

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 183**

51 Int. Cl.:

A61L 27/28	(2006.01)
A61L 27/54	(2006.01)
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: **15.09.2016 PCT/EP2016/071748**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.03.2017 WO17046193**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2016 E 16766285 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3349810**

54 Título: **Composición de fármaco y revestimiento asociado**

30 Prioridad:

15.09.2015 US 201562218701 P

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

09.04.2021

73 Titular/es:

**W. L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)
555 Paper Mill Road
Newark, DE 19711, US**

72 Inventor/es:

**ANTONI, PER;
LEONTEIN, KARIN;
LI, MEI;
CLEEK, ROBERT L. y
DRUMHELLER, PAUL D.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 818 183 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de fármaco y revestimiento asociado

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones sólidas que contienen paclitaxel, a productos sanitarios con revestimientos que comprenden las composiciones sólidas que contienen paclitaxel y a métodos para producir tales composiciones y revestimientos.

Antecedentes de la invención

10 Cada vez se ha hecho más habitual tratar una diversidad de afecciones médicas introduciendo un producto sanitario en el sistema vascular de un ser humano. Por ejemplo, los productos sanitarios usados para el tratamiento de una enfermedad vascular incluyen stents, injertos de stent, injertos, catéteres, catéteres de balón, guías, cánulas y similares.

15 En el caso de una enfermedad vascular localizada puede no ser deseable la administración sistémica de un fármaco, ya que el fármaco puede tener efectos indeseables en partes del cuerpo que no se deben tratar, o porque el tratamiento de la vasculatura enferma requiera una concentración elevada del fármaco que no se puede alcanzar mediante la administración sistémica. Por lo tanto, a menudo es deseable administrar los fármacos de una manera localizada en los tejidos vasculares. Se conocen varios productos para la administración localizada de fármacos, que incluyen un stent revestido con un fármaco liberable, también conocido como stent liberador de fármaco (SLF), y un catéter de balón revestido con un fármaco liberable, también conocido como balón liberador de fármaco (BLF).

20 Los BLFs y SLFs se revisten con un fármaco mediante el uso de una diversidad de técnicas de revestimiento. Cuando se inserta un producto liberador de fármaco en un órgano vascular, el fármaco se puede liberar lentamente en el tejido vascular circundante para proporcionar un efecto terapéutico de larga duración. De manera alternativa, el fármaco se puede liberar rápidamente desde el revestimiento, quedando una cantidad mínima de fármaco en el producto poco después de la implantación. Los revestimientos con características de liberación rápida de fármacos son especialmente ventajosos si el producto sanitario no se implanta permanentemente, ya que en esta situación es necesario administrar rápidamente el fármaco en el tejido vascular en el momento del tratamiento.

25 Los sistemas de administración local que no se basan en stents, tales como BLFs, también han sido eficaces en el tratamiento de la enfermedad vascular. La terapia comienza cuando se inserta el BLF en el paciente en una localización objetivo, y se infla en la localización objetivo, en donde el BLF se presiona contra el tejido vascular para administrar el fármaco. Cuando se usan BLFs, es ventajoso que el fármaco del revestimiento se retenga en la superficie del balón antes del inflado, y que se libere rápidamente y se transfiera al tejido vascular tras el inflado.

30 Una de las desventajas potenciales del uso de productos liberadores de fármacos para el tratamiento localizado de una enfermedad vascular es la liberación involuntaria del fármaco lejos del sitio objetivo. Esta liberación involuntaria puede darse durante la extracción del envase y la inserción en el cuerpo, de camino y en la colocación en la localización de tratamiento, durante la expansión o el despliegue del producto, o puede darse tras el tratamiento a medida que se retira el producto del cuerpo. Tal liberación involuntaria puede ser el resultado del desalojo físico del revestimiento, la difusión del fármaco, el contacto del producto con áreas próximas a la localización de tratamiento, o el arrastre del fármaco desde la superficie del producto debido al flujo sanguíneo.

35 Un fármaco usado habitualmente para el tratamiento localizado de la enfermedad vascular es paclitaxel. Se puede revestir paclitaxel sobre un producto sanitario mediante el uso de una diversidad de técnicas de revestimiento. Una técnica implica combinar el paclitaxel con un excipiente, en forma seca mediante el uso de métodos en polvo, o en disolución o en suspensión mediante el uso de métodos en disolvente. La combinación paclitaxel-excipiente se aplica después a la superficie del producto sanitario, en forma de un polvo o por medio de la aplicación de la disolución o suspensión, seguido de una etapa de secado.

40 Existen numerosos factores que se deben considerar al crear una combinación paclitaxel-excipiente, y al revestir la combinación sobre un producto sanitario. En general, la combinación de fármacos y excipientes, y el revestimiento de productos sanitarios con combinaciones fármaco-excipiente, son áreas complicadas de la tecnología. Implican los desafíos habituales asociados a las formulaciones, tales como los de los productos farmacéuticos orales o inyectables, junto con el desafío añadido de mantener la adherencia del fármaco al producto sanitario hasta que alcanza la localización objetivo, y posteriormente administrar el fármaco en los tejidos objetivo con la cinética deseada de liberación y absorción.

45 Un producto liberador de paclitaxel disponible comercialmente que se comercializa en la actualidad con el nombre comercial IN.PACT Admiral Drug-Coated Balloon, de Medtronic, es un balón con un revestimiento que es una formulación que comprende paclitaxel y urea.

50 El documento US2011/0295200 (Speck *et al.*) describe balones de catéter cubiertos con paclitaxel en forma cristalina hidratada o en forma cristalina solvatada hidratada, que supuestamente tienen una liberación inmediata y la

5 biodisponibilidad de una cantidad terapéuticamente eficaz de paclitaxel en la localización de intervención. En una realización, el balón de catéter se reviste disolviendo paclitaxel en un disolvente acuoso en presencia de urea, después humedeciendo completamente o parcialmente la superficie del balón con la disolución, y después dejando que se evapore el disolvente. Se indica que la presencia de urea en la capa de revestimiento de paclitaxel en la superficie del balón favoreció la liberación del fármaco desde la superficie.

El documento US2010/209472A1 (Wang) describe un producto sanitario supuestamente adecuado para administrar un agente terapéutico en un tejido. El producto sanitario tiene una capa que recubre la superficie exterior del producto sanitario, cuya capa contiene un agente terapéutico, un antioxidante, y un aditivo.

10 El documento WO2009/051614A1 (Lutonix, Inc.) describe un producto sanitario supuestamente adecuado para administrar un agente terapéutico en un tejido. El producto sanitario tiene una capa que recubre la superficie exterior del producto sanitario, cuya capa contiene un agente terapéutico y un aditivo.

15 El documento WO2015/136106A1 (W. L. Gore & Associates, Inc.) describe un producto sanitario para administrar un agente terapéutico en un tejido, y el producto tiene una capa de revestimiento particulada sólida sin tensioactivos aplicada en una superficie del producto, y la capa de revestimiento comprende un agente terapéutico y al menos un aditivo orgánico no polimérico que es hidrolíticamente estable; en donde al menos una proporción de la capa de revestimiento particulada que comprende el agente terapéutico y el al menos un aditivo orgánico se funde en forma de una única fase a una temperatura inferior que el punto de fusión del agente terapéutico y el al menos un aditivo orgánico cuando está en forma pura; en donde el agente terapéutico es paclitaxel; y en donde el agente terapéutico, cuando se formula en la capa de revestimiento, es estable en la esterilización.

20 Existe la necesidad de desarrollar revestimientos adicionales que contengan paclitaxel para el uso en el tratamiento localizado de la enfermedad vascular. En particular, existe la necesidad de desarrollar revestimientos para productos sanitarios que comprendan paclitaxel que puedan administrar niveles terapéuticamente relevantes de paclitaxel en un tejido vascular objetivo, de una manera localizada, en una escala de tiempo adecuada. El revestimiento debería tener una buena adherencia al producto sanitario durante la preparación del producto, la manipulación y la inserción, y también debería tener características de liberación adecuadas una vez en contacto con el tejido vascular objetivo. El paclitaxel, cuando se formula en el revestimiento, debería ser estable en la esterilización, en particular en la esterilización con óxido de etileno. Cuando el producto sanitario tiene un revestimiento con un agente terapéutico adicional (es decir, distinto de paclitaxel), el revestimiento que contiene paclitaxel debería ser compatible con el agente terapéutico adicional.

30 Sumario de la invención

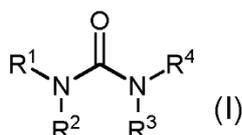
Los presentes inventores han preparado nuevas composiciones sólidas de paclitaxel-excipientes que se han revestido sobre una diversidad de productos sanitarios. Los productos revestidos demuestran características adecuadas de liberación de paclitaxel cuando se ponen en contacto con el tejido vascular (como se demuestra mediante los estudios *in vitro* e *in vivo*), mientras también exhiben una adherencia y durabilidad adecuadas. El paclitaxel presente en el revestimiento también es estable en la esterilización, en particular en la esterilización con óxido de etileno.

Además, se mostró que un revestimiento que contiene paclitaxel según la invención, revestido sobre un producto sanitario ya pre-revestido con heparina biológicamente activa inmovilizada (como ejemplo de un agente terapéutico adicional), conserva niveles terapéuticamente relevantes de bioactividad de heparina tras la retirada del revestimiento externo que contiene paclitaxel.

40 Por tanto, en un aspecto, la invención proporciona un producto sanitario para administrar un agente terapéutico a un tejido, y el producto tiene una capa de revestimiento aplicada en una superficie del producto, y la capa de revestimiento comprende los componentes i), ii) y iii), en donde

el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y

el componente ii) es un compuesto de fórmula (I):



45

en donde,

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₁₅ sustituido opcionalmente con uno o más grupos -OH;

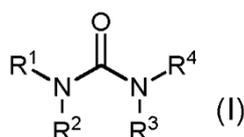
o R² y R³, junto con el resto -N(R¹)C(=O)N(R⁴)-, forman un anillo de 5-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos -OH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

el componente iii) es ácido succínico, ácido glutárico o cafeína, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende una mezcla de componentes i), ii) y iii), en donde

5 el componente i) es paclitaxel; y

el componente ii) es un compuesto de fórmula (I):



en donde,

10 R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₁₅ sustituido opcionalmente con uno o más -OH; o R² y R³, junto con el resto -N(R¹)C(=O)N(R⁴)-, forman un anillo de 5-7 miembros sustituido opcionalmente con -OH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

el componente iii) es ácido succínico, ácido glutárico o cafeína, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

Breve descripción de las figuras

15 La Figura 1 muestra la absorción normalizada en porcentaje de paclitaxel (*in vitro*) en tejido porcino para los injertos de stent revestidos de la invención en comparación con un comparador (Ejemplo 3).

La Figura 2 muestra la absorción normalizada en porcentaje de paclitaxel (*in vitro*) en tejido porcino para los balones revestidos de la invención en comparación con un comparador (Ejemplo 8).

20 La Figura 3 muestra la absorción de paclitaxel (*in vivo*) en tejido porcino tras 1 día para los balones revestidos de la invención en comparación con un balón que contiene paclitaxel disponible comercialmente como comparador (Ejemplo 10).

La Figura 4 muestra la absorción de paclitaxel (*in vivo*) en tejido porcino tras 29 días para los balones revestidos de la invención (Ejemplo 11).

25 La Figura 5 muestra el % medio de paclitaxel perdido cuando los balones de la invención y un comparador se sometieron a un ensayo de agitación (Método de Ensayo Q) (Ejemplo 12).

La Figura 6 es un dibujo esquemático de una capa de revestimiento según la invención aplicada en un producto sanitario.

La Figura 7 es un dibujo esquemático de una capa de revestimiento según la invención aplicada en un producto sanitario, y a dicho producto también se le proporciona una capa de revestimiento de heparina inmovilizada.

30 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevas composiciones sólidas que contienen paclitaxel que comprenden los componentes i), ii) y iii) como se definen en la presente memoria. Tales composiciones son especialmente útiles para revestir productos sanitarios.

Productos sanitarios y materiales

35 Los productos sanitarios de la presente invención son adecuados para una amplia diversidad de aplicaciones que incluyen, por ejemplo, una diversidad de aplicaciones de tratamiento médico en el cuerpo. Las aplicaciones ejemplares incluyen el uso como un balón de catéter para transferir un fármaco, o la colocación, o el "retoque" de stents implantados, injertos de stent o injertos vasculares, el uso como stents, injertos de stent, catéteres, una prótesis permanente o temporal, u otro tipo de implante médico, el tratamiento de un tejido objetivo en el cuerpo, y el tratamiento de cualquier cavidad corporal, espacio, o conducto(s) de órgano(s) hueco(s) tal(es) como vasos sanguíneos, el tracto urinario, el tracto intestinal, las cavidades nasales o sinusales, vainas nerviosas, regiones intervertebrales, cavidades óseas, el esófago, espacios intrauterinos, vías pancreáticas y biliares, recto, y los espacios corporales previamente intervenidos que tienen injertos vasculares implantados, stents, prótesis, u otro tipo de implantes médicos.

45 Los ejemplos adicionales de productos sanitarios de la presente invención incluyen productos de monitorización permanentes, válvulas cardíacas artificiales (valva, armazón, y/o manguito), electrodos de marcapasos o

desfibriladores, guías, cables cardiacos, suturas, filtros embólicos, circuitos de circulación extracorpórea, cánulas, tapones, productos de administración de fármacos, productos de parches tisulares, bombas de sangre, parches, osteoprótesis, tubos de infusión crónica, tubos arteriales, productos para infusiones subaracnoideas continuas, tubos de alimentación, derivaciones del SNC (p.ej., una derivación ventriculopleural, una derivación ventriculo-auricular (VA), o una derivación ventriculoperitoneal (VP)), derivaciones ventriculoperitoneales, derivaciones ventriculoauriculares, derivaciones portosistémicas y derivaciones para ascitis, productos para la filtración o eliminación de obstrucciones tales como émbolos y trombos de vasos sanguíneos, como un producto de dilatación para restablecer la permeabilidad en un conducto corporal ocluido, como producto de oclusión para suministrar selectivamente un medio para obstruir o rellenar un paso o espacio, y como mecanismo de centrado para instrumentos transluminales como catéteres. En una realización, los productos sanitarios de la presente invención se pueden usar para tratar la reestenosis de stents o para tratar localizaciones tisulares donde han fallado productos liberadores de fármacos previamente colocados. En otra realización, los productos sanitarios descritos en la presente memoria se pueden usar para establecer, conectar, o mantener localizaciones de acceso arteriovenosas, p.ej., las usadas durante la diálisis renal.

