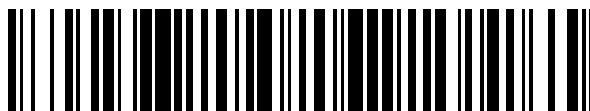


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 188**

51 Int. Cl.:

A61L 31/00 (2006.01)
A61M 25/10 (2013.01)
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61L 31/08 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2014** **PCT/JP2014/059665**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014** **WO14163091**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2014** **E 14779028 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018** **EP 2944334**

54 Título: **Capa de revestimiento de fármaco**

30 Prioridad:

01.04.2013 JP 2013076434

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

YAMASHITA, KEIKO;
GOTOU, HIROSHI;
NOZAWA, SHIGENORI;
MORIMOTO, KATSUMI y
KASUKAWA, HIROAKI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 687 188 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

Capa de revestimiento de fármaco

Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a una capa de revestimiento de fármaco, de fármacos insolubles en agua, y a una capa de revestimiento de fármaco que exhibe una forma morfológica cristalina específica de fármacos insolubles en agua.

Antecedentes de la técnica

- 10 En los últimos años, el desarrollo de un balón que libera fármaco (DEB) en el que un catéter de balón está revestido con un fármaco se ha realizado de forma activa, y se ha informado que es eficaz en el tratamiento y prevención de reestenosis. El balón está revestido por una capa de revestimiento que incluye fármacos y excipientes, y cuando un vaso sanguíneo se dilata, el balón presiona contra una pared del vaso sanguíneo, y distribuye los fármacos al tejido de destino.

- 15 En los últimos años, se ha encontrado que una forma morfológica de fármacos revestidos sobre una superficie de balón influye en la propiedad de la liberación y en la capacidad de transferencia al tejido de fármacos desde la superficie del balón en un área afectada de lesión, y se sabe que es importante un control de una forma cristalina o amorfa del fármaco.

- 20 PTL 1 y PTL 2 divulgan un procedimiento en el que, usando el recocido con vapor de disolvente, la forma morfológica de fármacos revestidos en una superficie del balón se cambia de la forma amorfa a la cristalina. PTL 2 divulga además que la forma cristalina de paclitaxel obtenida por recocido tiene forma similar a un ventilador y forma similar a una varilla o forma similar a una aguja, y que la forma cristalina similar a una varilla tiene una mayor capacidad de transferencia del fármaco en el tejido de destino comparado con la forma similar a un ventilador.

Además, PTL 3 divulga que paclitaxel es revestido en una forma hidratada cristalina, y la forma hidratada cristalina tiene propiedad de liberación y capacidad de transferencia de fármacos al tejido preferidas en el área afectada de lesión en comparación con una forma no hidratada y amorfa.

- 25 Así, PTL 3 divulga que el balón que libera el fármaco que tiene un paclitaxel en forma cristalina exhibe excelente capacidad de transferencia del fármaco al tejido; sin embargo, no describe la forma morfológica detallada de un cristal y un efecto inhibidor de estenosis intravascular.

- 30 En cambio, existe la preocupación de que el balón que libera el fármaco que tiene paclitaxel en forma cristalina exhibe una fuerte toxicidad con respecto al tejido de destino, en ciertos casos. Por lo tanto, en el reciente desarrollo del balón que libera el fármaco, se requiere que el balón que libera el fármaco tenga un equilibrio adecuado entre eficacia y toxicidad, es decir, un gran efecto (efecto inhibidor de estenosis intravascular) y baja toxicidad. En PTL 1, PTL 2 y PTL 3, la toxicidad no se describe en absoluto, y la forma morfológica cristalina de fármacos que tiene un equilibrio adecuado entre eficacia y toxicidad aún no está clara.

- 35 Basándose en lo que se ha descrito anteriormente, dado que no puede decirse que el balón que libera el fármaco que tiene una capa de revestimiento en la técnica relacionada exhiba suficientemente baja toxicidad y un gran efecto sobre una tasa de inhibición de estenosis al tratar una parte con estenosis en un vaso sanguíneo, se desea un dispositivo médico que tenga un equilibrio adecuado entre eficacia y toxicidad.

Lista de referencias

Bibliografía de patentes

- 40 PTL 1: Publicación internacional PCT N.º W02010/124098
PTL 2: JP-T-2012-533338
PTL 3: JP-T-2012-514510

Sumario de la invención

Problema técnico

- 45 La presente invención tiene como objetivo proporcionar una capa de revestimiento de fármaco que tenga una forma morfológica de fármacos insolubles en agua cuyo efecto inhibidor de estenosis intravascular en un área afectada de lesión sea alto, cuando proporciona el dispositivo médico revestido con un fármaco en el cuerpo y el dispositivo médico que usa el mismo.

Solución al problema

Como resultado de intensas investigaciones para resolver los problemas anteriores, el autor de la presente invención encontró que la capa de revestimiento de fármacos que tenía una forma morfológica cristalina específica de fármacos insoluble en agua tiene un alto efecto inhibidor de estenosis intravascular en un área afectada de lesión, y completó la invención.

5 Es decir, la presente invención es proporcionar lo siguiente. El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo de un ser humano (o animal) mediante terapia (o para el diagnóstico).

10 (1) Una capa de revestimiento de fármacos que tiene una forma morfológica que incluye una pluralidad de cuerpos alargados con ejes mayores que cada cristal de fármacos insoluble en agua independientemente tiene, en una superficie del sustrato, en la que los ejes mayores de los cuerpos alargados tienen forma casi lineal, y los ejes mayores de los cuerpos alargados forman un ángulo en un intervalo predeterminado, preferiblemente un ángulo en un intervalo de 45° a 135° con respecto a un plano del sustrato con el que se cruza el eje mayor del cuerpo alargado.

15 (2) La capa de revestimiento de fármacos descrita en (1) en la que al menos cerca de la distal del cuerpo alargado esté hueca.

(3) La capa de revestimiento de fármacos descrita en (1) o (2) en la que una forma en sección transversal del cuerpo alargado sobre una superficie perpendicular al eje mayor es un polígono.

20 (4) La capa de revestimiento de fármacos en la que los cristales con forma similar al cabello liso de los cristales del fármaco insoluble en agua se estratifican al azar sobre la superficie del sustrato, y en la que los ejes mayores de los cristales parcialmente tienen una parte curvada en la forma de la curva, y los cristales que tienen otras formas no se mezclan en el mismo plano del cristal.

(5) La capa de revestimiento de fármacos descrita en (4) en la que la superficie del cristal del fármaco insoluble en agua es cubierta además con una película amorfa.

25 (6) La capa de revestimiento de fármacos que incluye una forma morfológica cristalina del fármaco insoluble en agua, partículas cristalinas del fármaco insoluble en agua que están dispuestas regularmente sobre la superficie del sustrato, y partículas del excipiente formadas de un excipiente que están dispuestas de forma irregular entre las partículas del cristal, en las que un peso molecular del excipiente es menor que un peso molecular del fármaco insoluble en agua, una proporción ocupada por las partículas del excipiente por área predeterminada del sustrato es menor que una proporción ocupada por las partículas del cristal, y las partículas del excipiente no forman una matriz.

30 (7) La capa de revestimiento de fármacos, descrita en una cualquiera de (1) a (6), en la que el fármaco insoluble en agua es rapamicina, paclitaxel, docetaxel o everolimus.

35 (8) Dispositivo médico que tiene la capa de revestimiento de fármacos descrita en una cualquiera de (1) a (7) sobre la superficie del dispositivo médico, que disminuye en diámetro al ser distribuido cuando se distribuye en el cuerpo, y aumenta en diámetro para liberar un fármaco desde la capa de revestimiento de fármacos hasta una parte afectada.

40 (9) Un fármaco para uso en un procedimiento de tratamiento, en donde el procedimiento comprende una etapa de distribución del dispositivo médico, descrito en (8), a un lumen, una etapa de dilatar radialmente una parte dilatada proporcionada en el dispositivo médico, y una etapa en la que se aplica al lumen la capa de revestimiento de fármaco que tiene la parte dilatada.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención puede proporcionar una capa de revestimiento de fármacos para un dispositivo médico que libera el fármaco cuyo efecto inhibidor de estenosis intravascular en un área afectada de lesión es alto, y/o la toxicidad es baja.

45 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama que muestra una imagen de microscopía electrónica de barrido (en lo sucesivo, denominada SEM) de una superficie de una capa de revestimiento de fármacos preparada en el Ejemplo 1. La Fig. 1A es una imagen por SEM ampliada 2.000 veces de cristales observados en una superficie de sustrato de la capa de revestimiento de fármacos preparada en el Ejemplo 1. La Fig. 1B es una imagen por SEM ampliada 1.000 veces de cristales observados en otra parte de una superficie de sustrato preparada en el Ejemplo 1. La Fig. 1C es una imagen por SEM ampliada 400 veces de cristales observados en otra parte de la superficie del sustrato preparada en el Ejemplo 1. La Fig. 1D es una imagen por SEM ampliada 4.000 veces de cristales observados en una sección transversal perpendicular a la superficie del sustrato de la capa de revestimiento de fármacos preparada en el Ejemplo 1.

