaco total.

Sorprendentemente, la concentración de fármaco absorbida por el tejido de la arteria coronaria porcina tras el despliegue de los balones recubiertos con las formulaciones 18-25 y 28 según las realizaciones de la presente invención fue mayor que la administrada por los balones recubiertos con la formulación de comparación 26 y mayor que la de los recubiertos con fármaco solo, formulación 27. La pérdida luminal tardía tras un seguimiento de 28-35 días fue menor que la del control (balón no recubierto).

Ejemplo 16

Se inflaron 6 catéteres de balón para PTCA (3,5 y 3,0 mm de diámetro y 20 mm de longitud) a 1-3 atm. Se cargó el balón inflado con una formulación 18-25 y 28 en el ejemplo 1. Se obtuvo una cantidad suficiente (3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) de fármaco sobre la superficie del balón. Se secó el balón inflado. Entonces se cargó el balón recubierto con fármaco con un recubrimiento superior. Se escogió la formulación del recubrimiento superior en acetona o etanol de ácido genticónico, metilparabeno, ácido acético, Tween 20, vainillina y aspirina. Se secó el balón plegado recubierto, entonces se volvió a envolver y se esterilizó para pruebas en animales.

Se diseñó un experimento de flotación para someter a prueba cuánto fármaco se pierde durante la inserción del catéter de balón y el tránsito al sitio diana antes del inflado. Se recubrió un catéter de balón de control con la formulación 18. También se prepararon catéteres con recubrimiento superior que tenían un recubrimiento superior de propilparabeno. Para los catéteres con recubrimiento superior, se recubrió el catéter de balón con la formulación 18, luego se secó, se recubrió con 25-50 mg de propilparabeno (aproximadamente el 50 % de paclitaxel en peso) en acetona sobre el recubrimiento de la formulación 18. Se insertó cada uno de los catéteres de balón de control y con recubrimiento superior en arterias de cerdo. El tiempo de flotación en la vasculatura arterial de cerdo fue de 1 minuto. Se liberaron el fármaco, el aditivo y el recubrimiento superior. Entonces se extrajo el catéter. Se analizó el fármaco residual sobre los catéteres de balón mediante HPLC. El contenido en fármaco residual de los catéteres de balón de control fue del 53 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco residual del catéter de balón con recubrimiento superior fue del 88 %. El recubrimiento superior redujo la pérdida de fármaco en la vasculatura durante condiciones que simulan el tránsito del dispositivo a un sitio de intervención terapéutica. Se realizaron las mismas pruebas en animales que en el ejemplo 15 con la formulación 18 recubierta en primer lugar sobre el balón, y propilparabeno como capa de recubrimiento superior que se superpone a la primera capa de recubrimiento. El contenido en fármaco sobre el catéter de balón de 3,5 mm fue de 3,39 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Tras el procedimiento, el fármaco residual sobre el balón fue de 64,5 μg o el 8,6 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco en el tejido fue de 28,42 μg o el 4 % de la carga de fármaco total.

Ejemplo 17

Se cargaron 6 componentes de balón para PTCA (3,5 y 3,0 mm de diámetro y 20 mm de longitud) con la formulación 18 proporcionada en el ejemplo 1. Se obtuvo una cantidad suficiente de fármaco (3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) sobre la superficie del balón. Se secó el balón.

Entonces se preparó una formulación para una capa de recubrimiento superior. La formulación de la capa de recubrimiento superior fue paclitaxel y un aditivo escogido de Tween 20, Tween 80, polipropilenglicol-425 (PPG-425) y polipropilenglicol-1000 (PPG-1000), en acetona. La superficie del balón de los catéteres de control solo se cargó con la formulación 18. Se recubrieron 25-50 mg de la formulación de recubrimiento superior (aproximadamente el 50 % de paclitaxel en peso) en acetona sobre la capa de recubrimiento de formulación 18 sobre las otras superficies del balón. Se secaron los balones recubiertos para las pruebas de liberación de fármaco *in vitro*.

Se diseñó el experimento de liberación para someter a prueba cuánto fármaco se pierde durante el inflado del balón. Se infló cada uno de los balones recubiertos hasta 12 atm en disolución de BSA al 1 % a 37 °C durante 2 minutos. Se liberaron el fármaco, el aditivo y el recubrimiento superior. Se analizó el fármaco residual sobre los catéteres de balón mediante HPLC. El contenido en fármaco residual del catéter de balón de control fue del 34 % de la carga de fármaco total. El contenido en fármaco residual del catéter de balón que incluía una capa de recubrimiento superior con Tween 20, Tween 80, polipropilenglicol-425 (PPG-425) o polipropilenglicol-1000 (PPG-1000) fue del 47 %, el 56 %, el 71 % y el 81 %, respectivamente. Por tanto, la capa de recubrimiento superior redujo la pérdida de fármaco en las pruebas *in vitro* durante el inflado de los componentes de balón.