Los ejemplos adicionales de los productos sanitarios de la presente invención que pueden ser permanentes o temporales son los catéteres. Los ejemplos de catéteres incluyen, pero sin limitación, los catéteres venosos centrales, catéteres intravenosos periféricos, catéteres de hemodiálisis, los catéteres tales como los catéteres revestidos incluyen catéteres venosos implantables, catéteres venosos tunelizados, catéteres coronarios útiles para procedimientos de angiografía, angioplastia, o ecografía en el corazón o en las venas y arterias periféricas, catéteres de infusión en la arteria hepática, CVC (catéteres venosos centrales), catéteres intravenosos periféricos, catéteres venosos centrales insertados de manera periférica (tubos PIC), catéteres de la arteria pulmonar con balón en la punta y dirigidos por el flujo, catéteres de nutrición parenteral total, catéteres permanentes crónicos (p.ej., catéteres gastrointestinales permanentes crónicos y catéteres genitourinarios permanentes crónicos), catéteres de diálisis peritoneal, catéteres de CEC (circulación extracorpórea), catéteres urinarios y microcatéteres (p.ej. para aplicación intracraneal).

En una realización, el producto sanitario es una pieza expandible. En otra realización, el producto sanitario es un balón, un stent, un injerto de stent o un injerto.

Por tanto, en una realización, el producto sanitario es una pieza expandible que, según la presente invención, puede ser un balón, catéter expandible, stent, injerto de stent, una construcción auto-expandible, una construcción expandible con balón, una construcción auto-expandible y expandible con balón en combinación, un injerto o un producto de expansión mecánico con expansión radial, que se puede expandir, por ejemplo, por medio de la aplicación de una fuerza torsional o longitudinal. Las piezas expandibles también pueden incluir las que se expanden debido a una presión neumática o hidráulica, las que se expanden debido a fuerzas magnéticas, las que se expanden debido a la aplicación de energía (por ejemplo energía térmica, eléctrica, o ultrasónica (piezoeléctrica)). Las piezas expandibles se pueden colocar temporalmente en cualquier luz (p.ej. un vaso) expandiendo dicho producto y después retirarlas contrayendo dicho producto mediante una fuerza torsional o longitudinal.

En una realización, el producto sanitario es un stent tal como un stent bifurcado, un stent expandible con balón o un stent auto-expandible. Los stents se configuran en forma de trenzas, formas de alambre enrollado, formas cortadas con láser, materiales depositados, construcciones imprimidas en 3D, o combinaciones de los mismos, o toman otras formas estructurales, que incluyen aquellas con adaptabilidad longitudinal, que proporcionan soporte a una pared o región luminal. Los stents se construyen de materiales biocompatibles que incluyen metales, aleaciones de metales, tales como acero inoxidable y aleación de níquel-titanio (NiTi), polímeros, compuestos cerámicos, materiales biodegradables (tales como polímeros biodegradables, compuestos cerámicos, metales y aleaciones de metales), o combinaciones de los mismos. Los stents pueden ser de una forma sustancialmente unitaria, o comprender diferentes componentes, p.ej., anillos. Ya sean unitarios o estén constituidos de componentes, las estructuras de los stents se pueden unir entre sí mediante puntales, bisagras, conectores, o materiales que tapizan o cubren completamente o parcialmente el stent. En una realización, la estructura del stent se une con fluoropolímeros que forman "redes" como se describe en el documento US2009/0182413 (Gore Enterprise Holdings, Inc.).

En una realización, el producto sanitario es un stent tal como un stent bifurcado, un stent expandible con balón o un stent auto-expandible. En una realización, el producto sanitario es un stent formado por un metal, una aleación de metales, un polímero, un compuesto cerámico, un material biodegradable, o una combinación de los mismos.

En una realización, el producto sanitario es un injerto de stent. Los injertos de stent combinan al menos una pieza de stent con un componente de injerto. Los injertos se configuran en general en forma de piezas tubulares, con paredes cerradas o paredes con aberturas. Los materiales de los injertos incluyen materiales biocompatibles tales como fluoropolímeros, que incluyen politetrafluoroetileno (PTFE) y politetrafluoroetileno expandido (ePTFE). Otros materiales adecuados para los injertos incluyen polímeros tales como poli(tereftalato de etileno) y polietileno de peso molecular ultra-alto (UHMWPE). Los materiales de los injertos se pueden producir para que posean diferentes resistencias, densidades, dimensiones, porosidades y otras características funcionales, y pueden tomar la forma de películas, extrusiones, materiales electrohilados, revestimientos, depósitos, o artículos moldeados. Los injertos se pueden usar solos, o los materiales de los injertos pueden tapizar o cubrir completamente o parcialmente una estructura de stent. En una realización, el injerto de stent puede tomar las formas descritas en el documento US5.876.432 (Gore Enterprise Holdings, Inc.).

En una realización, el producto sanitario es un injerto de stent, en donde el injerto está formado por un polímero, de manera adecuada un polímero biocompatible. De manera adecuada, el injerto está formado por un fluoropolímero tal como politetrafluoroetileno expandido (ePTFE). En una realización, el producto sanitario es un injerto.

5 Los stents, los injertos de stent y los injertos se pueden recubrir con diversos materiales, tales como capas de polímeros e imprimadores. En una realización, la estructura del stent o injerto se modifica para incrementar la capacidad del producto de mantener o liberar un agente terapéutico aplicado al producto. Por ejemplo, se pueden formar agujeros u orificios ciegos en los puntales del stent, en los que se carga un agente terapéutico. Cuando se reviste sobre un stent, injerto de stent, o injerto, la composición de la invención liberará un agente terapéutico de una manera localizada, y por tanto un stent, injerto de stent o injerto revestido con una composición de la invención se denominan en la presente memoria stent liberador de fármaco (SLF).

10 En una realización, el producto sanitario es un balón médico. Los balones útiles en la invención se pueden formar usando cualquier manera convencional, tal como extrusión, moldeo por soplado y otras técnicas de moldeo. Los balones pueden ser adaptables o semi-adaptables o no adaptables, y pueden ser de diversas longitudes, diámetros, tamaños y formas. Los balones pueden ser los denominados balones "adaptables" o "con adaptación", "de longitud ajustable" u "orientables". En otras realizaciones, los productos sanitarios pueden comprender balones que están contruidos de películas enrolladas, son fibras enrolladas, son de longitud variable, están segmentados, y/o tienen perfiles de inflado controlados o variables. En otras realizaciones, los balones pueden estar recubiertos con un material o comprender más de una capa, o ser de una construcción compuesta. En una realización, la superficie o estructura del balón se modifica para incrementar la capacidad del balón de mantener o liberar un agente terapéutico aplicado en él. Por ejemplo, el balón se puede plegar de tal manera que mantenga un agente terapéutico en dichos pliegues. Cuando se reviste sobre un balón, la composición de la invención liberará un agente terapéutico de una manera localizada, y por tanto un balón revestido con una composición de la invención se denomina en la presente memoria balón liberador de fármaco (BLF).

25 Según la invención, el producto sanitario, en particular una superficie del producto sanitario, está compuesto de un polímero o material orgánico o inorgánico sintético o natural, que incluye, pero sin limitación, materiales tales como poliolefinas, poliésteres, poliuretanos, poliamidas, poliéter-amidas en bloque, poliimididas, policarbonatos, poli(sulfuros de fenileno), poli(óxidos de fenileno), poliéteres, siliconas, policarbonatos, poli(metacrilato de hidroxietilo), polivinil pirrolidona, poli(alcohol vinílico), caucho, caucho de silicona, polihidroxiácidos, polialilamina, poli(alcohol alílico), poli(acrilamida), y poli(ácido acrílico), polímeros estirénicos, politetrafluoroetileno y copolímeros de los mismos, 30 politetrafluoroetileno expandido y copolímeros de los mismos, derivados de los mismos y mezclas de los mismos. Algunas de estas clases están disponibles como polímeros termoendurecidos y termoplásticos. Tal como se usa en la presente memoria, el término "copolímero" se usará para referirse a cualquier polímero formado a partir de dos o más monómeros, p.ej. 2, 3, 4, 5, etc. También son útiles los compuestos biorreabsorbibles, tales como poli(D,L-lactida) y poliglicolidas, y los copolímeros de los mismos. También son útiles los materiales de redes no tejidas bioabsorbibles que comprenden un copolímero tri-bloque tal como un copolímero tri-bloque de poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno) (PGA:TMC) (como se describe en el documento US 7.659.219; Biran et al.). Las poliamidas útiles incluyen, pero sin limitación, nailon 12, nailon 11, nailon 9, nailon 6/9 y nailon 6/6. Los ejemplos de algunos copolímeros de tales materiales incluyen las poliéter-amidas en bloque, disponibles de Elf Atochem North America en Filadelfia, Pa. con el nombre comercial PEBAX®. Otro copolímero adecuado es un poliéter-éster-amida. Los copolímeros de poliéster adecuados incluyen, por ejemplo, poli(tereftalato de etileno) y poli(tereftalato de butileno), poli(éster-éteres) y copolímeros de poliéster-elastómero tales como los disponibles de DuPont en Wilmington, Del. con el nombre comercial HYTREL®. En la presente memoria se pueden emplear elastómeros de copolímeros en bloque, tales como copolímeros que tienen bloques finales de estireno, y bloques medios formados de butadieno, isopreno, 45 etileno/butileno, etileno/propeno, etc. Otros copolímeros en bloque estirénicos incluyen copolímeros en bloque de acrilonitrilo-estireno y acrilonitrilo-butadieno-estireno. Además, en la presente memoria también se pueden emplear copolímeros en bloque en donde los elastómeros termoplásticos de copolímeros en bloque particulares en los que el copolímero en bloque está constituido por segmentos duros de un poliéster o poliamida y segmentos blandos de poliéter. Otros materiales útiles son poliestirenos, poli(metacrilatos de metilo), poli(acrilonitrilos), poli(acetatos de vinilo), poli(alcoholes vinílicos), polímeros que contienen cloro tales como poli(cloruro de vinilo), polioximetilenos, policarbonatos, poliamidas, poliimididas, poliuretanos, compuestos fenólicos, resinas amino-epoxi, poliésteres, siliconas, plásticos basados en celulosa, y plásticos similares al caucho. Las combinaciones de estos materiales se pueden emplear con y sin reticulación. Los materiales poliméricos se pueden mezclar opcionalmente con rellenos y/o colorantes, tales como un relleno de oro, bario, o tantalio para hacer que el material polimérico sea radiopaco. Los materiales poliméricos se pueden modificar opcionalmente en su superficie conservando sus propiedades generales mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, tales como grabado con ácidos o bases, hidrólisis, aminólisis, modificación con plasma, injerto con plasma, modificación con descarga en corona, depósito de vapor químico, implantación de iones, bombardeo de iones, ozonación, fotomodificación, modificación con haz de electrones, modificación con haz gamma, y similares.

En una realización, una superficie del producto sanitario está compuesta de nailon.

60 En una realización, el producto sanitario, en particular una superficie del producto sanitario, es biocompatible y comprende o consiste en una poliéter-amida en bloque, tal como PEBAX®.

El producto sanitario, en particular una superficie del producto sanitario, puede estar compuesto de uno o más polímeros fluorados tales como fluoropolímeros, p.ej. politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), politetrafluoroetileno (PTFE), etileno-propileno fluorado (FEP), copolímeros de perfluorocarbono, p.ej. copolímeros de tetrafluoroetileno y perfluoroalquilvinil éter (TFE/PAVE), copolímeros de tetrafluoroetileno (TFE) y perfluorometil vinil éter (PMVE), copolímeros de TFE con monómeros funcionales que comprenden grupos funcionales de acetato, alcohol, amina, amida, sulfonato y similares como se describe en la pat. de EE.UU. n° 8.658.707 (W. L. Gore & Associates), así como combinaciones de los mismos. También se contemplan las combinaciones de lo anterior con y sin reticulación entre las cadenas de polímeros, polietileno expandido, poli(cloruro de vinilo), poliuretano, silicona, polietileno, polipropileno, poliuretano, poli(ácido glicólico), poliésteres, poliamidas, elastómeros y sus mezclas, combinaciones y copolímeros o derivados de los mismos. ePTFE tiene una microestructura porosa que es especialmente compatible con el revestimiento de la invención. De manera adecuada, una superficie del producto sanitario está compuesta de ePTFE.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "poroso" se refiere a un material que tiene aberturas, por ejemplo espacios (o poros) entre los nodos y las fibrillas de ePTFE. Normalmente, como en el caso de ePTFE, los poros de un material poroso contienen aire cuando el material no está "humedecido". La porosidad de un producto compuesto de ePTFE se puede analizar mediante el uso de diversos métodos y parámetros, como se describe en el documento US2013/0231733 (W.L. Gore & Associates, Inc.).

El producto sanitario, en particular una superficie del producto sanitario, también puede estar compuesto de uno o más metales, que incluyen, pero sin limitación, metales biocompatibles, titanio, acero inoxidable, acero inoxidable de alto nitrógeno, oro, plata, rodio, zinc, platino, rubidio, cobre y magnesio, y combinaciones de los mismos. Las aleaciones adecuadas incluyen aleaciones de cobalto que incluyen aleaciones de cobalto-cromo tales como L-605, MP35N, Elgiloy, aleaciones de titanio que incluyen las aleaciones de níquel-titanio (tales como Nitinol), tantalio, y aleaciones de niobio, tales como Nb-1% Zr, y otras. En una realización, el producto sanitario es un stent, y está compuesto de un metal biocompatible seleccionado de acero inoxidable, tantalio, aleaciones de titanio y aleaciones de cobalto. El producto sanitario, en particular una superficie del producto sanitario, también puede estar compuesto por un sustrato cerámico que incluye, pero sin limitación, óxidos de silicona, óxidos de aluminio, alúmina, sílice, hidroxiapatitas, vidrios, óxidos de calcio, polisilanoles, y óxido de fósforo.