La Fig. 2 es un diagrama que muestra una imagen por SEM ampliada 2.000 veces de los cristales observados en la superficie del sustrato de la capa de revestimiento de fármacos preparada en el Ejemplo 2.

La Fig. 3A es un diagrama que muestra una imagen por SEM ampliada 2.000 veces de los cristales observados en la superficie del sustrato de la capa de revestimiento de fármacos preparada en el Ejemplo 3. La Fig. 3B es una imagen por SEM ampliada 4.000 veces de los cristales observados en una sección transversal perpendicular a la superficie del sustrato de la capa de revestimiento de fármacos preparada en el Ejemplo 3.

La Fig. 4 es un diagrama que muestra una imagen por SEM ampliada 2.000 veces de los cristales observados en la superficie del sustrato de la capa de revestimiento de fármacos preparada en el Ejemplo 4.

La Fig. 5 es un diagrama que muestra una imagen por SEM ampliada 2.000 veces de los cristales observados en la superficie del sustrato de la capa de revestimiento de fármacos preparada en el Ejemplo 6.

La Fig. 6A es un diagrama que muestra una imagen por SEM ampliada 2.000 veces de los cristales observados en la superficie del sustrato de la capa de revestimiento de fármacos preparada en el Ejemplo 6. La Figura 6B es un diagrama que muestra una imagen por SEM ampliada 400 veces de los cristales observados en otra parte de la superficie del sustrato de la capa de revestimiento de fármacos preparada en el Ejemplo 6.

La Fig. 7 es un diagrama que muestra una imagen por SEM ampliada 2.000 veces de los cristales observados en la superficie del sustrato de la capa de revestimiento de fármacos de un balón que libera el fármaco comercialmente disponible (IN.PACT) fabricado por INVAtec JAPAN en el Ejemplo comparativo 1.

La Fig. 8 es un gráfico de una tasa (%) de estenosis intravascular que muestra un efecto inhibitor sobre una estenosis intravascular en una arteria coronaria porcina.

Descripción de las realizaciones

El autor de la presente invención encontró que la capa de revestimiento de fármacos que tienen con baja toxicidad en el área afectada de lesión, un alto efecto inhibitor de estenosis intravascular, tiene una forma cristalina específica de fármacos insoluble en agua cuando se distribuye el dispositivo médico revestido con un fármaco, dentro del cuerpo, y completó la invención.

Preferentemente, se ponen como ejemplo las formas cristalinas siguientes.

(1) Capa que incluye la forma morfológica cristalina de un objeto hueco largo

La capa que tiene una forma morfológica que incluye cristales de un objeto hueco largo es una capa de revestimiento de fármacos en la que una pluralidad de cuerpos alargados que tienen ejes mayores formados de cristales de fármaco insoluble en agua está presentes en una forma de brocha sobre la superficie del sustrato. La pluralidad de cuerpos alargados está dispuesta de forma circunferencial en forma de brocha sobre la superficie del sustrato. Cada uno de los cuerpos alargados está presente de forma independiente tiene una longitud, y tiene un extremo (proximal) del cuerpo alargado fijado a la superficie del sustrato. Los cuerpos alargados no forman una estructura compuesta con cuerpos alargados adyacentes, y no están conectados entre sí. El eje mayor del cristal tiene forma casi lineal. El cuerpo alargado forma un ángulo predeterminado con respecto al plano del sustrato con el que el eje mayor se cruza. El ángulo predeterminado está en el intervalo de 45° a 135°. El ángulo predeterminado está preferiblemente en un intervalo de 70° a 110° y, más preferiblemente en un intervalo de 80° a 100°. Es más preferible que el eje mayor del cuerpo alargado forme un ángulo de casi 90° con respecto al plano del sustrato. Al menos cerca de la distal del cuerpo alargado está hueco. La sección transversal del cuerpo alargado tiene huecos en una superficie perpendicular al eje mayor del cuerpo alargado. La sección transversal del cuerpo alargado que tiene los huecos en una superficie perpendicular al eje mayor es un polígono. Ejemplos del polígono incluyen un tetragono, un pentágono, y un hexágono. Por consiguiente, el cuerpo alargado tiene la distal (o superficie distal) y la proximal (o superficie proximal), y una superficie lateral entre la distal (o superficie distal) y la proximal (o superficie proximal) se forma un a modo de poliedro largo que está constituido por una pluralidad de planos. La forma morfológica cristalina constituye la totalidad, o al menos una parte, de un plano sobre la superficie del sustrato. Por ejemplo, la capa que incluye la forma morfológica cristalina del objeto hueco largo es una capa que tiene la forma morfológica cristalina mostrada en las imágenes por SEM de las Fig. 1 a 4.

Por ejemplo, las características de la capa que tiene la forma morfológica que incluye los cristales de un objeto hueco largo son las siguientes.

1) Una pluralidad de cuerpos alargados (varilla) tienen ejes mayores independientes, y el cuerpo alargado está hueco. El cuerpo alargado tiene forma de varilla.

2) Los cuerpos alargados tienen ejes mayores y, en muchos casos, es un poliedro, en el que la sección transversal del cuerpo alargado en una superficie perpendicular al eje mayor es poligonal. Igual o superior al 50% en volumen del cristal del cuerpo alargado es un poliedro largo. La superficie lateral del poliedro es, principalmente, un tetraedro. En algunos casos, el poliedro largo tiene una pluralidad de superficies (surcos) que están formadas con un ángulo

reentrante en el que un vértice se extiende en una dirección de eje mayor. En el presente documento, el ángulo reentrante significa que al menos uno de los ángulos interiores del polígono de una sección transversal del cuerpo alargado en un plano perpendicular al eje mayor es mayor que un ángulo de 180° .