REIVINDICACIONES

1. Un catéter de balón para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el catéter de balón una capa que se superpone a una superficie exterior del catéter de balón, comprendiendo la capa un agente terapéutico, hidroxianisol butilado ("BHA") y un aditivo,

5

y en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad por el fármaco, en el que la parte de afinidad por el fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante puentes de hidrógeno y una parte que tiene afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster.

10
2. El catéter de balón según la reivindicación 1, en el que el compuesto químico se elige de aminoalcoholes, ácido hidroxicarboxílico, éster, amidas, éteres, anhídridos, hidroxicetona, hidroxilactona, hidroxieéster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas.

15
3. El catéter de balón según la reivindicación 1, en el que el tensioactivo se elige de tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos, ésteres grasos de PEG, ésteres, éter, amidas y alcoholes grasos omega 3 de PEG, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de PEG-glicerilo, ésteres grasos de PEG-sorbitano, ésteres grasos de azúcar, ésteres de PEG-azúcar y derivados de los mismos.

20
4. El catéter de balón según la reivindicación 1, en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 20 hasta 750.

25
5. El catéter de balón según la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico es uno de paclitaxel, rapamicina, beta-lapachona, vitamina D biológica y una mezcla de estos agentes terapéuticos.

30
6. El catéter de balón según la reivindicación 1, en el que el catéter de balón comprende además una capa superior que se superpone a la superficie de la capa que se superpone a la superficie exterior del catéter de balón para reducir la pérdida de fármaco durante el tránsito a través de un cuerpo hasta el tejido diana.

35
7. El catéter de balón según la reivindicación 1, en el que el catéter de balón es capaz de liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar el agente terapéutico al tejido en aproximadamente de 0,1 a 2 minutos.

40
8. El catéter de balón según la reivindicación 1, en el que la capa consiste esencialmente en el agente terapéutico, hidroxianisol butilado ("BHA") y el aditivo.
9. El catéter de balón según la reivindicación 1, en el que la concentración del agente terapéutico en la capa es de desde 1 hasta 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

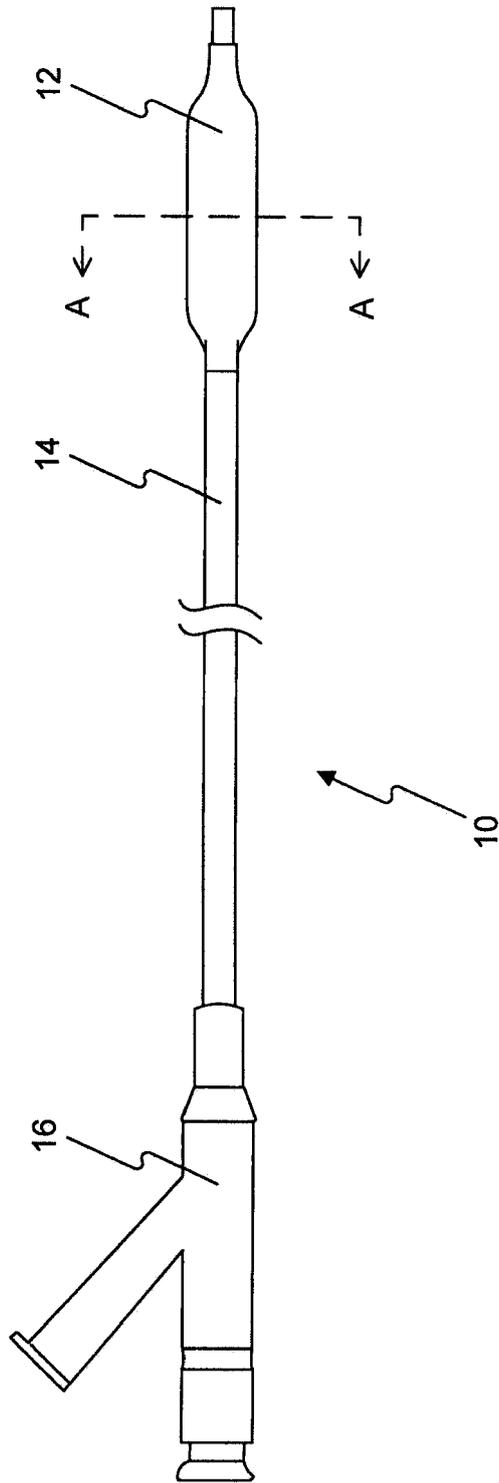


FIG. 1