En una realización, el producto sanitario está cubierto con un material poroso sobre el que se aplica una capa de revestimiento de la presente invención. En una realización, al menos una porción de la superficie del producto que se reviste es porosa. En una realización, el material de la cubierta del producto sanitario es un fluoropolímero tal como politetrafluoroetileno (PTFE) o un PTFE expandido (ePTFE). La estructura del PTFE expandido caracterizada por nodos interconectados mediante fibrillas se enseña en las pat. de EE.UU. n°s 3.953.566 y 4.187.390 (W. L. Gore & Associates). En una realización, la cubierta del producto sanitario de fluoropolímero comprende ePTFE que tiene una estructura material con fibrillas o fibrillas y nodos. En otra realización, las fibrillas o las fibrillas y los nodos cambian de tamaño, dimensión, u orientación a medida que cambia una dimensión de la cubierta del miembro expandible. En una realización, el producto sanitario es un balón, sobre el que al menos en parte hay dispuesta una cubierta, y la cubierta está hecha al menos en parte de ePTFE, y sobre al menos en una porción de la cubierta del balón de ePTFE hay dispuesto un revestimiento de la presente invención.

En una realización, el producto sanitario comprende una cubierta dispuesta alrededor de al menos una porción de una capa de revestimiento de la invención. Tal cubierta también se puede describir como una funda. En una realización, la cubierta se puede retirar de la capa de revestimiento. En una realización, la cubierta está dispuesta sobre una capa de revestimiento de la invención aplicada a una pieza expandible. La cubierta puede comprender cualquier material biocompatible, que incluye cualquiera que posea porosidad o permeabilidad. En una realización, la porosidad o permeabilidad varía a medida que la dimensión del material se deforma o se altera de otra manera.

Los materiales que pueden exhibir porosidades o permeabilidades que cambian con los cambios en la dimensión de la cubierta incluyen, pero sin limitación, estructuras fibriladas, tales como fluoropolímeros expandidos (por ejemplo, politetrafluoroetileno expandido (ePTFE)) o polietileno expandido (como se describe en la pat. de EE.UU. n° 6.743.388 (Sridharan et al.)); estructuras fibrosas (tales como telas tejidas o trenzadas); tapetes no tejidos de fibras, microfibras, o nanofibras; materiales hechos a partir de procesos tales como electrohilado o hilado rápido; materiales poliméricos que consisten en materiales procesables fundidos o en disolución tales como fluoropolímeros, poliamidas, poliuretanos, poliolefinas, poliésteres, poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), y carbonato de trimetileno (TMC), y similares; películas con aberturas creadas durante el procesamiento (tales como orificios perforados con láser o mecánicamente); espumas de célula abierta; membranas microporosas hechas de materiales tales como fluoropolímeros, poliamidas, poliuretanos, poliolefinas, poliésteres, PGA, PLA, TMC, y similares; materiales porosos de poliglicolida-co-carbonato de trimetileno (PGA:TMC) (como se describe en la pat. de EE.UU. n° 8.048.503 (Gore Enterprise Holdings, Inc.)); o combinaciones de los anteriores. El procesamiento de los materiales anteriores se puede usar para modular, incrementar o controlar la porosidad o la permeabilidad entre un primer estado cerrado y un segundo estado más poroso o permeable. Tal procesamiento puede ayudar a cerrar la estructura del material (y por tanto reducir la porosidad o la permeabilidad) en un primer estado, ayudar a abrir la estructura del material en un segundo estado, o una combinación de ambos. Tal procesamiento que puede ayudar a cerrar la estructura del material puede incluir, pero sin limitación: calandrado, revestimiento (de manera discontinua o continua), compactación, densificación, coalescencia, aplicación de ciclos térmicos, o retracción, y similares. Tal procesamiento que puede ayudar a abrir la estructura del material puede incluir, pero sin limitación: expansión, perforación, formación de

hendiduras, revestimiento y/o densificación mediante estampado, y similares. En otra realización, dichos materiales comprenden poros entre las fibrillas o entre los nodos interconectados por las fibrillas, tal como en ePTFE.

5 Uno experto en la técnica apreciará los diversos métodos que caracterizan el cambio en la porosidad o la permeabilidad mediante el uso de ensayos en un primer estado en comparación con los ensayos realizados en un segundo estado. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, las caracterizaciones del flujo de aire o líquido a través de la estructura del material a un diferencial de presión concreto, la caracterización que determina el diferencial de presión al que diferentes fluidos penetran en la estructura del material, tal como la Presión de Entrada de Agua o el Punto de Burbuja, y la caracterización visual tal como se mide a partir de una imagen (p.ej., de un microscopio electrónico de barrido o microscopio óptico).

10 En una realización, el material de la cubierta es un fluoropolímero tal como politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), politetrafluoroetileno (PTFE), etileno-propileno fluorado (FEP), copolímeros de perfluorocarbono, p.ej. copolímeros de tetrafluoroetileno/perfluoroalquilvinil éter (TFE/PAVE), copolímeros de tetrafluoroetileno (TFE) y perfluorometil vinil éter (PMVE), o copolímeros de TFE con monómeros funcionales que comprenden grupos funcionales de acetato, alcohol, amina, amida, sulfonato, y similares como se describe en la pat. de EE.UU. nº 8.658.707 (W. L. Gore & Associates),
15 así como las combinaciones de los mismos. En otra realización, la cubierta de fluoropolímero posee una estructura material que cambia a medida que cambia una dimensión de la cubierta. En una realización, la cubierta de fluoropolímero comprende ePTFE que tiene una estructura material con fibrillas o fibrillas y nodos. En otra realización, las fibrillas o fibrillas y nodos cambian de tamaño, dimensión, u orientación a medida que cambia una dimensión de la cubierta. En una realización, el producto sanitario es un balón, sobre el que al menos en parte hay dispuesta una
20 cubierta, y la cubierta está hecha al menos en parte de ePTFE, y la estructura del material de ePTFE cambia tras la expansión del balón.

En otra realización, el producto sanitario es un balón, sobre el que al menos en parte hay dispuesta una capa de revestimiento de la invención, que a su vez está cubierta al menos en parte con una cubierta tal como una funda, y la cubierta está hecha al menos en parte de ePTFE, y la estructura material del ePTFE cambia tras la expansión del
25 balón. En una realización, la porosidad o la permeabilidad de la cubierta es lo suficientemente baja para impedir el movimiento sustancial del material de la capa de revestimiento a través de la cubierta. En otra realización, la porosidad o la permeabilidad de la cubierta se incrementa tras la expansión del balón, y permite que al menos cierta cantidad del material de la capa de revestimiento se transfiera desde la superficie del balón. En una realización, el material transferido es una composición sólida de paclitaxel-excipiente de la invención. Una vez que la composición sólida de paclitaxel-excipiente pasa a través de la cubierta externa, se administra a una localización de tratamiento.
30

En una realización, la cubierta es básicamente hidrófoba y se trata para hacerla hidrófila mediante el uso, por ejemplo, de los métodos descritos en el documento US2013/0253426 (W. L. Gore & Associates). En otra realización, la cubierta comprende una película o tubo de película de ePTFE.

35 En otra realización de la invención, la(s) superficie(s) o la configuración exterior del material de la cubierta se pueden modificar con texturas, protrusiones, alambres, cuchillas, púas, muescas, depresiones, ranuras, revestimientos, partículas, y similares. En otra realización de la invención, la(s) superficie(s) o la configuración exterior del material de la cubierta se pueden modificar con agujas, cánulas, y similares. Estas modificaciones pueden servir para diversos fines, tales como para modificar los tejidos en los que se administrarán (o se han administrado) los agentes terapéuticos, controlar la colocación del sistema de la invención, y dirigir la transferencia de fluidos. Tales texturas
40 pueden ayudar en la transferencia incrementada de un agente terapéutico sobre, más profundamente y/o en tejidos más profundos. Tales texturas pueden estar compuestas del material de la cubierta, o pueden estar compuestas de un material añadido.

En otra realización de la invención, se puede(n) variar la(s) posición(es) de la microestructura permeable. Por ejemplo, se puede construir una cubierta de forma que solamente una porción de su microestructura sea permeable de manera
45 variable. Tal configuración puede ser deseable donde no se desee que se dé la transferencia de fluidos, por ejemplo, en uno o ambos extremos del producto sanitario expandible de la invención. Esto puede ser deseable donde se usen múltiples productos liberadores de fármacos en una anatomía específica, y sea indeseable solapar localizaciones de tratamiento, es decir, administrar demasiado fármaco en una localización particular.

50 En otra realización, la cubierta puede contener o estar marcada con marcadores radiopacos, o estar construida para que sea totalmente radiopaca. Tales indicadores radiopacos los usan los médicos para seguir y colocar correctamente un producto sanitario expandible de la invención.

La composición sólida de la invención que comprende los componentes i), ii) y iii), se puede aplicar en toda la superficie del producto sanitario, o solamente en una porción de la superficie del producto sanitario. Ciertos productos pueden tener una superficie externa y una superficie interna, y se puede revestir cualquiera de ellas o ambas. Por ejemplo, los sustratos tubulares que incluyen, pero sin limitación, los vasos sanguíneos artificiales, injertos vasculares, stents, e injertos de stent, tienen una superficie interna, o luz, que se puede revestir independientemente de la superficie
55 externa. Un producto que comprende una superficie interna y una externa puede requerir que se revista solamente la superficie externa. A la inversa, solamente la superficie interna puede requerir un revestimiento de la invención. En una realización, se puede variar la cantidad o el grosor del revestimiento sobre la superficie del producto sanitario. La

capa de revestimiento puede ser continua sobre una superficie completa del producto, o ser discontinua y cubrir solamente una porción o porciones distintas del producto. La capa de revestimiento también puede estar "esculpida" o modificada para crear una topografía superficial deseada o modificada con texturas, como se describió anteriormente.

- 5 En una realización, se reviste hasta un 99%, por ejemplo hasta un 95%, 90%, 75%, 50% o 25% del área superficial del producto sanitario con el revestimiento de la invención. En una realización, se reviste tanto la superficie externa como la interna del producto sanitario. En otra realización, solamente se reviste la superficie externa del producto sanitario.

Composición y capa de revestimiento

- 10 Las composiciones sólidas que contienen paclitaxel de la invención que comprenden los componentes i), ii) y iii) son útiles en el revestimiento de productos sanitarios. En el contexto del uso como revestimiento en una capa sobre un producto sanitario, las composiciones sólidas que contienen paclitaxel, por lo tanto, se denominan en la presente memoria "revestimientos de la invención" o "las capas de revestimiento de la invención". Los revestimientos de la invención son sólidos. Para evitar confusiones, las afirmaciones hechas a continuación con respecto al revestimiento de la invención también serán aplicables (si es adecuado) a la composición de la invención, a menos que se indique de otra manera.

Se ilustra una realización no limitante de la invención en la Figura 6.

- 20 La composición sólida que contiene paclitaxel y la capa de revestimiento comprenden un agente terapéutico que es paclitaxel (componente i)); urea o un derivado de la misma (componente ii)); y ácido succínico, ácido glutárico o cafeína (componente iii)).

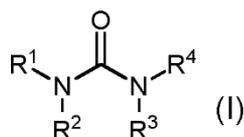
Componente i)

- 25 El paclitaxel se comercializa en formulaciones para el tratamiento de diversos cánceres, y para la prevención y el tratamiento de la reestenosis. Se sabe que el paclitaxel existe en varias formas físicas diferentes, que incluyen las formas amorfas y cristalinas, en donde las formas cristalinas se pueden diferenciar adicionalmente en varios polimorfos diferentes. Además, el paclitaxel cristalino puede existir en forma de un anhidrato o en una forma hidratada. La referencia a paclitaxel también pretende incluir los derivados enriquecidos isotópicamente de paclitaxel (por ejemplo, paclitaxel en donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con deuterio (^2H), o uno o más átomos de carbono son carbono-13 (^{13}C)), y las sales farmacéuticamente aceptables de paclitaxel. El punto de fusión aceptado del paclitaxel cristalino es alrededor de 220 °C, dependiendo de las condiciones de calentamiento y de la forma polimorfa (Liggins et al. "Solid-state characterization of paclitaxel", J. Pharm. Sci. 1997, vol. 86, páginas 1458-1463). Se sabe que la forma particular de paclitaxel puede afectar a las propiedades físicas del fármaco cuando está en forma sólida. En particular, la adherencia de paclitaxel a una superficie se puede ver influida por su forma física, de la misma manera que su velocidad de disolución desde una superficie al entorno. Por tanto, en un principio la formulación de paclitaxel para la administración sólida puede ser un desafío, y no se puede predecir fácilmente el efecto de la formulación de paclitaxel en forma sólida con un excipiente.

- 35 Como se mencionó anteriormente, el paclitaxel puede tener una cantidad opcional de disolvente coordinado, p.ej. puede estar presente en la composición en forma de un solvato, tal como un hidrato. Un hidrato de paclitaxel puede tener 2, 3 o 4 moléculas de agua, o en los casos donde se forman dímeros de paclitaxel, puede tener un número no entero de moléculas de agua asociadas con cada molécula de paclitaxel. En una realización, el paclitaxel es paclitaxel anhidro. En otra realización, el paclitaxel está en forma de un hidrato de paclitaxel, tal como dihidrato de paclitaxel (es decir, 2 moléculas de agua). Se puede formar dihidrato de paclitaxel *in situ* mediante cristalización de paclitaxel a partir de una disolución en acetona/agua cuando el revestimiento se aplica al producto sanitario en forma de una disolución. En una realización alternativa, hay presentes formas tanto anhidras como hidratadas de paclitaxel.

Componente ii)

- 45 La composición y el revestimiento de la invención también comprenden un compuesto de fórmula (I):

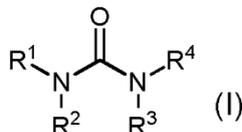


en donde,

- 50 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H o alquilo C_{1-15} sustituido opcionalmente con uno o más (p.ej. uno) grupos -OH, tal como alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-8} o alquilo C_{1-4} , cada uno sustituido opcionalmente con uno o más (p.ej. uno) grupos -OH;

o R² y R³, junto con el resto -N(R¹)C(=O)N(R⁴)-, forman un anillo de 5-7 miembros sustituido opcionalmente con -OH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el componente ii) es de fórmula (I):



5 en donde,

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₁₅, tal como alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₄;

o R² y R³, junto con el resto -N(R¹)C(=O)N(R⁴)-, forman un anillo de 5-7 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, R² y R³ pueden estar unidos y representar (CH₂)₂ o (CH₂)₃.