- 5 3) En muchos casos, el cuerpo alargado que tiene un eje mayor es un poliedro largo. Cuando se mira en una sección transversal perpendicular al eje mayor, la sección transversal es poligonal, y se observa como un tetragono, un pentágono o un hexágono.
- 10 4) Una pluralidad de cuerpos alargados que tienen ejes mayores independientes se levantan en una fila con un ángulo en un intervalo predeterminado, preferiblemente en un intervalo de 45° a 135° con respecto a la superficie del sustrato, es decir, la pluralidad de cuerpos alargados que tienen ejes mayores independientes casi uniformemente se levantan como un bosque sobre la superficie del sustrato. La zona donde los cuerpos alargados se levantan como un bosque se extiende de forma casi uniforme en la dirección circunferencial y en la dirección axial en la superficie del sustrato. Cada ángulo con respecto a la superficie del sustrato de cada cuerpo alargado independiente puede ser diferente o igual en el intervalo predeterminado.
- 15 5) Un extremo (proximal) de cada cuerpo alargado que tiene un eje mayor independiente se fija a la superficie del sustrato.
- 20 6) En algunos casos, en una parte cerca de la superficie del sustrato, se estratifican cristales en forma de partículas, en forma de varillas cortas o en forma de curvas cortas. El cuerpo alargado que, directa o indirectamente, tiene un eje mayor en la superficie del sustrato está presente. Por lo tanto, hay un caso en que los cuerpos alargados que tienen ejes mayores en el estratificado se levantan como un bosque.
- 25 7) Una longitud en la dirección axial del cuerpo alargado que tiene un eje mayor es preferiblemente $5\text{ }\mu\text{m}$ a $20\text{ }\mu\text{m}$, más preferiblemente $9\text{ }\mu\text{m}$ a $11\text{ }\mu\text{m}$, y aún más preferiblemente aproximadamente $10\text{ }\mu\text{m}$. Un diámetro del cuerpo alargado que tiene un eje mayor es preferiblemente $0,01\text{ }\mu\text{m}$ a $5\text{ }\mu\text{m}$, más preferiblemente $0,05\text{ }\mu\text{m}$ a $4\text{ }\mu\text{m}$, y aún más preferiblemente $0,1\text{ }\mu\text{m}$ a $3\text{ }\mu\text{m}$.
- 30 8) Otras formas morfológicas (por ejemplo, una forma morfológica desmenuzable que es amorfa) no se mezclan en la superficie de la capa que incluye la forma morfológica cristalina de un objeto hueco largo, e igual o superior al 50% en volumen, y más preferiblemente igual o mayor que 70% en volumen como forma cristalina las formas morfológicas cristalinas de 1) a 7). Más preferiblemente, casi todas forman la forma morfológica cristalina de 7).
- 35 9) En la forma morfológica cristalina del objeto hueco largo, es posible que otros compuestos estén presentes en la capa de revestimiento de fármacos que incluye los cristales que constituyen fármaco insoluble en agua. En este caso, los compuestos están presentes en un estado para ser distribuidos en el espacio entre cristales (cuerpo alargado) de una pluralidad de fármacos insolubles en agua que se levantan a modo de bosque sobre una superficie del sustrato del balón. En la proporción de los materiales que constituyen la capa de revestimiento de fármacos, los cristales de los fármacos insolubles en agua ocupan mucho mayor volumen que otros compuestos en este caso.
- 40 10) En la forma morfológica cristalina del objeto hueco largo, los cristales que constituyen fármacos insolubles en agua están presentes en la superficie del sustrato del balón. En la capa de revestimiento de fármacos de la superficie del sustrato del balón que tienen los cristales que constituyen fármacos insolubles en agua, no se forma una matriz mediante el excipiente. Por lo tanto, los cristales que constituyen fármacos insolubles en agua no se adhieren al material matriz. Los cristales que constituyen fármacos insolubles en agua no se encajan tampoco en el material matriz.
- 45 11) En la forma morfológica cristalina del objeto hueco largo, la capa de revestimiento de fármacos puede incluir partículas cristalinas de fármacos insolubles en agua que estén dispuestas regularmente sobre la superficie del sustrato, y partículas de excipiente formadas de un excipiente que estén dispuestas irregularmente entre las partículas del cristal. En este caso, el peso molecular del excipiente es menor que el peso molecular de los fármacos insolubles en agua. Por lo tanto, la proporción que las partículas de excipiente ocupan por área predeterminada del sustrato es más pequeña que la proporción que las partículas cristalinas ocupan, y las partículas del excipiente no forman una matriz. Aquí, las partículas cristalinas de los fármacos insolubles en agua pueden ser la de cuerpo alargado, y dado que las partículas del excipiente están presentes en un estado que es mucho más pequeño que las partículas cristalinas de los fármacos insolubles en agua, y están dispersadas entre las partículas cristalinas de los fármacos insolubles en agua, hay un caso en que las partículas del excipiente no se observan en la imagen por SEM.
- 50 La forma morfológica cristalina con forma similar al cabello liso que se describe a continuación que es una característica de la presente invención, ocupa al menos una parte de la capa de revestimiento de fármaco, igual o superior al 50% en volumen, igual o superior al 80% en volumen (igual a o superior al 50% en volumen como cristal, más y preferiblemente igual o superior al 70% en volumen), y aún más preferiblemente casi el 100% en volumen. En el caso de ocupar casi el 100% en volumen, es decir, en un estado en que una pluralidad de formas morfológicas cristalinas no está siendo mezclada, y solamente está presente una única forma morfológica cristalina.
- 55 (2) Capa que incluye la forma morfológica cristalina con forma similar al cabello liso.

La capa que incluye una forma morfológica cristalina con forma similar al cabello liso es una capa de revestimiento de fármacos en la que cristales con forma similar al cabello largo y liso de los cristales del fármaco insoluble en agua se estratifican al azar sobre la superficie del sustrato, y en el que los ejes mayores de los cristales, parcialmente, tienen una parte curvada en forma de curva, y los cristales que tienen otras formas morfológicas no se mezclan en el mismo plano del cristal. En un caso en que están presentes una capa amorfa y una capa cristalina, "no en el mismo plano cristalino" significa que la película amorfa está presente en la capa cristalina. Por ejemplo, la capa que incluye la forma morfológica cristalina con forma similar al cabello liso es una capa que tiene la forma cristalina del Ejemplo 6 mostrada en la Fig. 6A.

Por ejemplo, las características de la capa que incluye la forma morfológica cristalina con forma similar al cabello liso son las siguientes.

1) Un cristal con forma similar al cabello que tiene un eje mayor tiene una forma unida de forma lisa en una pluralidad de direcciones en anchura, no es hueca, y tiene forma ahusada.

2) La forma de unión del cristal con forma similar al cabello se estratifica al azar sobre la superficie del sustrato. El eje mayor está presente en un estado reclinado a lo largo de la superficie del sustrato.

3) El eje mayor de los cristales tiene parcialmente una parte curvada en forma de curva.

4) Una longitud en la dirección del eje mayor del cristal con forma similar al cabello tiene preferiblemente de 10 μm a 100 μm , más preferiblemente aproximadamente 20 μm , y es más largo que la longitud de la forma morfológica cristalina de un objeto hueco largo en muchos casos.

(3) Capa que incluye la forma morfológica en la que una película amorfa está presente en la superficie del cristal con forma similar al cabello liso.

La capa es una capa de revestimiento de fármacos en la que la superficie del cristal con forma similar al cabello liso está revestida por una película amorfa. La capa que incluye la forma morfológica en la que una película amorfa está presente en la superficie del cristal con forma similar al cabello liso, en el que una capa de una película amorfa está presente en el cristal con forma similar al cabello liso, está formada por dos capas, la cristalina y la amorfa. Por ejemplo, la capa que incluye la forma morfológica en la que una película amorfa está presente en la superficie del cristal con forma similar al cabello liso es una capa que tiene la forma cristalina de Ejemplo 6 mostrada en la Fig. 6B.

Concretamente, en un cierto plano (plano en el que están presentes cristal/amorfo), una cierta forma cristalina está al menos parcialmente presente, o una cierta forma cristalina está presente por igual o superior al 50% en volumen, o igual o superior al 80% en volumen (igual o superior al 50% en volumen como cristal, y más preferiblemente igual o superior al 70% en volumen), aún más preferiblemente una pluralidad de formas cristalinas no se mezclan, y una película amorfa puede estar presente en el exterior de un determinado plano.

Las capas del cristal de la forma morfológica del objeto hueco largo, la forma morfológica de la forma similar al cabello liso, y la forma morfológica en la que una película amorfa está presente en la superficie del cristal con forma similar al cabello liso tienen baja toxicidad y un gran efecto inhibidor de estenosis intravascular cuando se distribuye con el dispositivo médico en el que la superficie del sustrato está revestida con un fármaco en el interior del cuerpo como una capa de revestimiento de fármacos. El autor de la invención considera que la razón se debe a la solubilidad y a la capacidad de retención en el tejido después de que un fármaco que tiene una cierta forma cristalina sea transferido al interior del tejido que se ve afectado. Por ejemplo, en el caso de uno amorfo, dado que la solubilidad es alta, incluso cuando el fármaco es transferido al interior del tejido, fluye inmediatamente al interior de la corriente sanguínea. Por lo tanto, la capacidad de retención en el interior de un tejido es baja, y por ello no puede obtenerse un excelente efecto inhibidor de estenosis. Por otra parte, el fármaco insoluble en agua que tiene una forma cristalina específica según la presente invención actúa eficazmente para inhibir la estenosis dado que cuando el fármaco es transferido al interior de un tejido, una unidad del cristal se vuelve pequeña y, por lo tanto, la permeabilidad en el interior de un tejido y su solubilidad son excelentes. Además, se considera que, dado que la cantidad del fármaco que permanece en un tejido como una masa grande es pequeña, la toxicidad es baja.

En particular, la capa que incluye la forma morfológica cristalina de un objeto hueco largo es una pluralidad de cuerpos alargados casi uniformes que tienen ejes mayores, y una forma morfológica que se levanta de forma substancialmente uniforme en una fila regularmente sobre la superficie del sustrato. Por lo tanto, los cristales transferidos al interior de un tejido tienen un tamaño pequeño (longitud en la dirección del eje mayor) de aproximadamente 10 μm . Por esta razón, el fármaco actúa uniformemente sobre el área afectada de lesión, y la penetrabilidad del tejido se ve aumentada. Además, se considera que, dado que el tamaño de los cristales transferidos es pequeño, en el área afectada no permanece durante un período excesivo de tiempo una cantidad excesiva del fármaco, y no se expresa la toxicidad, y puede exhibirse un gran efecto inhibidor de estenosis.

Fármaco insoluble en agua

El fármaco insoluble en agua significa un fármaco que es insoluble o poco soluble en agua, y específicamente, la solubilidad en agua es menor que 5 mg/ml a pH 5 a 8. La solubilidad puede ser menor que 1 mg/ml y, además,

puede ser menor que 0,1 mg/ml. El fármaco insoluble en agua incluye un fármaco liposoluble.

Los ejemplos de algunos fármacos insolubles en agua preferibles incluyen fármacos inmunodepresivos tal como ciclosporinas que incluyen ciclosporina, fármacos inmunoactivos tal como rapamicina, fármacos anticancerosos tal como paclitaxel, un fármaco antivírico o un fármaco antibacteriano, un fármaco de tejido antineoplásico, un fármaco analgésico y un fármaco antiinflamatorio, un fármaco antibiótico, un fármaco antiepiléptico, un fármaco ansiolítico, un fármaco antiparálisis, un antagonista, un fármaco neurobloqueante, un fármaco anticolinérgico y un fármaco colinérgico, un fármaco antimuscarínico y un fármaco muscarínico, un fármaco antiadrenérgico, un fármaco antiarrítmico, un fármaco antihipertensivo, un fármaco hormonal y un suplemento nutricional.