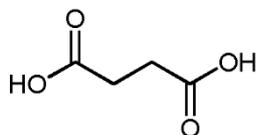
10 En una realización, el componente ii) es de fórmula (I), y no está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, R¹ y R² son H. En una realización adicional, R³ y R⁴ no son H. En una realización adicional, R¹, R² y R³ son H.

En una realización, el componente ii) es metilurea, etilurea, propilurea, butilurea, pentilurea, u octilurea. En una realización, el componente ii) es (2-hidroxi)etilurea. De manera adecuada, el componente ii) es etilurea. En otra realización, el componente ii) es urea.

15 *Componente iii)*

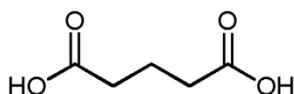
La composición y el revestimiento de la invención también comprenden un único excipiente seleccionado de ácido succínico, ácido glutárico y cafeína, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

El ácido succínico tiene la siguiente estructura:



20 En una realización, el componente iii) es ácido succínico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De manera adecuada, el componente iii) es ácido succínico (es decir, no está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable).

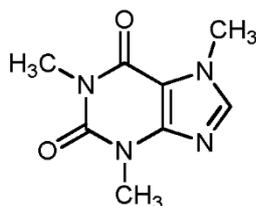
El ácido glutárico tiene la siguiente estructura:



25 En una realización, el componente iii) es ácido glutárico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De manera adecuada, el componente iii) es ácido glutárico (es decir, no está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable).

Las sales farmacéuticamente aceptables ejemplares de ácido succínico y ácido glutárico incluyen las sales formadas con metales del Grupo 1 y Grupo 2 - tales como sodio, potasio, magnesio y calcio, así como las sales inorgánicas tales como sales de amonio.

La cafeína tiene la siguiente estructura:



30 En una realización, el componente iii) es cafeína o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. De manera adecuada, el componente iii) es cafeína (es decir, no está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable).

Las sales farmacéuticamente aceptables ejemplares de cafeína incluyen las sales de adición de ácido formadas con

ácidos inorgánicos y orgánicos - tales como HCl, HBr, ácido acético, ácido metano sulfónico y ácido benceno sulfónico.

En una realización, la composición y la capa de revestimiento no contienen ningún componente polimérico. La expresión "no polimérico" será evidente para una persona experta en la técnica, con el significado de una sustancia que no contiene múltiples unidades monoméricas repetitivas. En general, un polímero consistirá en al menos 5 unidades monoméricas repetitivas, por ejemplo al menos 6, al menos 7, al menos 8 o al menos 9 unidades monoméricas repetitivas. Las referencias a los polímeros pretenden incluir los copolímeros. Los ejemplos de sustancias poliméricas incluyen proteínas, poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), polivinilpirrolidona (PVP), polietilén glicol (PEG), poloxámeros y goma laca.

En una realización, la composición y la capa de revestimiento están exentas de plastificantes, es decir, no contienen un plastificante. Los plastificantes se definen en la presente memoria como compuestos que incrementan la plasticidad o fluidez de un material, normalmente un polímero. Los plastificantes pueden estar en forma monomérica, oligomérica o polimérica. Los ejemplos de plastificantes incluyen ácido acético, ácido fórmico, 1-butanol, 2-butanol, etanol, 2-metil-1-butanol, 2-metil-1-propanol, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de etilo, formiato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, acetato de propilo, anisol, terc-butilmetil éter, éter etílico, cumeno, heptano, pentano, acetona, metiletil cetona, metilisobutil cetona, sulfóxido de dimetilo, glicerina, polietilén glicoles, polietilén glicol monometil éter, sorbitol, sorbitán, ésteres de citrato que incluyen acetil citrato de tributilo, acetil citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo y similares, aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, triacetina, aceite de coco fraccionado, y monoglicéridos acetilados.

El paclitaxel, cuando se formula en la composición y la capa de revestimiento, debería ser capaz de soportar un proceso de esterilización básicamente intacto. Por tanto, en una realización, el componente i), cuando se formula en la capa de revestimiento, es estable en la esterilización, en particular la esterilización con óxido de etileno. Se define que el paclitaxel de la composición y la capa de revestimiento está básicamente intacto tras la esterilización, o se considera que es estable en la esterilización, si no exhibe más de un 20% de degradación tras la esterilización sin envejecimiento, por ejemplo no más del 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% de degradación. Se considera que el paclitaxel está degradado si está alterado químicamente tras la esterilización. A la inversa, se define que el paclitaxel de la composición y la capa de revestimiento está básicamente intacto tras la esterilización, o se considera que es estable en la esterilización, si la composición y el revestimiento conservan al menos un 80% p/p del contenido químico de paclitaxel tras la esterilización, por ejemplo al menos un 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% p/p o sustancialmente todo el contenido químico de paclitaxel tras la esterilización.

Se puede determinar la cantidad de paclitaxel intacto en la composición y el revestimiento tras la esterilización mediante el uso de técnicas de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), tales como cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento (UPLC), por ejemplo mediante el uso del método de UPLC descrito en la sección de Métodos de Análisis.

Los procesos de esterilización adecuados incluyen, pero sin limitación, la esterilización mediante el uso de óxido de etileno, peróxido de hidrógeno en fase vapor, peróxido de hidrógeno en fase plasma, calor seco, esterilización con vapor en autoclave, esterilización con dióxido de cloro, esterilización con rayos gamma o esterilización con haz de electrones. En una realización, el paclitaxel está básicamente intacto tras la esterilización con óxido de etileno, esterilización con peróxido de hidrógeno en fase vapor, esterilización con peróxido de hidrógeno en fase plasma o esterilización con haz de electrones. En una realización, el paclitaxel es estable en la esterilización con óxido de etileno, esterilización con peróxido de hidrógeno en fase vapor, esterilización con peróxido de hidrógeno en fase plasma o esterilización con haz de electrones (o, de hecho, múltiples métodos de esterilización). La esterilización mediante el uso de óxido de etileno es la técnica de esterilización más habitualmente utilizada, demostrada y fácilmente disponible para los productos sanitarios implantables tales como stents, injertos de stent, balones y catéteres de balón. Por tanto, en una realización, el paclitaxel está básicamente intacto tras la esterilización mediante el uso de óxido de etileno. En otra realización, el paclitaxel es estable en la esterilización con óxido de etileno.

Se proporcionan los métodos de análisis específicos "Método de Ensayo E", "Método de Ensayo F", "Método de Ensayo G", y "Método de Ensayo H" en la sección de Métodos de Ensayo para estudiar la estabilidad en la esterilización mediante el uso de óxido de etileno, haz de electrones, peróxido de hidrógeno en fase vapor, y peróxido de hidrógeno en fase plasma, respectivamente.

Como se describe en el Ejemplo 13, se esterilizaron balones revestidos de la invención mediante el uso de óxido de etileno (Método de Ensayo E) y después se analizó la presencia de productos de degradación de paclitaxel conocidos mediante el uso de UPLC. Se descubrió que todos los balones revestidos ensayados contuvieron menos del 1% de productos de degradación, lo que indicó que el paclitaxel del revestimiento fue estable en la esterilización mediante óxido de etileno.

Por tanto, en un aspecto de la invención, se proporciona un producto sanitario revestido como se describe en la presente memoria que se ha esterilizado, p.ej. con óxido de etileno. En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición como se describe en la presente memoria que se ha esterilizado, p.ej. con óxido de etileno.

En una realización, al menos un 80%, tal como al menos un 85%, 90% o 95% en peso de paclitaxel (componente i)

se conserva tras la esterilización mediante el uso del Método de Ensayo E.

La composición y la capa de revestimiento no contienen de manera adecuada tensioactivos convencionales. Los tensioactivos convencionales se definen en la presente memoria como compuestos que son anfifílicos y contienen grupos hidrófobos e hidrófilos, e incluyen tensioactivos iónicos, no iónicos, dipolares, alifáticos y aromáticos. Los tensioactivos pueden estar en forma monomérica, oligomérica o polimérica. Los ejemplos de tensioactivos incluyen, pero sin limitación, polisorbato (Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60), ésteres grasos de PEG, ésteres grasos de PEG mega-3, ésteres de PEG (tales como Triton X-100/Octoxynol-9) y alcoholes (tales como tiloxapol), ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitán, PEG, ésteres grasos de glicerilo, ésteres grasos de PEG sorbitán, ésteres de carbohidratos y PEG, poloxámeros (que pueden comercializarse con los nombres comerciales Synperonics®, Pluronic® y Kolliphor®), palmitato de ascorbilo y p-isononilfenoxipoliglicidol (Olin 10-G® o Surfactant 10-G®).

En una realización, la composición y el revestimiento de la invención están exentos de ciclodextrina.

En una realización, la composición y el revestimiento de la invención están exentos de componentes inorgánicos (p.ej. sales que tienen cationes inorgánicos y aniones inorgánicos). De manera adecuada, el revestimiento de la invención es bioabsorbible o es bioestable.

En una realización, la composición y la capa de revestimiento consisten en los componentes i), ii) y iii). En esta realización, la composición y la capa de revestimiento no comprenden componentes distintos de paclitaxel, urea o un derivado de la misma, y uno de ácido succínico, ácido glutárico y cafeína.

Se pueden variar las cantidades relativas de los componentes i), ii) y iii) para proporcionar un revestimiento con las propiedades deseadas. Tal variación se halla en la capacitación habitual de una persona experta que prepara un revestimiento para un producto sanitario. En una realización, la proporción de componente i) en la composición y la capa de revestimiento es de un 10-95% en peso, tal como un 40-90%, 50-90%, 60-90%, 70-90% o 75-85% en peso respecto del peso total de los componentes sólidos añadidos. En una realización, la proporción de componente ii) en la composición y la capa de revestimiento es de un 1-95% en peso, tal como un 5-80%, 5-50%, 5-30%, 5-20% o 5-15% en peso respecto del peso total de los componentes sólidos añadidos. En una realización, la proporción de componente iii) en la composición y la capa de revestimiento es de un 1-95% en peso, tal como un 5-80%, 5-50%, 5-30%, 5-20% o 5-15% en peso respecto del peso total de los componentes sólidos añadidos.

De manera adecuada, la capa de revestimiento comprende una mezcla de componentes i), ii) y iii), es decir, los componentes i), ii) y iii) están presentes en una única capa de revestimiento. Como se discutirá más adelante, tal capa de revestimiento se obtiene de manera adecuada mediante la evaporación de una disolución de los componentes i), ii) y iii) en un disolvente aplicada en una superficie del producto sanitario.

No es necesario aplicar directamente la capa de revestimiento de la invención en una superficie del producto sanitario. Las realizaciones de los productos sanitarios revestidos con una composición de la invención también pueden incluir revestimientos adicionales por debajo o por encima de la composición de la invención. Tales revestimientos adicionales son independientes y diferentes de la capa de revestimiento de la invención. Tales revestimientos adicionales se pueden usar para incrementar la adherencia entre las superficies del producto y la composición de la invención, o se pueden usar para limitar o controlar la elución de los agentes terapéuticos de la composición. Estos revestimientos adicionales pueden incluir otros agentes terapéuticos (tales como los enumerados más adelante), solos o en combinación con diversos excipientes o vehículos. En una realización, se puede variar la cantidad o el grosor del revestimiento adicional sobre la superficie del producto sanitario. La capa de revestimiento adicional puede ser continua sobre una superficie completa del producto, o ser discontinua y cubrir solamente una porción o porciones distintas del producto. La capa de revestimiento adicional también puede estar "esculpida" o modificada para crear una topografía o textura superficial deseada.

En una realización, se interpone una capa adherente entre la capa de revestimiento de la invención y el material de la superficie del producto. La capa adherente, que es una capa independiente y diferente por debajo de la capa de revestimiento que contiene paclitaxel (la capa de revestimiento que comprende los componentes i), ii) y iii)) mejora la adherencia de la capa de revestimiento de fármaco a la superficie del producto sanitario, y además mantiene la integridad del revestimiento, en particular durante el tránsito hasta el tejido a tratar. En una realización, la capa adherente comprende un polímero, que de manera adecuada es biocompatible y evita la irritación del tejido corporal. Los ejemplos de tales polímeros incluyen, pero sin limitación, 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), fluoropolímeros, p.ej. politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), politetrafluoroetileno (PTFE), etileno-propileno fluorado (FEP), copolímeros de perfluorocarbono, p.ej. copolímeros de tetrafluoroetileno/perfluoroalquilvinil éter (TFE/PAVE), copolímeros de tetrafluoroetileno (TFE) y perfluorometil vinil éter (PMVE), copolímeros de TFE con monómeros funcionales que comprenden grupos funcionales de acetato, alcohol, amina, amida, sulfonato, y similares, como se describe en la pat. de EE.UU. nº 8.658.707 (W. L. Gore & Associates), así como combinaciones de los mismos, poliacrilonitrilo, polivinil cetonas, poliestireno, poli(acetato de vinilo), copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, Nailon 12 y sus copolímeros en bloque, policaprolactona, polioximetilenos, poliéteres, resinas epoxi, poliuretanos, triacetato de rayón, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, ésteres de

celulosa, carboximetil celulosa, quitinas, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico)-poli(óxido de etileno), polietilén glicol, polipropilén glicol, poli(alcohol vinílico), polímeros elastoméricos tales como siliconas (p.ej., polisiloxanos y polisiloxanos sustituidos), poliuretanos, elastómeros termoplásticos, copolímeros de acetato de etilén vinilo, elastómeros de poliolefinas, cauchos EPDM y mezclas de los mismos.

- 5 En otra realización, se interpone una capa de revestimiento adicional que comprende un agente terapéutico distinto de paclitaxel entre la capa de revestimiento de la invención y el material de la superficie del producto. Dicha capa de revestimiento es una capa independiente y diferente debajo de la capa de revestimiento que contiene paclitaxel (que comprende los componentes i), ii) y iii)), y puede proporcionar un beneficio terapéutico además del beneficio proporcionado por el paclitaxel, es decir, permite combinar terapias adicionales con el paclitaxel-aditivo orgánico. Por ejemplo, se puede aplicar un revestimiento de la invención en un producto sanitario ya revestido con un revestimiento de heparina inmovilizada biológicamente activa, mientras se mantiene la actividad de ambos revestimientos (es decir, el efecto antiproliferativo de la composición de paclitaxel-aditivo orgánico y la actividad de unión a antitrombina III (ATIII) de la heparina, tal como se mide mediante los métodos analíticos conocidos. Se ilustra una realización no limitante de este aspecto de la invención en la Figura 7. Por tanto, los productos sanitarios revestidos de la invención con un sub-revestimiento unido de heparina parecen tener el beneficio añadido de producir una reducción de la trombosis tras la implantación.