El fármaco insoluble en agua se selecciona de un grupo formado por rapamicina, paclitaxel, docetaxel y everolimus.

10 Por ejemplo, paclitaxel es un análogo del docetaxel. La rapamicina es un análogo del everolimus. Entre éstos se prefiere el paclitaxel.

El fármaco insoluble en agua puede incluir además un excipiente. El excipiente no se limita siempre que sea farmacéuticamente aceptable, y ejemplos de los mismos incluyen polímeros hidrosolubles, azúcares, agentes de contraste, ésteres de ácido cítrico, ésteres de aminoácidos, ésteres de glicerol de ácido monocarboxílico de cadena corta, sales farmacéuticamente aceptables, tensioactivos, y similares.

Procedimiento para preparar la capa cristalina

Se prepara una solución de revestimiento disolviendo un fármaco insoluble en agua en un disolvente. La solución de revestimiento está revestida sobre un balón dilatado tal que el disolvente de la solución de revestimiento se volatiliza lentamente. Preferiblemente, un fármaco se descarga desde la parte de la abertura distal de un tubo de dispensación mientras que generalmente trae una superficie lateral de la distal del tubo de dispensación donde se descarga un fármaco en contacto con una superficie de un catéter de balón. El catéter de balón gira en dirección opuesta (dirección inversa) a la dirección de descarga del fármaco a lo largo de un eje mayor. Después, el balón después del revestimiento se seca, preparando de ese modo una capa de revestimiento de fármacos que incluye la capa cristalina.

25 Condición preferida para revestir el Balón con la solución de revestimiento

Velocidad de rotación del Balón	10 a 200 rpm
preferiblemente	30 a 180 rpm
más preferiblemente	50 a 150 rpm
Velocidad móvil del Dispensador	0,01 a 2 mm/s
30 preferiblemente	0,03 a 1,5 mm/s
más preferiblemente	0,05 a 1,0 mm/s
Diámetro del Balón	1 a 10 mm
preferiblemente	2 a 7 mm
Tasa de descarga del fármaco	0,01 a 1,5 µl/s
35 preferiblemente	0,01 a 1,0 µl/s
más preferiblemente	0,03 a 0,8 µl/s

Como disolvente usado, que no se limita particularmente, se ponen como ejemplo tetrahidrofurano, etanol, glicerina (también referido como glicerol o propano-1,2,3-triol), acetona, metanol, diclorometano, hexano, acetato de etilo y agua. Entre éstos, es preferible un disolvente mixto en el que se mezclan algunos de entre tetrahidrofurano, etanol, acetona y agua.

Dispositivo médico

El dispositivo médico de la presente invención tiene la capa de revestimiento de fármacos directamente o a través de la capa del tratamiento previo tal como una capa de imprimación sobre la superficie del sustrato. La capa de revestimiento de fármacos contiene un fármaco a una densidad de 0,1 µg/mm² a 10 µg/mm², preferiblemente a una densidad de 0,5 µg/mm² a 5 µg/mm², más preferiblemente a una densidad de 0,5 µg/mm² a 3,5 µg/mm², incluso más preferiblemente a una densidad de 1,0 µg/mm² a 3,0 µg/mm², pero no se limita particularmente a ello.

La forma y materiales del sustrato no se limitan particularmente. Como materiales, se pueden utilizar metales y resinas. El material puede ser uno cualquiera de una película, una placa, una varilla de alambre, y un material de

forma irregular, y puede ser una partícula.

El dispositivo médico utilizado no se limita. Se puede utilizar cualquier dispositivo médico que sea trasplantable o insertable. El dispositivo médico que es largo, se prefiere distribuir en estado no dilatado con un diámetro reducido en una cavidad corporal tal como la sangre, y aumenta en diámetro en una dirección circunferencial en una parte tal como un vaso sanguíneo o un tejido para liberar un fármaco desde la capa de revestimiento de fármacos. Por lo tanto, el dispositivo médico que disminuye en diámetro al ser distribuido, y aumenta en diámetro al ser aplicado a un área afectada es un dispositivo médico que tiene una parte de dilatación. La capa de revestimiento de fármacos se proporciona sobre al menos una parte de la superficie de la parte de dilatación. Es decir, el fármaco es revestido sobre, al menos, la superficie externa de la parte de dilatación.

Los materiales de la parte de dilatación del dispositivo médico tienen preferiblemente un cierto grado de flexibilidad, y un cierto grado de dureza de modo que el fármaco es liberado desde la capa de revestimiento de fármacos sobre la superficie al dilatarse cuando el dispositivo médico alcanza un vaso sanguíneo o un tejido. Específicamente, el dispositivo médico está constituido con un metal o una resina, y la superficie de la parte de dilatación en la que se proporciona la capa de revestimiento de fármacos está constituida preferiblemente con una resina. La resina que constituye la superficie de la parte de dilatación no se limita particularmente, y sus ejemplos preferibles incluyen poliamidas. Es decir, al menos una parte de la superficie de la parte de dilatación del dispositivo médico que está revestido con un fármaco es de poliamidas. Ejemplos de poliamidas, que no se limita particularmente, siempre y cuando sea un polímero que tenga un enlace amida, incluyen homopolímeros tal como politetrametilenadipamida (Nilón 46), policaprolactama (Nilón 6), polihexametilenadipamida (Nilón 66), polihexametilensebacamida (Nilón 610), polihexametilendodecamida (Nilón 612), poliundecanolactama (Nilón 11), polidodecanolactama (Nilón 12), copolímeros como un copolímero de caprolactama/lauril-lactama (Nilón 6/12), copolímero de caprolactama/ácido amino-undecanoico (Nilón 6/11), copolímero de caprolactama/ácido ω -amino-nonanoico (Nilón 6/9), copolímero de caprolactama/adipato de hexametilen-diamonio (Nilón 6/66), y poliamidas aromáticas tal como un copolímero de ácido adipico y *m*-xilen-diamina, o un copolímero de hexametilendiamina y ácido *m,p*-ftálico. Además, un elastómero de poliamida que es un copolímero de bloques, en el que Nilón 6, Nilón 66, Nilón 11 o Nilón 12 es un segmento duro, y un polialquilenglicol, un poliéter o un poliéster alifático es un segmento blando, se utilizan como un material sustrato de un dispositivo médico según la presente invención. Las poliamidas se pueden utilizar por separado, o se pueden utilizar conjuntamente dos o más tipos de las mismas.

Específicamente, como dispositivo médico que tiene la parte de dilatación, se pone como ejemplo un catéter largo que tiene una parte de dilatación (endoprótesis vascular) o una parte de dilatación (balón).

En el balón de la presente invención, preferiblemente, la capa de revestimiento de fármacos de la presente invención se forma sobre la superficie en el momento de dilatación, y el balón es envuelto (plegado), insertado en un vaso sanguíneo, en una cavidad corporal o similar, distribuido al tejido o área afectada, y agrandado en diámetro en el área afectada, y entonces se libera el fármaco.

Ejemplos

En adelante, la presente invención se describirá con los ejemplos y los ejemplos comparativos, pero, la presente invención no se limita a los ejemplos.

Fabricación o preparación del balón que liberaba el fármaco, o preparación del balón no revestido de fármaco

Ejemplo 1

(1) Preparación de la solución 1 de revestimiento

Se pesaron hidrocloreto de éster etílico de L-serina (CAS N.º 26348-61-8) (56 mg) y paclitaxel (CAS N.º 33069-62-4) (134,4 mg). A ello se añadieron respectivamente etanol absoluto (1,2 ml), tetrahidrofurano (1,6 ml) y agua tratada con membrana de RO (ósmosis inversa) (en adelante, denominada como agua RO) (0,4 ml) y se disolvieron, preparando de ese modo una solución de revestimiento 1.

(2) Revestimiento de fármaco sobre balón

Se preparó un catéter de balón (fabricado por Terumo Corp., el material del balón (parte de dilatación) es un elastómero de nilón) que tiene un tamaño de un diámetro de 3,0 x una longitud de 20 mm (parte de dilatación) cuando se dilataba. La solución 1 de revestimiento se revistió sobre un balón dilatado de manera que el disolvente de la solución de revestimiento se volatiliza lentamente para hacer que la cantidad de paclitaxel sea aproximadamente 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Preferiblemente, un fármaco se descargaba desde la parte de la abertura distal de un tubo de dispensación mientras que, generalmente, aporta una superficie lateral de la distal del tubo de dispensación donde se descarga un fármaco en contacto con una superficie de un catéter de balón. El catéter de balón giraba en una dirección opuesta (dirección inversa) a la dirección de descarga del fármaco alrededor de un eje mayor. La velocidad móvil del catéter de balón del tubo de dispensación se ajustó en una velocidad en la dirección del eje y de rotación de balón, y cuando el balón empezaba a girar, se descargaba un fármaco a 0,053 $\mu\text{l/s}$ para ser revestidos sobre el balón. Después, el balón después del revestimiento se secaba, haciendo de ese modo un balón que

liberaba el fármaco.

Ejemplo 2

(1) Preparación de la solución 2 de revestimiento

5 Se pesaron hidroclicloruro de éster etílico de L-serina (70 mg) y paclitaxel (180 mg). A ello se añadieron etanol absoluto (1,5 ml), acetona (2,0 ml), tetrahidrofurano (0,5 ml) y agua RO (1 ml), respectivamente, y se disolvieron, preparando de ese modo una solución 2 de revestimiento.

(2) Revestimiento de fármaco sobre balón

10 Se preparó un catéter del balón (fabricado por Terumo Corp., el material del balón (parte de dilatación) es un elastómero de nilón) que tiene un tamaño de un diámetro de 3,0 x una longitud de 20 mm (parte de dilatación) cuando se dilataba. La solución 2 de revestimiento se revistió sobre un balón dilatado de manera que el disolvente de la solución de revestimiento se volatilizaba lentamente para hacer que la cantidad de paclitaxel fuera de aproximadamente 3 µg/mm². Específicamente, un fármaco se revistió sobre el balón con el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que el fármaco se descargó a 0,088 µl/s. Después, el balón después del revestimiento se secaba, haciendo de ese modo un balón que liberaba el fármaco.

15 Ejemplo 3

(1) Preparación de la solución 3 de revestimiento

Se pesaron hidroclicloruro de éster etílico de L-serina (70 mg) y paclitaxel (168 mg). A ello se añadieron etanol absoluto (1,5 ml), tetrahidrofurano (1,5 ml) y agua RO (1 ml), respectivamente, y se disolvieron, preparando de ese modo una solución 3 de revestimiento.

20 (2) Revestimiento de fármaco sobre balón

25 Se preparó un catéter del balón (fabricado por Terumo Corp., el material del balón (parte de dilatación) es un elastómero de nilón) que tiene un tamaño de un diámetro de 3,0 x una longitud de 20 mm (parte de dilatación) cuando se dilataba. La solución 3 de revestimiento se revistió sobre un balón dilatado de manera que el disolvente de la solución de revestimiento se volatilizaba lentamente para hacer que la cantidad de paclitaxel fuera de aproximadamente 3 µg/mm². Específicamente, se revistió un fármaco sobre el balón con el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que el fármaco se descargó a 0,101 µl/s. Después, el balón después del revestimiento se secaba, haciendo de ese modo un balón que liberaba el fármaco.

Ejemplo 4

(1) Preparación de la solución 4 de revestimiento

30 Se pesaron hidroclicloruro de éster etílico de L-serina (70 mg) y paclitaxel (180 mg). Se añadieron etanol absoluto (1,75 ml), tetrahidrofurano (1,5 ml) y agua RO (0,75 ml), respectivamente, y se disolvieron, preparando de ese modo una solución 4 de revestimiento.

(2) Revestimiento de fármaco sobre balón

35 Se preparó un catéter de balón (fabricado por Terumo Corp., el material del balón (parte de dilatación) es un elastómero de nilón) que tiene un tamaño de un diámetro de 3,0 x una longitud de 20 milímetros (parte de dilatación) cuando se dilataba. La solución 4 de revestimiento se revistió sobre un balón dilatado de manera que el disolvente de la solución de revestimiento se volatilizaba lentamente para hacer que la cantidad de paclitaxel fuera de unos 3 µg/mm². Específicamente, un fármaco se revistió sobre el balón con el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que el fármaco se descargó a 0,092 µl/s. Después, el balón después del revestimiento se secaba, haciendo de ese modo un balón que liberaba el fármaco.

40 Ejemplo 5

(1) Preparación de la solución 5 de revestimiento

45 Se pesaron hidroclicloruro de éster dimetilico del ácido L-aspartico (CAS N.º 32213-95-9) (37,8 mg) y paclitaxel (81 mg). Se añadieron etanol absoluto (0,75 ml), tetrahidrofurano (0,96 ml) y agua RO (0,27 ml), respectivamente, y se disolvieron, preparando de ese modo una solución 5 de revestimiento.

(2) Revestimiento de fármaco sobre balón

50 Se preparó un catéter de balón (fabricado por Terumo Corp., el material del balón (parte de dilatación) es un elastómero de nilón) que tiene un tamaño de un diámetro de 3,0 x una longitud de 20 milímetros (parte de dilatación) cuando se dilataba. La solución 5 de revestimiento se revistió en un balón dilatado de manera que el disolvente de la solución de revestimiento se volatiliza lentamente para hacer que la cantidad de paclitaxel fuera de

aproximadamente $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. Específicamente, un fármaco se revistió sobre el balón con el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que el fármaco se descargó a $0,055 \mu\text{l/s}$. Después, el balón después del revestimiento se secaba, haciendo de ese modo un balón que liberaba el fármaco.

Ejemplo 6

5 (1) Preparación de la solución 6 de revestimiento

Se pesaron hidrocloreto de éster etílico de L-serina (56 mg) y paclitaxel (134,4 mg). Se añadieron etanol absoluto (0,4 ml), tetrahidrofurano (2,4 ml) y agua RO (0,4 ml), respectivamente, y se disolvieron, preparando de ese modo una solución 6 de revestimiento.

(2) Revestimiento de fármaco sobre balón

- 10 Se preparó un catéter de balón (fabricado por Terumo Corp., el material del balón (parte de dilatación) es un elastómero de nilón) que tiene un tamaño de un diámetro de 3,0 x una longitud de 20 milímetros (parte de dilatación) cuando se dilataba. La solución 6 de revestimiento se revistió sobre un balón dilatado de manera que el disolvente de la solución de revestimiento se volatilizaba lentamente para hacer que la cantidad de paclitaxel fuera de aproximadamente $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. Específicamente, un fármaco se revistió sobre el balón con el mismo procedimiento
- 15 descrito en el Ejemplo 1, excepto que el fármaco se descargó a $0,053 \mu\text{l/s}$. Después, el balón después del revestimiento se secaba, haciendo de ese modo un balón que liberaba el fármaco.

Ejemplo comparativo 1

IN.PACT (fabricado por INVAtec JAPAN) que es un catéter de balón comercialmente disponible. El balón en el Ejemplo comparativo 1 es un balón que liberaba un fármaco cuya superficie se reviste con paclitaxel.

20 Ejemplo comparativo 2

Se preparó un catéter de balón (fabricado por Terumo Corp., el material del balón (parte de dilatación) es un elastómero de nilón) que tiene un tamaño de un diámetro de 3,0 x una longitud de 20 mm (parte de dilatación) cuando se dilataba. El balón en el Ejemplo comparativo 2 es un balón no revestido con fármaco cuya superficie no se reviste con un fármaco.

25 Medida de la cantidad de paclitaxel revestida sobre el balón

Para el balón que liberaba fármacos en los Ejemplos 1 a 6, la cantidad de paclitaxel revestida sobre el balón se medía según el siguiente procedimiento.

1. Procedimiento

- 30 Después de que el balón de liberación de fármaco se sumergiera en una solución de metanol, se agitaba con un aparato de agitación durante 10 minutos, y después, se extrajo paclitaxel revestido sobre el balón. La absorbancia a 227 nm de la solución de metanol por la cual se extrajo paclitaxel se midió mediante cromatografía líquida de alto rendimiento utilizando un espectrofotómetro ultravioleta-visible, y se determinó la cantidad de paclitaxel por balón ($[\mu\text{g}/\text{balón}]$). Además, la cantidad de paclitaxel por unidad de área de balón ($[\mu\text{g}/\text{mm}^2]$) se calculó a partir de la cantidad de paclitaxel obtenido y el área superficial del balón.

35 2. Resultado

La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos. Además, en la Tabla 1, "Área superficial del balón" representa un área superficial (unidad: mm^2) cuando el balón se dilata, "por cada balón" en "Cantidad de PTX en un balón" representa la cantidad de paclitaxel por cada balón (unidad: $\mu\text{g}/\text{balón}$), y "por unidad de área" en "Cantidad de PTX en un balón" representa la cantidad de paclitaxel por 1 mm^2 área superficial del balón (unidad: $\mu\text{g}/\text{mm}^2$), respectivamente.