Se presentan diversos métodos para preparar un revestimiento de heparina inmovilizada sobre un producto sanitario en el Ejemplo 14. Los métodos adecuados para estudiar la bioactividad de heparina de un producto sanitario incluyen los descritos en los Métodos de Ensayo L y M.

- 20 El Ejemplo 1 describe dicha realización, en el que injertos de stent pre-revestidos con una capa de heparina inmovilizada se revistieron adicionalmente con una composición que contenía paclitaxel de la invención (componentes i), ii) y iii)). Como se muestra en el Ejemplo 15, cuando el revestimiento que contiene paclitaxel se retiró de la superficie del injerto de stent, la superficie de heparina inmovilizada subyacente conservó un nivel terapéuticamente relevante de bioactividad de heparina.

- 25 Por tanto, en una realización, la capa de revestimiento adicional comprende un agente terapéutico distinto de paclitaxel. De manera alternativa, dicha capa de revestimiento adicional que comprende un agente terapéutico distinto de paclitaxel recubrirá una porción o toda la capa de revestimiento de la invención. Como se describió anteriormente, dicha capa de revestimiento es una capa independiente y diferente que recubre la capa de revestimiento con paclitaxel-aditivo(s) orgánico(s).

- 30 En una realización, la capa de revestimiento adicional comprende un agente terapéutico seleccionado de cilostazol, everolimus, dicumarol, zotarolimus, carvedilol, agentes anti-trombóticos tales como heparina, derivados de heparina, uroquinasa, y dextrofenilalanina prolina arginina clorometilcetona; agentes antiinflamatorios tales como dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina, sirolimus y everolimus (y los análogos relacionados), agentes anti-neoplásicos/anti-proliferativos/anti-mitóticos tales como los fármacos principales de unión al dominio de taxano, tales como paclitaxel y análogos del mismo, epotilona, discodermólido, docetaxel, partículas de paclitaxel unido a proteínas tales como ABRAXANE(R) (ABRAXANE es una marca comercial registrada de ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC), paclitaxel complejo con una ciclodextrina adecuada (o molécula similar a ciclodextrina), rapamicina y análogos de la misma, rapamicina (o análogos de rapamicina) complejados con una ciclodextrina adecuada (o molécula similar a ciclodextrina), 17 β -estradiol, 17 β -estradiol complejo con una ciclodextrina adecuada, dicumarol, dicumarol complejo con una ciclodextrina adecuada, β -lapachona y análogos de la misma, 5- fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, cladribina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina, angiopeptina, anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la proliferación de células musculares lisas, e inhibidores de timidina quinasa; agentes líticos; agentes anestésicos tales como lidocaína, bupivacaína y ropivacaína; anti-coagulantes tales como D-Phe-Pro-Arg clorometil cetona, un compuesto que contiene un péptido RGD, AZX100 un péptido celular que imita HSP20 (Capstone Therapeutics Corp., EE.UU.), heparina, hirudina, compuestos de antitrombina, antagonistas de receptores plaquetarios, anticuerpos anti-trombina, anticuerpos anti-receptor plaquetario, aspirina, inhibidores de prostaglandina, inhibidores de plaquetas y péptidos antiplaquetarios de garrapata; promotores del crecimiento celular vascular tales como factores de crecimiento, activadores transcripcionales, y promotores traduccionales; inhibidores del crecimiento celular vascular, tales como inhibidores de factores de crecimiento, antagonistas de receptores de factores de crecimiento, represores transcripcionales, represores traduccionales, inhibidores de la replicación, anticuerpos inhibitorios, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento, moléculas funcionales que consisten en un factor de crecimiento y una citotoxina, moléculas funcionales que consisten en un anticuerpo y una citotoxina; inhibidores de proteína quinasa y tirosina quinasa (p.ej., tirfostinas, genisteína, quinoxalinas); análogos de prostaciclina; agentes reductores de colesterol; angiopoyetinas; agentes antimicrobianos tales como triclosán, cefalosporinas, aminoglicósidos y nitrofurantoína; agentes citotóxicos, agentes citostáticos y efectores de la proliferación celular; agentes vasodilatadores; agentes que interfieren con los mecanismos vasoactivos endógenos; inhibidores del reclutamiento de leucocitos, tales como anticuerpos monoclonales; citocinas; hormonas, agentes radiopacos tales como agentes de contraste yodados, oro, o bario, o una combinación de los mismos. De manera adecuada, una capa de revestimiento adicional comprende heparina.

- 60 Por tanto, en una realización, el producto sanitario de la invención comprende además una capa de revestimiento de heparina inmovilizada, en particular una capa de revestimiento de heparina inmovilizada a la que se aplica la capa de

revestimiento que contiene paclitaxel. Los métodos no limitantes para preparar un revestimiento de heparina inmovilizada sobre un producto sanitario se describen en el Ejemplo 14.

En una realización, el producto sanitario comprende además un revestimiento superior protector que recubre la superficie de la capa de revestimiento de la invención. El revestimiento superior puede minimizar adicionalmente la pérdida de la capa que contiene paclitaxel antes de ponerla en contacto con los tejidos objetivo, por ejemplo durante el montaje y el empaquetado del producto, el tránsito hasta la localización a tratar, o si el producto es un balón, stent, injerto de stent o injerto, durante los primeros momentos del inflado o la expansión antes de presionar la capa de revestimiento en contacto directo con el tejido objetivo. El revestimiento superior puede tener una utilidad particular durante la carga de aplastamiento, por ejemplo cuando un producto sanitario expandible, tal como un balón, stent, injerto de stent o injerto se reviste en su forma expandida, antes de contraerlo hasta su forma no expandida. La forma contraída del producto revestido se almacenará normalmente durante un periodo de tiempo antes del uso. Un revestimiento superior puede prevenir la pérdida de la capa de revestimiento de la invención durante el almacenamiento y durante la expansión cuando se despliega el producto. De manera alternativa, o además, el revestimiento superior puede tener propiedades lubricantes para reducir las fuerzas de fricción sobre el producto mientras está en tránsito. De manera adecuada, el revestimiento superior es degradable o soluble, y se liberará lentamente en la luz corporal mientras protege la capa de fármaco. La capa superior se erosionará más lentamente si está compuesta de aditivos más hidrófobos, de alto peso molecular. Los tensioactivos son ejemplos de estructuras más hidrófobas con cadenas grasas largas, tales como Tween 20 y poli(oleato de glicerilo). Los aditivos de alto peso molecular incluyen poli(óxido de etileno), polietilen glicol, y polivinil pirrolidona. El propio fármaco hidrófobo puede actuar como un componente de la capa superior. Por ejemplo, paclitaxel o rapamicina son hidrófobos. Se pueden usar en la capa superior. Por otra parte, la capa superior no se puede erosionar demasiado lentamente, o podría retrasar realmente la liberación del fármaco durante el despliegue en la localización objetivo. Otros aditivos útiles en el revestimiento superior incluyen aditivos que interaccionan intensamente con el fármaco o con la capa de revestimiento, tales como p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, Tween 20, Tween 40, Tween 60, oleato de PEG, estearato de PEG, gliceril laurato de PEG, gliceril oleato de PEG, gliceril estearato de PEG, poli(laurato de glicerilo), poli(oleato de glicerilo), poli(miristato de glicerilo), poli(palmitato de glicerilo), poli(laurato de glicerilo-6), poli(oleato de glicerilo-6), poli(miristato de glicerilo-6), poli(palmitato de glicerilo-6), poli(laurato de glicerilo-10), poli(oleato de glicerilo-10), poli(miristato de glicerilo-10), poli(palmitato de glicerilo-10), monolaurato de PEG sorbitán, monolaurato de PEG sorbitán, monooleato de PEG sorbitán, estearato de PEG sorbitán, PEG oleil éter, PEG lauril éter, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil-[beta]-D-glucopiranosido, n-decil-[beta]-D-maltopiranosido, n-dodecil-[beta]-D-glucopiranosido, n-dodecil-[beta]-D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil-[beta]-D-glucopiranosido, n-heptil-[beta]-D-tiogluósido, n-hexil-[beta]-D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-noil-[beta]-D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil-[beta]-D-glucopiranosido, octil-[beta]-D-tiogluopiranosido; cisteína, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico, y metionina; anhídrido acético, anhídrido benzoico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, pirrolidona carboxilato sódico, dianhídrido etilendiamintetraacético, anhídrido maleico, anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; ciclotiamina, 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, inmunoglobulinas, a-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de docecil trimetil amonio, docecilsulfatos sódicos, cloruro de dialquil metilbencil amonio, y dialquilesteres de ácido sulfosuccínico sódico, ácido L-ascórbico y su sal, ácido D-glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, amina-alcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucómico, hidroxil cetona, hidroxil lactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona mannoica, 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, vanilina, metil parabeno, propil parabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, acetaminofeno, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, quetamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, di(etilen glicol), tri(etilen glicol), tetra(etilen glicol), penta(etilen glicol), oligómeros de poli(etilen glicol), di(propilen glicol), tri(propilen glicol), tetra(propilen glicol), y penta(propilen glicol), oligómeros de poli(propilen glicol), un copolímero en bloque de polietilen glicol y polipropilen glicol, PTFE, ePTFE y derivados y combinaciones de los mismos.

Como se discutió anteriormente, el producto sanitario revestido de la invención puede comprender una capa de revestimiento adicional, tal como una capa adherente, una capa adicional que comprende un agente terapéutico o una capa de revestimiento superior. Se debería indicar que se considera que tales capas adicionales son capas diferentes e independientes de la capa de revestimiento de la invención que comprende los componentes i), ii) y iii). Por ejemplo, aunque en una realización la capa de revestimiento de la invención (es decir, que comprende los componentes i), ii) y iii)) está exenta de tensioactivos, el producto sanitario puede tener una capa de revestimiento diferente e independiente que comprende un tensioactivo, por debajo o por encima del revestimiento de la invención. De forma similar, aunque en una realización el revestimiento de la invención no contiene proteínas, el producto sanitario puede tener una capa de revestimiento adicional, por debajo o por encima de la capa de revestimiento de la invención, que comprende

proteínas.

Como se discutió anteriormente, un desafío particular cuando se desarrolla un revestimiento de fármaco sólido para un producto sanitario es conseguir un equilibrio entre tener una adhesión suficiente al producto de forma que el revestimiento no se pierda/dañe en el tránsito, y también tener características de liberación adecuadas de forma que el fármaco se transfiera del revestimiento al tejido objetivo, es decir, si la adhesión del revestimiento es demasiado fuerte, el revestimiento será duradero, pero se liberará una cantidad insuficiente del fármaco y dará como resultado una eficacia subóptima. A la inversa, un revestimiento puede tener características de liberación excelentes, pero si el revestimiento no tiene una adhesión suficiente al producto, alcanzará el tejido objetivo una cantidad insuficiente del fármaco, y la liberación involuntaria del fármaco en áreas distintas del tejido objetivo puede ser perjudicial para el paciente.

La capa de revestimiento de la presente invención proporciona un buen equilibrio de buena adhesión a un producto sanitario, y de ese modo se minimiza o incluso se elimina la pérdida del revestimiento durante el tránsito del producto, y características de liberación adecuadas de forma que se administra el paclitaxel de una manera eficaz y eficiente al tejido objetivo.

Las composiciones que contienen paclitaxel de la invención se revistieron sobre injertos de stent como se describe en el Ejemplo 1, y se analizaron *in vitro* con respecto a su capacidad de transferir paclitaxel del producto al tejido porcino (como se describe en el Ejemplo 3). Una vez retirados del tejido porcino, se analizaron los injertos de stent para determinar el contenido de paclitaxel restante sobre el producto, como se describe en el Ejemplo 4. En comparación con un injerto de stent comparador con un revestimiento de paclitaxel y urea, se descubrió que los revestimientos de la invención alcanzaron una absorción mayor de paclitaxel en el tejido vascular, y también un mayor contenido de paclitaxel restante sobre el producto usado. Esto indica una mayor eficacia desde el punto de vista de la absorción de paclitaxel, y también proporciona una indicación de una mayor durabilidad, porque para los productos de la invención se perdió una proporción menor de paclitaxel (es decir, se identificó que una proporción mayor del paclitaxel se transfirió al tejido vascular o quedó sobre el producto usado).

Además, en el Ejemplo 12 se estudió la durabilidad de los balones revestidos de la invención mediante el uso de un ensayo de adhesión. Los resultados del experimento se resumen en la Figura 5, donde se puede observar que los revestimientos de la invención (6a-6c) exhibieron en general una mejor adherencia en comparación con el balón comparador que tuvo un revestimiento de paclitaxel y urea (6d).

En una realización, el revestimiento de la invención tiene una adherencia adecuada, de forma que se pierde menos del 40 % del paclitaxel durante la agitación, por ejemplo menos del 30 %, menos del 25 %, menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 % o menos del 5 %, mediante el uso del Método de Ensayo Q, como se describe en el Ejemplo 12.

Métodos terapéuticos

Los productos sanitarios revestidos con las nuevas composiciones de paclitaxel-excipientes de la invención tienen utilidad en la terapia médica.

En un aspecto de la invención se proporciona un producto sanitario con una capa de revestimiento como se describió anteriormente en la presente memoria para el uso en el tratamiento de un tejido en el cuerpo humano o animal. El tejido a tratar incluye cualquier cavidad corporal, espacio, o conducto(s) de órgano(s) hueco(s) tal(es) como vasos sanguíneos, el tracto urinario, el tracto intestinal, la cavidad nasal, vainas nerviosas, regiones intervertebrales, cavidades óseas, esófago, espacios intrauterinos, vías pancreáticas y biliares, recto, y los espacios corporales previamente intervenidos que tienen injertos vasculares implantados, stents, prótesis, u otro tipo de implantes médicos.

El producto sanitario con una capa de revestimiento como se describe en la presente memoria puede tener utilidad en la eliminación de obstrucciones tales como émbolos y trombos de vasos sanguíneos, como producto de dilatación para restablecer la permeabilidad en un conducto corporal ocluido, como un producto de oclusión para proporcionar selectivamente un medio para obstruir o rellenar un conducto o espacio, y como mecanismo de centrado para instrumentos transluminales como catéteres.