- 40 Como se muestra en la Tabla 1, la cantidad de paclitaxel revestida sobre el balón en todos los Ejemplos 1 a 6 es de aproximadamente $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, y era posible revestir la cantidad objetivo de paclitaxel en la superficie del balón.

Tabla 1

Ejemplos/ Ejemplos Comparativos	Solución de revestimiento N.º	Cantidad de PTX sobre un balón	
		por cada uno [µg/balón]	por unidad de área [µg/mm²]
1	Solución 1 de revestimiento	588,9	3,1
2	Solución 2 de revestimiento	665,5	3,5
3	Solución 3 de revestimiento	652,6	3,5
4	Solución 4 de revestimiento	661,3	3,5
5	Solución 5 de revestimiento	653,3	3,5
6	Solución 6 de revestimiento	560,2	3,0

Observación de la capa de revestimiento de fármaco de balón que libera el fármaco mediante microscopio electrónico de barrido (SEM)

5 1. Procedimiento

Los balones liberadores de fármacos en los Ejemplos 1 a 5 (Fig. 1 a 5) y Ejemplo 6 (Fig. 6) se secaron, y después los balones liberadores de fármaco secados se cortaron a un tamaño apropiado, éstos se colocaron sobre un soporte y luego se realizó deposición de platino. Además, de la misma manera, después de un balón liberador de fármaco comercialmente disponible (IN.PACT) fabricado por INVAtec JAPAN en el Ejemplo comparativo 1 también se cortó al tamaño apropiado, se colocó sobre un soporte, y luego se realizó deposición de platino. La superficie y el interior de las capas de revestimiento del fármaco de estas muestras depositadas de platino se observaron mediante un microscopio electrónico de barrido (SEM).

2. Resultado

En las capas del revestimiento de fármaco en Ejemplos, se observaron capas de cristal que tienen una forma morfológica de un objeto hueco largo, una forma morfológica con forma similar al cabello liso, y una forma morfológica en la que está presente una película amorfa sobre la superficie de los cristales con forma similar al de cabello liso.

Se obtuvieron imágenes por SEM mostradas en las Fig. 1 a 5. Las Fig. 1 a 4 que son imágenes por SEM de Ejemplos 1 a 4 muestran una capa, que incluye la forma morfológica de un objeto hueco largo, y se hizo claro que los cristales uniformes de paclitaxel de los objetos huecos largos que tienen una longitud de aproximadamente 10 µm se forman uniformemente sobre la superficie del balón. Estos cristales de paclitaxel de los objetos huecos largos tienen ejes mayores, y los cuerpos alargados (de aproximadamente 10 µm) que tienen los ejes mayores se formaron para estar en una dirección casi perpendicular a la superficie del balón. El diámetro de un cuerpo alargado era de aproximadamente 2 µm. Además, la sección transversal del cuerpo alargado en una superficie perpendicular al eje mayor era un polígono. El polígono era, por ejemplo, un polígono de un tetragono. Además, estos objetos huecos largos casi uniformes del paclitaxel se formaron uniformemente y densamente (de la misma densidad) en toda la superficie del balón en la misma forma morfológica (estructura y forma).

Por otro lado, las imágenes por SEM de la Fig. 6A y la Fig. 6B en el Ejemplo 6 muestran una capa que incluye una forma morfológica con forma similar al cabello liso y una forma morfológica en la que está presente una película amorfa sobre la superficie de los cristales con forma similar al cabello liso, que eran cristales de paclitaxel de forma alargada similar al cabello liso. Muchos de estos cristales tienen un tamaño comparativamente grande igual o superior a 20 µm, y los ejes mayores están presentes en un estado reclinado a lo largo de la superficie del balón (Fig. 6A). Además, como se muestra en la Fig. 6B, estaba presente una zona en la que la parte superior de una capa que incluye una forma morfológica con una forma similar al cabello liso se reviste con una película amorfa. En la zona, se muestra la capa que incluye una forma morfológica en la que está presente una capa de una película amorfa sobre la estructura cristalina plana, se forman dos capas, cristalina y amorfa, y una película amorfa está presente sobre la superficie cristalina con forma similar al cabello liso.

La Fig. 6 en el Ejemplo comparativo 1 es una imagen por SEM de la capa de revestimiento de fármacos de un balón que libera el fármaco comercialmente disponible (IN.PACT) fabricado por INVAtec JAPAN. En ésta, amorfa y cristal

se mezclaron en el mismo plano. Se observó que la mayoría de ellas eran casi amorfas, y los cristales parecidos a agujas estaban parcialmente mezclados en el mismo plano.

Efecto inhibidor de estenosis intravascular en una arteria coronaria de cerdo y efecto sobre la remodelación de los vasos sanguíneos

- 5 Para los Ejemplos 1 y 6, el Ejemplo comparativo 1 (C1: balón comercialmente disponible), y el Ejemplo comparativo 2 (C2: balón no revestido con fármaco), el efecto inhibidor de estenosis intravascular en una arteria coronaria porcina y un efecto sobre la remodelación del vaso sanguíneo se evaluaron según el siguiente procedimiento.

1. Procedimiento

- 10 (1) Un catéter de guiado con un alambre guía se insertó mediante una funda de 8 Fr, y se condujo hasta la parte de la abertura de la arteria coronaria izquierda y derecha bajo fluoroscopia de rayos X.

(2) La angiografía de cada arteria coronaria se realizó (arteria coronaria: arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD), arteria coronaria derecha (RCA), y arteria coronaria circunfleja izquierda (LCX)), y un diámetro de la arteria coronaria obtenida por angiografía se midió por un software QCA.

- 15 (3) Un sitio en el que un diámetro de una endoprótesis vascular es 1,2 veces, y se seleccionó un diámetro del balón que libera el fármaco de 1,3 veces con respecto a un diámetro de un vaso sanguíneo, y se realizó el trabajo después de la colocación de la endoprótesis vascular.

- 20 (4) Después de ser extendida durante 30 segundos, de manera que la endoprótesis vascular (endoprótesis vascular de diámetro 3 mm x longitud de 15 mm) BMS (endoprótesis vascular de metal desnudo) en la arteria coronaria seleccionada fuera de 1,2 veces, se eliminó un catéter de balón para la colocación de la endoprótesis vascular. En el sitio de colocación de la endoprótesis vascular, después de que el balón que libera el fármaco (diámetro del balón 3 mm x longitud de 20 mm) que tiene la capa de revestimiento de fármacos preparada en los Ejemplos 1 y 6 y Ejemplos comparativos 1 y 2 fuera dilatado durante 1 minuto para que fuera 1,3 veces con respecto al diámetro de un vaso sanguíneo, se retiraba el catéter de balón.

- 25 (5) Después de que se dilatara el balón que libera el fármaco, se retiraron el catéter de guiado y la funda. Después de que se ligara un lado central de una arteria carótida, una brecha de los músculos exfoliados de una apertura de la incisión de la zona cervical se suturó con una sutura, y la piel se suturó mediante una grapadora quirúrgica para suturas.

(6) La autopsia se realizó 28 días después de la dilatación del balón.

Procedimiento de cálculo de la tasa de estenosis intravascular

- 30 Una tarifa de estenosis intravascular se calculó según el siguiente procedimiento. Las imágenes de los vasos sanguíneos se tomaron mediante un microscopio Leica y un sistema de imágenes de patología. Mediante estas imágenes, se midieron el área interna de un área de lámina elástica externa, el área de lámina elástica interna, el área interna del lumen y el área interna de la endoprótesis vascular.

- 35 Tasa (%) de estenosis del área se calculó a partir de "tasa de estenosis del área = (área neointima/área de lámina elástica interna) x 100".

Procedimiento de cálculo de un contenido de fibrina, Puntuación del Contenido de Fibrina

La evaluación del contenido de fibrina se realizó en todas las circunferencias del vaso sanguíneo según el procedimiento de Suzuki y col. (NPL 1). NPL 1: Suzuki Y., y col., Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. Circulation 2001; 1188-93.

- 40 La puntuación del contenido de fibrina se califica de la siguiente manera. Puntuación 1: Se observó fibrina localizada en un vaso sanguíneo, o la fibrina se deposita moderadamente en una zona inferior al 25% de todas las circunferencias del vaso sanguíneo observable cerca de un puntal de la endoprótesis vascular. Puntuación 2: La fibrina se deposita moderadamente en una zona superior al 25% de todas las circunferencias del vaso sanguíneo observable, o la fibrina se deposita en gran medida en una zona inferior al 25% de todas las circunferencias del vaso sanguíneo observable entre los puntales y la proximidad del puntal. Puntuación 3: La fibrina se deposita en gran medida en una zona mayor al 25% de todas las circunferencias del vaso sanguíneo observable.

Además, todas las puntuaciones se obtuvieron calculando el valor promedio de tres ubicaciones, es decir, una ubicación proximal, una ubicación intermedia y una ubicación distal de los sitios de colocación de la endoprótesis vascular para cada vaso sanguíneo.

- 50 Procedimiento de cálculo de la puntuación de la endotelización, puntuación de endotelización

El contenido de una puntuación de la endotelización es el siguiente. Puntuación 1: Hasta un 25% de todas las circunferencias de lumen vascular observables se revisten con células endoteliales. Puntuación 2: 25% a 75% de todas las circunferencias de lumen vascular observable se reviste con células endoteliales. Puntuación 3: Igual o mayor al 75% de todas las circunferencias de lumen vascular observable se reviste con células endoteliales.

- 5 Además, todas las puntuaciones se calcularon como un valor promedio de tres ubicaciones, es decir, una ubicación proximal, media y distal al sitio de colocación de la endoprótesis vascular, para cada vaso sanguíneo.

2. Resultados del efecto inhibitor de estenosis intravascular en una arteria coronaria de cerdo

10 Una tasa de estenosis intravascular se calculó según el procedimiento descrito anteriormente. La Tabla 2 muestra los resultados obtenidos. En la Tabla 2, 1 y 6 en la columna de Ejemplos/Ejemplos comparativos son Ejemplos, y C1 a C2 son Ejemplos comparativos.

15 Además, la Fig. 8 es un gráfico que muestra la tasa de estenosis de los vasos sanguíneos de los Ejemplos 1 y 6, y de los Ejemplos comparativos C1 a C2 para el efecto inhibitor de estenosis intravascular en las arterias coronarias del cerdo. En la Fig. 8, el eje horizontal representa Ejemplos o Ejemplos comparativos, los números 1 y 6 representan Ejemplos 1 y 6, respectivamente, y los números con letras, es decir, C1 y C2, significan Ejemplo comparativo 1 (C1) y Ejemplo comparativo 2 (C2), respectivamente. Además, el eje vertical representa la tasa de estenosis del área (unidad: %) de un vaso sanguíneo.

20 En el Ejemplo comparativo 2 (C2), la tasa de estenosis del área de un vaso sanguíneo tratado con el balón no revestido de fármaco como control no tratado con fármacos fue del 38,9%. La tasa de estenosis del área de un vaso sanguíneo tratado con el balón que libera el fármaco en el Ejemplo 6 fue del 20,6%, y se confirmó un efecto inhibitor de estenosis significativo en comparación con el control no tratado con fármacos. Por otro lado, la tasa de estenosis del área de un vaso sanguíneo tratado con el balón que libera el fármaco comercialmente disponible (IN.PACT) en el Ejemplo comparativo 1 fue del 30,4%, y se encontró que la tasa de estenosis del área tiende a disminuir en comparación con el balón no revestido de fármaco; sin embargo, se estimó que había suficiente margen para la mejora del efecto.

25 En cambio, la tasa de estenosis del área de un vaso sanguíneo tratado con el balón que libera el fármaco según la presente invención del Ejemplo 1 fue del 16,8%, y se observó un efecto inhibitor de estenosis significativo en comparación con el control no tratado con fármacos y el IN.PACT del Ejemplo comparativo 1 (C1). Además, se demostró un efecto más fuerte que en el Ejemplo 6, y se obtuvo el más excelente efecto inhibitor de estenosis.

30 Basándose en lo que se ha descrito anteriormente, quedó claro que el balón que libera el fármaco de la capa de revestimiento de fármaco que tiene la forma morfológica cristalina de paclitaxel según la presente invención de los Ejemplos 1 y 6 exhibe un efecto inhibitor de estenosis significativamente más fuerte que el balón que libera el fármaco comercialmente disponible.

Tabla 2

Ejemplos/ Ejemplos Comparativos	Tasa de estenosis [%]	D.E.
1	16,8	3,9
6	20,6	5,9
C1	30,4	10,3
C2	38,9	13,8

- 35 3. Resultados de la remodelación de vasos sanguíneos después de la colocación de la endoprótesis vascular en una arteria coronaria porcina (toxicidad)

40 Como el efecto (toxicidad) sobre la remodelación del vaso sanguíneo después de la colocación de la endoprótesis vascular en una arteria coronaria porcina, se observaron la puntuación del contenido de fibrina y la puntuación de la endotelización. Los resultados se muestran en la Tabla 3. Además, la puntuación del contenido de fibrina representa que cuanto mayor sea el número de la puntuación, mayor será el contenido de fibrina, lo cual no se prefiere. Por otra parte, la puntuación de la endotelización representa que cuanto menor sea el número de la puntuación, menor será el vaso sanguíneo revestido con las células endoteliales, lo cual no se prefiere. En la Tabla 3, 1 y 6 en la columna de Ejemplos/Ejemplos comparativos son Ejemplos, y C1 y C2 son Ejemplos comparativos.

45 La puntuación del contenido de fibrina y la puntuación de la endotelización de un vaso sanguíneo tratado con el balón no revestido de fármacos como un control no tratado con fármacos en el Ejemplo comparativo 2 (C2) no tienen

una influencia sobre la remodelación vascular, ya que no hay efecto (toxicidad) por fármacos, y las puntuaciones eran $1,00 \pm 0,00$ y $3,00 \pm 0,00$, respectivamente.

La puntuación del contenido de fibrina y la puntuación de la endotelización en el Ejemplo comparativo 1 (C1) eran $1,27 \pm 0,15$ y $2,80 \pm 0,11$, respectivamente, y las puntuaciones eran casi iguales a las del balón no revestido con fármacos. Se estima que el efecto (toxicidad) sobre la remodelación vascular es también pequeño ya que el efecto de inhibición de estenosis por los fármacos es pequeño.

Por otro lado, la puntuación del contenido de fibrina y la puntuación de la endotelización de un vaso sanguíneo tratado con el balón que libera el fármaco según la presente invención del Ejemplo 6 eran $2,61 \pm 0,16$ y $1,78 \pm 0,17$, respectivamente, y se sugirió que el efecto sobre la remodelación vascular era grande en comparación con las del Ejemplo comparativo 1 (C1) y el Ejemplo comparativo 2 (C2). Se considera que esto se debe a que el efecto de la inhibición de estenosis es más fuerte que en el Ejemplo comparativo 1 (C1) y que en el Ejemplo comparativo 2 (C2).

En cambio, la puntuación del contenido de fibrina y la puntuación de la endotelización de un vaso sanguíneo tratado con el balón que libera el fármaco según la presente invención del Ejemplo 1 eran $1,53 \pm 0,17$ y $2,87 \pm 0,09$, respectivamente, y quedó claro que el efecto (toxicidad) sobre la remodelación vascular era el mismo que el del producto comercialmente disponible en el Ejemplo comparativo 1 (C1), y a pesar de que se obtuvo un alto efecto de inhibición de estenosis, la toxicidad era extremadamente baja.

Basado en lo que se ha descrito anteriormente, el balón que libera el fármaco de la capa de revestimiento de fármacos que tiene la forma morfológica cristalina de paclitaxel según la presente invención del Ejemplo 6 tiene un efecto de inhibición de estenosis significativamente más fuerte. Además, quedó claro que el balón que libera el fármaco de la capa de revestimiento de fármacos que tiene la forma morfológica cristalina del paclitaxel según la presente invención del Ejemplo 1 tiene un efecto de inhibición de estenosis perceptiblemente más fuerte, apenas exhibe el efecto (toxicidad) en la remodelación vascular y, por lo tanto, es un excelente balón que libera el fármaco en términos de eficacia y efectos secundarios (toxicidad).