En un aspecto de la invención se proporciona un producto sanitario con una capa de revestimiento como se describió anteriormente en la presente memoria para el uso en la prevención o el tratamiento de la estenosis o reestenosis en un vaso sanguíneo del cuerpo humano. En otro aspecto de la invención se proporciona un producto sanitario con una capa de revestimiento como se describió anteriormente en la presente memoria para el uso en la prevención o el tratamiento de la estenosis o reestenosis en un vaso sanguíneo del cuerpo humano, donde han fallado productos liberadores previamente colocados. En otra realización, se puede usar un producto sanitario con una capa de revestimiento como se describe en la presente memoria para establecer o mantener localizaciones de acceso arteriovenosas, p.ej., las usadas durante la diálisis renal.

En una realización, dicho producto sanitario con una capa de revestimiento como se describe en la presente memoria se puede usar para la angioplastia transluminal percutánea (ATP) en pacientes con una enfermedad obstructiva de las arterias periféricas. En otra realización, dicho producto sanitario comprende un balón médico usado para la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP).

Las composiciones sólidas de paclitaxel-excipientes que comprenden los componentes i), ii) y iii), como se describió anteriormente en la presente memoria, tienen utilidad en el revestimiento de una superficie exterior de un producto sanitario, pero pueden tener una utilidad adicional por sí mismas como composiciones farmacéuticas.

5 El producto sanitario revestido de la invención comprenderá en general una dosis de paclitaxel. La dosis de paclitaxel administrada dependerá de muchos factores, que incluirán el tamaño del área revestida, la longitud de tiempo que el producto revestido está en contacto con el tejido objetivo, y la cantidad de paclitaxel en el revestimiento. De manera adecuada, el producto sanitario tiene una capa de revestimiento que contiene una media de 0,1-10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de paclitaxel, tal como 0,2-8 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, 0,5-5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, o 1-4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, p.ej. 2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ o 4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de paclitaxel. El área superficial revestida aparente no tiene en cuenta las consideraciones de porosidad de un material de sustrato poroso. Si el material de sustrato es poroso, no se considera el efecto de la porosidad sobre el área superficial para estos cálculos. Por ejemplo, el área superficial aparente de un injerto vascular de ePTFE tubular cilíndrico (que está hecho de un material poroso) con un revestimiento de paclitaxel-excipientes de la invención que constituye la superficie interna del injerto tubular se calcula como para cualquier geometría cilíndrica, como $2\pi rL$: donde r es el radio interno del injerto; L es la longitud axial; y π es el número pi. Es importante indicar que la naturaleza porosa de ePTFE y su efecto sobre el área superficial no se tiene en cuenta en la presente memoria. Por lo tanto, se considera que los materiales de sustratos no porosos que se cortan en cuadrados para el análisis tienen un área superficial de la longitud multiplicada por la anchura.

20 El producto sanitario revestido de la invención contendrá en general 0,01-300 mg de paclitaxel en total, por ejemplo 0,01-250 mg, 0,01-200 mg, 0,01-150 mg, 0,01-100 mg, 0,01-90 mg, 0,01-80 mg, 0,01-70 mg, 0,01-60 mg, 0,01-50 mg, 0,01-40 mg, 0,01-30 mg, 0,01-20 mg, 0,01-10 mg o 0,01-5 mg. En una realización, el producto sanitario revestido es un balón, y la capa de revestimiento contiene 0,1-50 mg de paclitaxel en total. En una realización, el producto sanitario revestido es un stent, y la capa de revestimiento contiene 0,01-10 mg de paclitaxel en total. En una realización, el producto sanitario revestido es un injerto de stent, y la capa de revestimiento contiene 0,01-10 mg de paclitaxel en total.

25 Las características de liberación de una composición de la invención pueden determinar su idoneidad para su uso en el revestimiento de un tipo particular de producto sanitario. Los revestimientos de la invención que exhiben una liberación muy rápida de paclitaxel son especialmente adecuados para el uso en BLFs, donde una vez inflado el balón están en contacto con el tejido objetivo durante una cantidad relativamente corta de tiempo antes de retirarlos. A la inversa, un revestimiento que exhibe una liberación relativamente más lenta de paclitaxel es más adecuado para el uso en un SLF (o stent o injerto de stent (SIS)) que se retiene en el vaso.

30 En una realización, el producto sanitario de la invención tiene una liberación de paclitaxel y características de transferencia tisular adecuadas, de forma que mediante el uso del Método de Ensayo A-I o A-II, según sea adecuado, la concentración de paclitaxel medida en el tejido en el punto temporal concreto es de al menos 1 μg de fármaco por g de tejido ($\mu\text{g}/\text{g}$), por ejemplo al menos 2,5 $\mu\text{g}/\text{g}$, al menos 5 $\mu\text{g}/\text{g}$, al menos 10 $\mu\text{g}/\text{g}$, al menos 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ o al menos 100 $\mu\text{g}/\text{g}$.

35 En una realización, el producto sanitario de la invención es un balón revestido, y tiene una liberación de paclitaxel y características de transferencia tisular adecuadas, de forma que mediante el uso del Método de Ensayo A-I la concentración de paclitaxel medida en el tejido en el punto temporal de 1 hr es de al menos 20 μg de fármaco por g de tejido ($\mu\text{g}/\text{g}$), por ejemplo al menos 50 $\mu\text{g}/\text{g}$, al menos 100 $\mu\text{g}/\text{g}$, al menos 150 $\mu\text{g}/\text{g}$ o al menos 200 $\mu\text{g}/\text{g}$, como se describe en el Ejemplo 8.

40 En una realización, el producto sanitario de la invención es un injerto de stent, y tiene una liberación de paclitaxel y características de transferencia tisular adecuadas, de forma que mediante el uso del Método de Ensayo A-II la concentración de paclitaxel medida en el tejido en el punto temporal de 24 hr es de al menos 1 μg de fármaco por g de tejido ($\mu\text{g}/\text{g}$), por ejemplo al menos 10 $\mu\text{g}/\text{g}$, al menos 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ o al menos 100 $\mu\text{g}/\text{g}$, como se describe en el Ejemplo 3.

45 En una realización, el producto sanitario de la invención comprende una capa de revestimiento de heparina inmovilizada. La capa de heparina inmovilizada puede proporcionar un efecto antitrombogénico cuando el producto se pone en contacto con el tejido. La bioactividad de la capa de heparina inmovilizada se puede analizar mediante el uso de los Métodos de Ensayo L y M. La cantidad de heparina inmovilizada sobre un producto se puede analizar mediante el uso del Método de Ensayo N.

50 En una realización, el producto sanitario comprende además una capa de revestimiento de heparina inmovilizada y tiene una actividad de unión a HCII mayor de 1 pmol/cm² de superficie según el Método de Ensayo L, antes de la implantación, p.ej. al menos 5 pmol/cm².

En otra realización, el producto sanitario comprende además una capa de revestimiento de heparina inmovilizada y tiene una actividad de unión a ATIII de al menos 1 pmol/cm² de superficie según el Método de Ensayo M, antes de la implantación, p.ej. al menos 5 pmol/cm².

55 En otra realización, el producto sanitario comprende además una capa de revestimiento de heparina inmovilizada y tiene una actividad de unión a HCII mayor de 1 pmol/cm² de superficie según el Método de Ensayo L, tras la elución del paclitaxel, p.ej. al menos 5 pmol/cm².

En otra realización, el producto sanitario comprende además una capa de revestimiento de heparina inmovilizada y tiene una actividad de unión a ATIII de al menos 1 pmol/cm² de superficie según el Método de Ensayo M, tras la elución del paclitaxel, p.ej. al menos 5 pmol/cm².

Métodos para preparar las composiciones y los revestimientos de la invención

5 Las composiciones particuladas sólidas de paclitaxel-excipiente según la invención se pueden preparar mediante una multitud de métodos. Uno método de preparación de un revestimiento de la invención es mediante la evaporación de una o más disoluciones de los componentes i), ii) y iii). En una realización, se proporciona un método que comprende las etapas de disolver los componentes i), ii) y iii) en uno o más disolventes para formar una o más disoluciones, revestir el producto con cada una de la o las disoluciones, y evaporar el disolvente de cada una de la o las disoluciones.

10 De manera adecuada, el método comprende la etapa de disolver los componentes i), ii) y iii) en un disolvente para formar una disolución, revestir el producto con la disolución y evaporar el disolvente. Los disolventes que se pueden usar incluyen agua, acetona, alcoholes (tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol), tetrahidrofurano, DMF, DMSO, EtOAc, dioxano o mezclas de los mismos. De manera adecuada, el disolvente se selecciona de agua, acetona y mezclas de las mismas.

15 De manera adecuada, la disolución de paclitaxel o de los componentes i), ii) y iii) es una disolución en un disolvente seleccionado de agua, acetona y mezclas de las mismas, por ejemplo entre alrededor de 50/50 y 95/5, entre alrededor de 60/40 y 90/10, entre alrededor de 70/30 y alrededor de 90/10 o entre alrededor de 70/30 y alrededor de 75/25 de acetona/agua (v/v), tal como 90/10, 80/20, 75/25 o 70/30 de acetona/agua (v/v). En una realización, la disolución de los componentes i), ii) y iii) es en 80/20 de acetona/agua (v/v).

20 Se pueden usar diversos métodos para formar el revestimiento de la invención mediante la evaporación de disoluciones de los componentes i), ii) y iii) (o una única disolución que comprende los componentes i), ii) y iii)). La(s) disolución(es) se puede(n) pipetear sobre la superficie exterior del producto, que está en rotación, p.ej. pipeteando de una vez 90-100 µl de la disolución de revestimiento sobre el producto. De manera alternativa, el producto se puede bañar simplemente en la(s) disolución(es), extraerlo y después secarlo al aire. El proceso de baño y secado se puede repetir tantas veces como sea necesario para conseguir el grosor deseado de revestimiento o la carga deseada de paclitaxel. Se pueden usar otras técnicas, tales como moldeado, rotación, pulverización, impresión con chorro de tinta, técnicas electrostáticas, pintura, revestimiento por dispersión, revestimiento en polvo, o combinaciones de los mismos para formar el revestimiento.

Tras la aplicación del revestimiento, puede ser necesaria una etapa de secado. El medio de secado del revestimiento se puede controlar en función del tiempo, tal como controlando/modulando la composición del aire, los patrones de caudal y flujo, la temperatura del aire, el calentamiento localizado (p.ej., una lámpara térmica), etc., para controlar de ese modo las propiedades físicas del revestimiento.

30

Se describe un procedimiento adecuado para formar un revestimiento de la invención sobre un injerto de stent por medio de evaporación en el Ejemplo 1, y se describe un procedimiento adecuado para formar un revestimiento de la invención sobre un balón por medio de evaporación en el Ejemplo 6.

35

En una realización, el revestimiento comprende paclitaxel (componente i)), etilurea como componente ii) y cafeína como componente iii), y se forma mediante evaporación de una única disolución que comprende paclitaxel, etilurea y cafeína. En esta realización, de manera adecuada, el % en peso de paclitaxel en la disolución de pipeteo/baño (basado en el peso total de los componentes sólidos añadidos) es de entre alrededor del 10 %p y alrededor del 95 %p, por ejemplo entre alrededor del 40 %p y alrededor del 90 %p; entre alrededor del 50 %p y alrededor del 90 %p, entre alrededor del 60 %p y alrededor del 90 %p, entre alrededor del 70 %p y alrededor del 90 %p, o entre alrededor del 75 %p y alrededor del 85 %p. El % en peso de etilurea en la disolución de pipeteo/baño (basado en el peso total de los componentes sólidos añadidos) es de manera adecuada de entre alrededor del 1 %p y alrededor del 95 %p, por ejemplo entre alrededor del 5 %p y alrededor del 80 %p, entre alrededor del 5 %p y alrededor del 50 %p; entre alrededor del 5 %p y alrededor del 30 %p, entre alrededor del 5 %p y alrededor del 20 %p o entre alrededor del 5 %p y alrededor del 15 %p. El % en peso de cafeína en la disolución de pipeteo/baño (basado en el peso total de los componentes sólidos añadidos) es de manera adecuada de entre alrededor del 1 %p y alrededor del 95 %p, por ejemplo entre alrededor del 5 %p y alrededor del 80 %p, entre alrededor del 5 %p y alrededor del 50 %p; entre alrededor del 5 %p y alrededor del 30 %p, entre alrededor del 5 %p y alrededor del 20 %p o entre alrededor del 5 %p y alrededor del 15 %p.

40

45

50

Tal como se usa en la presente memoria, las cantidades en porcentaje en peso de ácido succínico, ácido glutárico y cafeína se basan en el peso de ácido succínico y ácido glutárico en forma de ácido libre y cafeína en forma de base libre.

En una realización, el revestimiento comprende paclitaxel (componente i)), etilurea como componente ii) y ácido succínico como componente iii), y se forma mediante evaporación de una única disolución que comprende paclitaxel, etilurea y ácido succínico. En esta realización, de manera adecuada, el % en peso de paclitaxel en la disolución de pipeteo/baño (basado en el peso total de los componentes sólidos añadidos) es de entre alrededor del 10 %p y alrededor del 95 %p, por ejemplo entre alrededor del 40 %p y alrededor del 90 %p; entre alrededor del 50 %p y alrededor del 90 %p, entre alrededor del 60 %p y alrededor del 90 %p, entre alrededor del 70 %p y alrededor del 90

55

5 %p, o entre alrededor del 75 %p y alrededor del 85 %p. El % en peso de etilurea en la disolución de pipeteo/baño (basado en el peso total de los componentes sólidos añadidos) es de manera adecuada de entre alrededor del 1 %p y alrededor del 95 %p, por ejemplo entre alrededor del 5 %p y alrededor del 80 %p, entre alrededor del 5 %p y alrededor del 50 %p; entre alrededor del 5 %p y alrededor del 30 %p, entre alrededor del 5 %p y alrededor del 20 %p o entre alrededor del 5 %p y alrededor del 15 %p. El % en peso de ácido succínico en la disolución de pipeteo/baño (basado en el peso total de los componentes sólidos añadidos) es de manera adecuada de entre alrededor del 1 %p y alrededor del 95 %p, por ejemplo entre alrededor del 5 %p y alrededor del 80 %p, entre alrededor del 5 %p y alrededor del 50 %p; entre alrededor del 5 %p y alrededor del 30 %p, entre alrededor del 5 %p y alrededor del 20 %p o entre alrededor del 5 %p y alrededor del 15 %p.

10 En una realización, el revestimiento comprende paclitaxel (componente i)), etilurea como componente ii) y ácido glutárico como componente iii), y se forma mediante evaporación de una única disolución que comprende paclitaxel, etilurea y ácido glutárico. En esta realización, de manera adecuada, el % en peso de paclitaxel en la disolución de pipeteo/baño (basado en el peso total de los componentes sólidos añadidos) es de entre alrededor del 10 %p y alrededor del 95 %p, por ejemplo entre alrededor del 40 %p y alrededor del 90 %p; entre alrededor del 50 %p y alrededor del 90 %p, entre alrededor del 60 %p y alrededor del 90 %p, entre alrededor del 70 %p y alrededor del 90 %p, o entre alrededor del 75 %p y alrededor del 85 %p. El % en peso de etilurea en la disolución de pipeteo/baño (basado en el peso total de los componentes sólidos añadidos) es de manera adecuada de entre alrededor del 1 %p y alrededor del 95 %p, por ejemplo entre alrededor del 5 %p y alrededor del 80 %p, entre alrededor del 5 %p y alrededor del 50 %p; entre alrededor del 5 %p y alrededor del 30 %p, entre alrededor del 5 %p y alrededor del 20 %p o entre alrededor del 5 %p y alrededor del 15 %p. El % en peso de ácido glutárico en la disolución de pipeteo/baño (basado en el peso total de los componentes sólidos añadidos) es de manera adecuada de entre alrededor del 1 %p y alrededor del 95 %p, por ejemplo entre alrededor del 5 %p y alrededor del 80 %p, entre alrededor del 5 %p y alrededor del 50 %p; entre alrededor del 5 %p y alrededor del 30 %p, entre alrededor del 5 %p y alrededor del 20 %p o entre alrededor del 5 %p y alrededor del 15 %p.

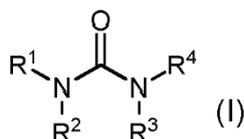
25 Tal como se usa en la presente memoria, las cantidades en porcentaje en peso de paclitaxel se basan en el peso de paclitaxel anhidro (es decir, ignorando el agua asociada en el caso de los hidratos de paclitaxel).

30 Se puede aplicar un revestimiento de la invención en un producto sanitario mediante el uso de un método que implica un disolvente mínimo, o, de hecho, sin disolvente. Por ejemplo, se puede usar un método con polvo seco, que implica preparar los componentes i), ii) y iii) en forma de polvo, y después aplicar las formas de polvo al producto, con etapas posteriores opcionales de tratamiento térmico. Una variante del método implica combinar los componentes i), ii) y iii) en forma de polvo, y después aplicar el polvo al producto y opcionalmente aplicar una etapa de tratamiento térmico posterior.

35 Las formas de polvo de los componentes i), ii) y iii) (o un único polvo de los componentes i), ii) y iii) combinados) se pulverizan de manera adecuada sobre el producto, que opcionalmente comprende una capa adhesiva (como se describió anteriormente en la presente memoria), lo que puede ir seguido de un tratamiento térmico, por ejemplo, para fijar la capa a la superficie del producto.

También se proporciona un proceso para preparar una capa de revestimiento en una superficie de un producto sanitario, que comprende las etapas de:

- a) disolver los componentes i), ii) y iii) en un disolvente para formar una disolución, en donde
 40 el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y
 el componente ii) es un compuesto de fórmula (I):



en donde,

45 R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₁₅ sustituido opcionalmente con uno o más grupos -OH;

o R² y R³, junto con el resto -N(R¹)C(=O)N(R⁴)-, forman un anillo de 5-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos -OH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

el componente iii) es ácido succínico, ácido glutárico o cafeína, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos; y

- 50 b) revestir una superficie del producto con la disolución de la etapa a); y

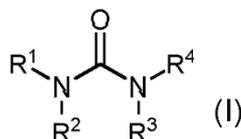
c) evaporar el disolvente.

También se proporciona un proceso para preparar una capa de revestimiento en una superficie de un producto sanitario, que comprende las etapas de:

a) disolver los componentes i), ii) y iii) en un disolvente para formar una disolución, en donde

5 el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y

el componente ii) es un compuesto de fórmula (I):



en donde,

10 R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H o alquilo C₁₋₁₅ sustituido opcionalmente con uno o más grupos -OH;

o R² y R³, junto con el resto -N(R¹)C(=O)N(R⁴)-, forman un anillo de 5-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos -OH; y

el componente iii) es ácido succínico, ácido glutárico o cafeína; y

b) revestir una superficie del producto con la disolución de la etapa a); y

15 c) evaporar el disolvente.

Las realizaciones descritas anteriormente con respecto a las realizaciones del método son igualmente aplicables a las realizaciones del proceso.

20 En general, en una realización, el revestimiento de la invención tendrá un grosor total medio de alrededor de 0,1 μm a alrededor de 200 μm, tal como alrededor de 0,2 μm a alrededor de 100 μm. En el caso de los materiales porosos, el grosor anteriormente mencionado se refiere al grosor por encima de la superficie del material poroso (el revestimiento en los poros constituiría un grosor adicional que no se tiene en cuenta en estas cifras). El grosor del revestimiento se puede medir mediante el uso de un analizador de grosores de revestimientos adecuado, calibre, mediante MEB o mediante análisis XPS (véanse los Métodos de Análisis).

25 Se debería indicar que los métodos de preparación de la capa o composición de revestimiento de la invención descritos anteriormente (p.ej. los métodos con polvo seco y los métodos de evaporación de disolventes) son todos igualmente adecuados para preparar las diversas realizaciones del revestimiento y la composición descritos anteriormente en la presente memoria.

Además se debería indicar que también se considera que los productos sanitarios preparados según los métodos y procesos descritos en la presente memoria forman parte de la presente invención.

30 Realizaciones adicionales de la invención

En un aspecto, se proporciona un producto sanitario para administrar un agente terapéutico a un tejido, y el producto tiene una capa de revestimiento aplicada en una superficie del producto, y la capa de revestimiento comprende una mezcla de los componentes i), ii) y iii), en donde

el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y

35 el componente ii) es metil urea, etil urea o propil urea; y

el componente iii) es ácido succínico, ácido glutárico o cafeína.

En un aspecto, se proporciona un producto sanitario para administrar un agente terapéutico a un tejido, y el producto tiene una capa de revestimiento aplicada en una superficie del producto, y la capa de revestimiento comprende una mezcla de los componentes i), ii) y iii), en donde

40 el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y

el componente ii) es etil urea; y

el componente iii) es ácido succínico, ácido glutárico o cafeína.

En un aspecto, se proporciona un producto sanitario para administrar un agente terapéutico a un tejido, y el producto tiene una capa de revestimiento aplicada en una superficie del producto, y la capa de revestimiento comprende una mezcla de los componentes i), ii) y iii), en donde

el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y

5 el componente ii) es etil urea; y

el componente iii) es cafeína.

En un aspecto, se proporciona un producto sanitario para administrar un agente terapéutico a un tejido, y el producto tiene una capa de revestimiento aplicada en una superficie del producto, y la capa de revestimiento comprende una mezcla de los componentes i), ii) y iii), en donde

10 el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y

el componente ii) es etil urea; y

el componente iii) es ácido succínico o ácido glutárico.

En un aspecto, se proporciona un producto sanitario para administrar un agente terapéutico a un tejido, y el producto tiene una capa de revestimiento aplicada en una superficie del producto, y la capa de revestimiento comprende una mezcla de los componentes i), ii) y iii), en donde

15 el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y

el componente ii) es etil urea; y

el componente iii) es ácido succínico.

En un aspecto, se proporciona un producto sanitario para administrar un agente terapéutico a un tejido, y el producto tiene una capa de revestimiento aplicada en una superficie del producto, y la capa de revestimiento comprende una mezcla de los componentes i), ii) y iii), en donde

20 el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y

el componente ii) es etil urea; y

el componente iii) es ácido glutárico.

En un aspecto se proporciona un producto sanitario para administrar un agente terapéutico a un tejido, y el producto tiene una capa de revestimiento aplicada en una superficie exterior del producto, y dicho producto está compuesto de un material seleccionado de nailon y un fluoropolímero, y la capa de revestimiento comprende una mezcla de los componentes i), ii) y iii), en donde

25 el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y

30 el componente ii) es etil urea; y

el componente iii) es ácido succínico, ácido glutárico o cafeína.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un producto sanitario para administrar un agente terapéutico a un tejido, y el producto tiene una capa de revestimiento aplicada en una superficie exterior del producto, y la capa de revestimiento comprende una mezcla de los componentes i), ii) y iii), en donde

35 el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y

el componente ii) es etil urea; y

el componente iii) es ácido succínico, ácido glutárico o cafeína;

y en donde el paclitaxel, cuando se formula en la capa de revestimiento, es estable en la esterilización con óxido de etileno.

40 En otro aspecto de la invención, se proporciona un producto sanitario para administrar un agente terapéutico a un tejido, y el producto tiene una capa de revestimiento aplicada en una superficie exterior del producto, y la capa de revestimiento comprende una mezcla de los componentes i), ii) y iii), en donde

el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y

el componente ii) es etil urea; y

el componente iii) es ácido succínico, ácido glutárico o cafeína;

en donde la capa de revestimiento se forma mediante la evaporación de una disolución de los componentes i), ii) y iii).

Se espera que los revestimientos y las composiciones según la presente invención tengan uno o más de los siguientes méritos o ventajas:

- 5 • liberación de paclitaxel y características de transferencia tisular adecuadas, p.ej. tal como se miden en el Método de Ensayo A-I o en el Método de Ensayo A-II;
- buena adherencia a un producto sanitario, p.ej. tal como se mide mediante el uso del Método de Ensayo Q;
- 10 • buena estabilidad del paclitaxel, cuando se formula en el revestimiento, en la esterilización, p.ej. tal como se mide mediante el uso del Método de Ensayo E (esterilización con óxido de etileno), tal como se mide mediante el uso del Método de Ensayo F (esterilización con haz de electrones), tal como se mide mediante el uso del Método de Ensayo G (esterilización con peróxido de hidrógeno en fase vapor) o el Método de Ensayo H (esterilización con peróxido de hidrógeno en fase plasma);
- 15 • compatibilidad con los agentes terapéuticos adicionales, tales como heparina; y
- compatibilidad con una diversidad de materiales de sustrato usados convencionalmente en la fabricación de productos sanitarios.

20 La invención abarca todas las combinaciones de los grupos indicados y las realizaciones de los grupos enumerados anteriormente.

Los valores en porcentaje proporcionados en esta memoria descriptiva se basan en el peso, a menos que se indique de otra manera.

25 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que aparecen a continuación, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, se entenderá que la palabra "comprender", y las variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas indicadas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

Definiciones y Abreviaturas

BLF	balón liberador de fármaco
30 SLF	stent liberador de fármaco
CDB	calorimetría diferencial de barrido
ePTFE	politetrafluoroetileno expandido
h	hora
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
35 ND	no determinado
N/E	no ensayado
PEG	polietilén glicol
PBS	solución salina tamponada con fosfato
Ptx	paclitaxel
40 MEB	microscopía de electrónica de barrido
SIS	stent o injerto de stent
UPLC	cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento

Ejemplos

PROCEDIMIENTOS GENERALES

45 Productos químicos

Se adquirió paclitaxel cristalino anhidro de Indena. Se adquirió cafeína anhidra USP 98,5 - 101,0 % de Spectrum chemicals MFG o Sigma-Aldrich Corporation. Se adquirió ácido succínico, Reactivo ACS, ≥99,0 % de Sigma-Aldrich.

Se adquirió ácido glutárico de Spectrum chemicals MFG o Sigma-Aldrich Corporation. Se adquirió etilurea de Aldrich, y urea de Sigma-Aldrich.

Disolvente

- 5 Se adquirió acetona ("seca" con <0,5% de agua) de Sigma. En todos los casos en los que se menciona el agua, se usó agua desionizada.

Materiales

Las Endoprótesis con Superficie Bioactiva de Heparina GORE® VIABAHN® son injertos de stent con un revestimiento de heparina inmovilizada con unas dimensiones de 6 mm de diámetro y 50 mm de longitud, y 7 mm de diámetro y 50 mm de longitud, y se obtuvieron de W. L. Gore & Associates Inc.

- 10 Se obtuvieron catéteres de balón de nailon que tenían unas dimensiones de 5 mm de diámetro y 40 mm de longitud (Bavaria Medizin Technologie, Weßling, Alemania, modelo nº BMT-035, artículo nº 08GL-504A, 5 x 40 mm). Los balones tienen las siguientes especificaciones: Una presión de inflado nominal de 6 atmósferas (atm) y una presión de ruptura nominal de 14 atm., un diámetro nominal de 5 mm, una longitud de trabajo del balón de 40 mm, montado en un catéter compatible con una guía de 0,9 mm.

- 15 Se obtuvieron balones de ePTFE con unas dimensiones de 6 x 40 mm de W. L. Gore & Associates, Inc. Se proporciona un método para construir un balón de ePTFE en el Ejemplo 5.

Se obtuvieron arterias carótidas porcinas de Animal Technologies Inc. (Tyler, Texas) y Lövsta Kött AB (Uppsala, Suecia). Se adquirieron adaptadores Luer (nº 11570) de Qosina (Edgewood, Nueva York).

Métodos de análisis

- 20 El parámetro a analizar mediante cada método se proporciona entre paréntesis.