Tabla 3

Ejemplos/ Ejemplos Comparativos	Puntuación del contenido de fibrina	Puntuación de la endotelización
1	$1,53 \pm 0,17$	$2,87 \pm 0,09$
6	$2,61 \pm 0,16$	$1,78 \pm 0,17$
C1	$1,27 \pm 0,15$	$2,80 \pm 0,11$
C2	$1,00 \pm 0,00$	$3,00 \pm 0,00$

REIVINDICACIONES

1. Una capa de revestimiento de fármaco que tiene una forma morfológica que incluye una pluralidad de cuerpos alargados de cristales independientes de fármacos insoluble en agua que tiene ejes longitudinales sobre una superficie del sustrato,
- 5 en donde los ejes longitudinales de los cuerpos alargados tienen forma generalmente lineal, y los ejes longitudinales de los cuerpos alargados forman un ángulo en un intervalo predeterminado con respecto a un plano del sustrato con el cual el eje mayor del cuerpo alargado se cruza, y
 en donde el fármaco insoluble en agua es rapamicina, paclitaxel, docetaxel, o everolimus.
2. La capa de revestimiento de fármaco según la reivindicación 1,
- 10 en donde al menos una periferia del extremo distal del cuerpo alargado está hueca.
3. La capa de revestimiento de fármaco según las reivindicaciones 1 o 2,
 en donde una forma en sección transversal del cuerpo alargado en una la superficie perpendicular al eje longitudinal es un polígono.
4. Un dispositivo médico que tiene la capa de revestimiento de fármaco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 sobre la superficie del dispositivo médico, en donde el dispositivo médico disminuye en diámetro al ser distribuido cuando se distribuye en un cuerpo, y aumenta en diámetro para liberar un fármaco desde la capa de revestimiento de fármaco en una parte afectada.
- 15 5. Capa de revestimiento de fármaco según las reivindicaciones 1-3 para uso en un procedimiento de tratamiento de reestenosis, en donde el procedimiento comprende: entregar un dispositivo médico según la reivindicación 4 con dicha capa de revestimiento de fármaco en un lumen; dilatar radialmente una parte dilatable proporcionada en el dispositivo médico; y aplicar la capa de revestimiento de fármaco que la parte dilatable tiene al lumen.
- 20 6. El dispositivo médico según la reivindicación 4, en donde el dispositivo médico comprende una parte de dilatación, en donde al menos una parte de la superficie de dicha parte de dilatación, que está revestida con un fármaco, es una poliamida.
- 25

FIG. 1A

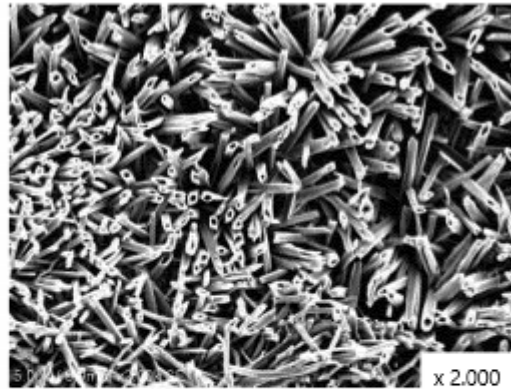


FIG. 1B

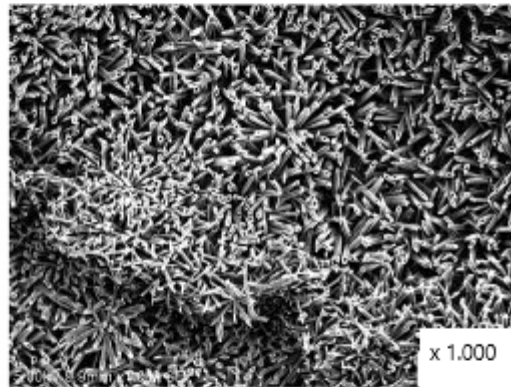


FIG. 1C

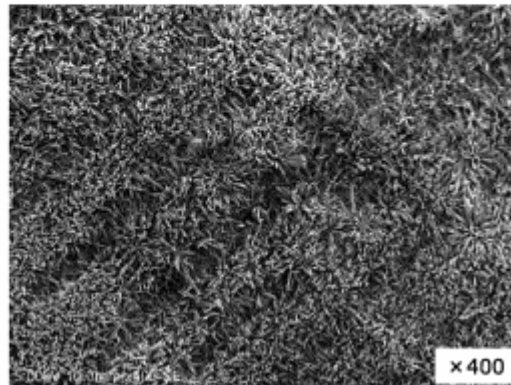


FIG. 1D

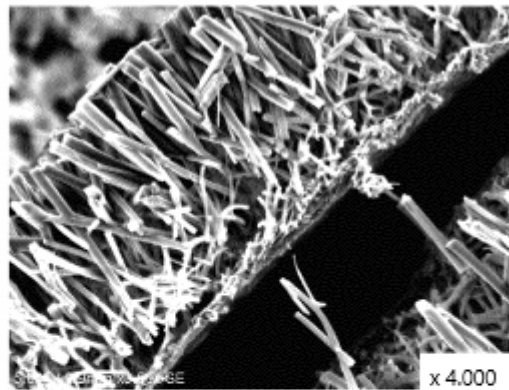


FIG. 2

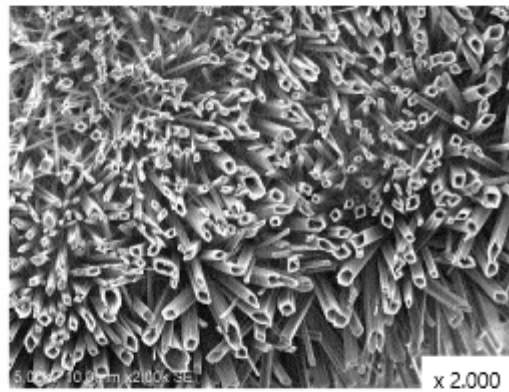


FIG. 3A

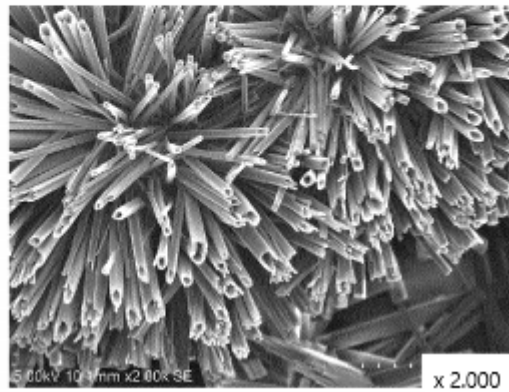


FIG. 3B

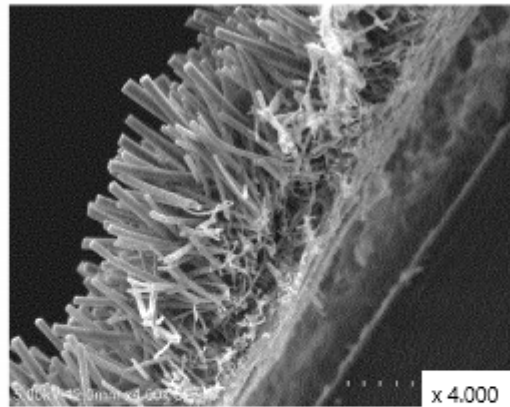


FIG. 4

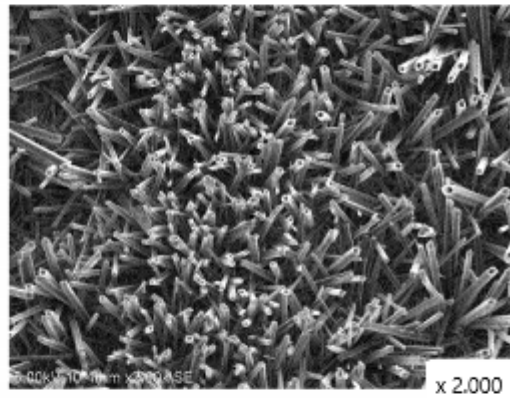


FIG. 5

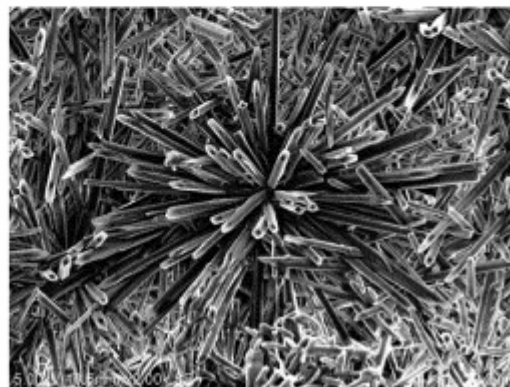


FIG. 6A

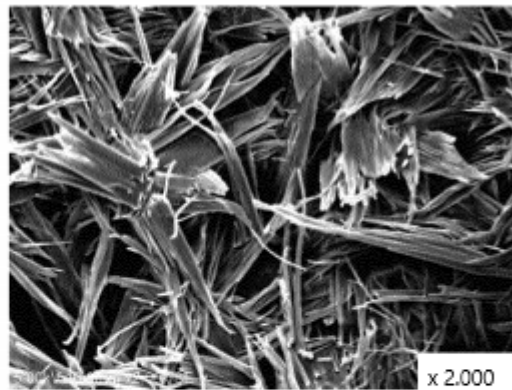


FIG. 6B

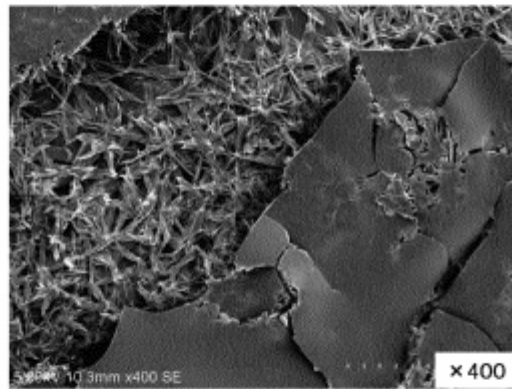


FIG. 7