Análisis de cromatografía líquida de ultra-alto rendimiento (UPLC)

Concentración de paclitaxel

- 25 El análisis de UPLC se lleva a cabo mediante el uso de un instrumento Waters (modelo #ACQUITY H-Class). La identificación de paclitaxel se determina mediante el tiempo de retención de paclitaxel. La concentración de paclitaxel es directamente proporcional al área integrada del pico, determinada mediante estandarización externa. Las muestras con paclitaxel sólido se sumergen en un disolvente de extracción y se someten a sonicación durante 15 minutos. Las muestras se diluyen adicionalmente a concentraciones dentro del intervalo de calibración mediante el uso de un diluyente de muestras. Se preparan patrones de paclitaxel de 0,05 - 30 µg/ml mediante dilución en serie de paclitaxel puro disuelto en el diluyente de muestras. Todas las muestras y los patrones se protegen de la luz durante la preparación. Los parámetros de la cromatografía UPLC son: columna de fenilo (1,7 µm, 2,1 x 50 mm); fase móvil de agua:acetonitrilo; caudal 0,7 ml/min; tiempo de funcionamiento 10 min; volumen de inyección 3 µl; disolvente de purga acetonitrilo:agua (10:90 v/v); disolvente de lavado isopropanol; temperatura de la columna 35 °C; longitud de onda del detector UV 227,0 ±1,2 nm; tasa de muestreo 20 puntos/seg.

Productos de degradación de paclitaxel (Ejemplo 13)

- 35 El análisis cromatográfico de las sustancias relacionadas, en general productos de degradación, se lleva a cabo mediante el uso de un instrumento Waters (modelo #ACQUITY I-Class). Se determina la identificación de paclitaxel y las sustancias relacionadas por sus respectivos tiempos de retención. La concentración de cada componente es directamente proporcional al área integrada del pico, determinada mediante estandarización externa. Las sustancias relacionadas cribadas se enumeran en los RS de compuesto A relacionado con paclitaxel de la USP. Los parámetros de la cromatografía UPLC son: columna C18 (1,7 µm, 2,1 x 100 mm); fase móvil de tampón 20 µM de acetato de amonio:acetonitrilo; caudal 0,5 ml/min; tiempo de funcionamiento 10 min; volumen de inyección 3-10 µl; disolvente de purga acetonitrilo:agua (10:90 v/v); disolvente de lavado isopropanol; temperatura de la columna 35 °C; longitud de onda del detector UV 227,0 ±1,2 nm; tasa de muestreo 20 puntos/seg.

- 45 Microscopía electrónica de barrido con espectroscopía de rayos X por energía dispersiva (cobertura y uniformidad del revestimiento)

Se pueden analizar las imágenes de MEB de los productos revestidos de la invención mediante el uso de un MEB de mesa Hitachi TM3000.

Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X con perfilado de la profundidad (XPS) (grosor del revestimiento)

- 50 La espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS o ESCA) es la técnica de caracterización de superficies usada de manera más generalizada, que proporciona un análisis químico no destructivo de los materiales sólidos. Las muestras se irradian con rayos X monoenergéticos que provocan que se emitan fotoelectrones desde los 1 - 10 nm superiores

de la superficie de la muestra. Un analizador de energía de electrones determina la energía de unión de los fotoelectrones. Es posible el análisis cualitativo y cuantitativo de todos los elementos excepto el hidrógeno y el helio, con límites de detección del ~ 0,1 - 0,2 por ciento atómico. Los tamaños de los puntos de análisis oscilan de 10 µm a 1,4 mm. También es posible generar imágenes superficiales de las características mediante el uso de la cartografía del estado elemental y químico. El perfilado de la profundidad es posible mediante el uso de medidas dependientes del ángulo para obtener análisis no destructivos en los 10 nm superiores de una superficie, o a lo largo de la profundidad del revestimiento mediante el uso de un análisis destructivo, tal como el grabado iónico.

Métodos de ensayo

Método de Ensayo A - Ensayo de transferencia y absorción tisular *in vitro* de paclitaxel

- 10 Se examinan los productos sanitarios revestidos con respecto a su capacidad de transferir paclitaxel desde la superficie del producto hasta el tejido vascular en un modelo *in vitro* básicamente como describió Liao (D. Liao et al., Biochem Biophys Res Commun, 372(4): 668-673, 2008. "Vascular smooth cell proliferation in perfusion culture of porcine carotid arteries").

Método de Ensayo A-I - balones

- 15 Se retiró el tejido adiposo de arterias carótidas porcinas de cerdos de 6-9 meses de edad, de aproximadamente 6 cm de longitud, y se ajustaron en su extremo distal adaptadores Luer mediante el uso de hilo encerado. Los diámetros del vaso en los extremos proximal y distal fueron de aproximadamente 5 mm y 2 mm, respectivamente (los vasos se estrecharon en función de la longitud). Se lavaron con 12 ml de PBS y se sujetaron en un soporte de disección con un ligero estiramiento axial para enderezar el vaso. Los balones revestidos, todos de 5 x 40 mm (diámetro x longitud)
- 20 compactados según el Método de Ensayo I-I, se insertaron en los extremos proximales de los vasos hasta la mitad del vaso, se mantuvieron en esta posición durante 30 seg, y se desplegaron y se retiraron según el Método de Ensayo I-II. Se ajustó un adaptador Luer en el extremo proximal con hilo encerado. Se conectaron tubos a los adaptadores proximales y distales, y el vaso se lavó con PBS a 60 ml/min durante 1 hr a 37 °C. El flujo se paró y el vaso se analizó con respecto al contenido de paclitaxel como se describe más adelante en el Método de Ensayo D.

- 25 *Método de Ensayo A-II - stents e injertos de stent*

- Se retiró el tejido adiposo de arterias carótidas porcinas de cerdos de 6-9 meses de edad, de aproximadamente 6 cm de longitud, y se ajustaron en su extremo distal adaptadores Luer mediante el uso de hilo encerado. Los diámetros del vaso en los extremos proximal y distal fueron de aproximadamente 5 mm y 2 mm, respectivamente (los vasos se estrecharon en función de la longitud). Se lavaron con 12 ml de PBS y se sujetaron en un soporte de disección con un ligero estiramiento axial para enderezar el vaso. El stent o injerto de stent revestido se compactó diametralmente
- 30 según el Método de Ensayo J-I. Los stents o injertos de stent compactados se insertaron en el extremo proximal del vaso porcino hasta la mitad del vaso, y se desplegaron hasta su estado expandido según el Método de Ensayo J-II. Se unió un adaptador Luer en el extremo proximal y el extremo distal del vaso con hilo encerado. Se conectaron tubos a los adaptadores proximales y distales, y el vaso se lavó con PBS a 60 ml/min durante 24 hr a 37 °C. Se retiró el stent o injerto de stent, y el vaso se analizó con respecto al contenido de paclitaxel como se describe más adelante en el
- 35 Método de Ensayo D.

Método de Ensayo B - Determinación del contenido de paclitaxel tras la manipulación

- Estos ensayos permiten determinar la cantidad de paclitaxel sobre el producto revestido. Comparando la cantidad de paclitaxel sobre el producto antes y después de la manipulación del producto, se puede estudiar la durabilidad del
- 40 revestimiento.

Método de Ensayo B-I - peso

- El producto revestido se pesa antes y después de la manipulación (p.ej., manipulación según los Métodos de Ensayo I o J). Por tanto, se puede determinar el peso del revestimiento perdido durante la manipulación. En los casos en los que se conoce la composición de revestimiento antes de la manipulación, se puede calcular el peso de paclitaxel
- 45 perdido, al igual que el % de paclitaxel perdido, y el % de paclitaxel restante sobre el producto.

Método de Ensayo B-II - extracción

- El producto se manipula (p.ej. según los Métodos de Ensayo I o J) y después se extrae el paclitaxel restante sobre el producto tras la manipulación sumergiendo el producto en metanol acidificado (0,2 %v/v de ácido acético en 5 mL de metanol) durante 15 minutos. La disolución de metanol que contiene paclitaxel se analiza mediante el uso de un
- 50 análisis UPLC (como se describe en los Métodos de Análisis) para determinar el contenido de paclitaxel. Esto se puede comparar con la carga conocida de paclitaxel sobre el producto antes de la manipulación, y se puede calcular el % de paclitaxel perdido, y el % de paclitaxel restante sobre el producto.

Método de Ensayo C - Análisis *in vitro* del perfil de elución de paclitaxel

Se puede usar un método para estudiar la velocidad de liberación de paclitaxel desde el producto *in vitro*, en particular

el perfil de elución acelerada. Para este fin, el producto revestido se coloca en una disolución de un tampón adecuado a una temperatura fija. El paclitaxel liberado se disuelve en la disolución de tampón acuoso que contiene ciclodextrina, que incrementa la solubilidad de paclitaxel en agua hasta la concentración necesaria. Retirando muestras en puntos temporales elegidos, analizando el contenido de paclitaxel mediante técnicas de UPLC (como se describe en los Métodos de Análisis y el Método de Ensayo B-II) para el contenido de paclitaxel y representando el contenido de paclitaxel respecto del tiempo, se puede crear un perfil de elución.

Método de Ensayo D - Análisis *in vivo* de la transferencia de paclitaxel - balón

Se desplegaron balones revestidos en un modelo porcino en un ensayo *in vivo* que empleó las arterias periféricas en un cerdo adulto. La angiografía de la arteria periférica determinó la presión de inflado del balón necesaria para sobredimensionar de manera adecuada el vaso adecuado. El balón se siguió hasta la localización objetivo, se infló a la presión de inflado necesaria durante 60 segundos, se desinfló y se retiró. Tras el despliegue, el producto usado se sometió a un análisis de UPLC del contenido de paclitaxel restante como se describe en los Métodos de Análisis.

Los animales se sacrificaron después de 1 día o después de 29 días. Las arterias tratadas se recogieron. Se retiró el tejido adiposo de cada arteria, se obtuvieron secciones transversales radiales (100 ± 50 mg) de cada arteria, y se analizó el contenido de paclitaxel en las arterias mediante el uso de UPLC/espectrometría de masas en tándem. Para la arteria tratada, se calcularon los niveles de paclitaxel medios calculando la media de los niveles de paclitaxel en todas las secciones transversales radiales en el segmento indicado.

Las muestras de tejido se homogeneizaron y se extrajeron con un 0,2% de ácido acético en metanol, que contuvo 2 mg/ml de paclitaxel deuterado como patrón interno. Las muestras se centrifugaron para retirar todas las partículas, y se usó el sobrenadante para el análisis mediante UPLC (Métodos de Análisis)

Para cada arteria tratada, se calcularon las concentraciones medias de fármaco en los segmentos proximal, tratado, distal, y lejano en forma de la concentración media de fármaco de todas las secciones en el segmento indicado. Después se calcularon las medias del tratamiento calculando la media de los segmentos con $n=3$ arterias para cada grupo de tratamiento.

Método de Ensayo E - Estabilidad hacia óxido de etileno

El producto sanitario de la invención se coloca en una bolsa de polietileno transpirable (p.ej. una bolsa Tyvek) y se somete a al menos 12 horas de preacondicionamiento a 50 °C y un 60% de humedad relativa, seguido de exposición de 2 horas a óxido de etileno a una presión de 366 mBar y 50 °C. La cámara se desgasifica después a 50 °C durante al menos 10 horas. La esterilización mediante óxido de etileno se puede llevar a cabo en Synergy Health Ireland Ltd.

Tras la esterilización, se estudia el contenido de paclitaxel sobre el producto (por medio de la extracción del producto, es decir, la inmersión de todo el producto en un disolvente de extracción) mediante el uso de la cuantificación con UPLC como se describe en la sección de Métodos de Análisis. Para cada producto, se puede calcular la recuperación de paclitaxel en porcentaje tras la esterilización normalizando la cantidad de paclitaxel extraída respecto de la cantidad de paclitaxel teórica cargada en el producto antes de la esterilización como se describe para el Método de Ensayo B-II.

Método de Ensayo F - Estabilidad hacia la esterilización con haz de electrones

Un método adicional para esterilizar un producto sanitario de la invención es la esterilización con haz de electrones. El producto se coloca en una bolsa de polietileno transpirable (p.ej. una bolsa Tyvek) y se irradia a una dosis de 15 a 40 kGray en condiciones ambientales, mediante el uso de proveedores comerciales de esterilización, tales como Sterigenics International, Inc. (Deerfield, Illinois). Tras la esterilización con haz de electrones, se puede determinar el contenido de paclitaxel en el producto como se describe para el Método de Ensayo B-II.

Método de Ensayo G - Estabilidad en la esterilización con peróxido de hidrógeno en fase vapor

Un método adicional para esterilizar un producto sanitario de la invención es la esterilización con peróxido de hidrógeno en fase vapor. El producto se coloca en una bolsa de polietileno transpirable (p.ej. una bolsa Tyvek) y se expone a peróxido de hidrógeno en fase vapor mediante el uso de una cámara de esterilización disponible comercialmente, tal como el sistema VHP-MD880 (Steris Corp., Mentor, Ohio) siguiendo el protocolo recomendado del fabricante. Tras la esterilización con peróxido de hidrógeno en fase vapor, se estudia el contenido de paclitaxel en el producto como se describe para el Método de Ensayo B-II.

Método de Ensayo H - Estabilidad en la esterilización con peróxido de hidrógeno en fase plasma

Un método adicional para esterilizar un producto sanitario de la invención es la esterilización con peróxido de hidrógeno en fase plasma. El producto sanitario implantable se coloca en una bolsa de polietileno transpirable (p.ej. una bolsa Tyvek) y se expone a peróxido de hidrógeno en fase plasma mediante el uso de una cámara de esterilización disponible comercialmente, tal como el sistema Sterrad 100NX (Advanced Sterilization Products, Irvine, California) siguiendo el protocolo recomendado del fabricante. Tras la esterilización con peróxido de hidrógeno en fase plasma, se puede determinar el contenido de paclitaxel en el producto como se describe para el Método de Ensayo B-II.

Métodos de Ensayo I-I, I-II, J-I y J-II - manipulación de balones, stents e injertos de stent

5 El impacto de la manipulación sobre un balón, stent o injerto de stent (p.ej. durante el procesamiento típico en la fabricación y después la implantación) se puede estudiar comparando, por ejemplo, el peso del balón, stent o injerto de stent completo antes y después de la manipulación, o la cantidad de paclitaxel en el balón, stent o injerto de stent antes y después de la manipulación (mediante el uso del Método de Ensayo B-I o B-II). Los balones se manipulan según el Método de Ensayo I-I, o el Método de Ensayo I-I seguido del Método de Ensayo I-II, y los stents e injertos de stent se manipulan según el Método de Ensayo J-I, o el Método de Ensayo J-I seguido del Método de Ensayo J-II.

Método de Ensayo I-I - Compactación y restricción de balones

10 Los balones se compactan diametralmente hasta un diámetro externo de 3,36 mm mediante el uso de medios conocidos para los expertos en la técnica de stents e injertos de stent auto-expandibles. Una vez compactados, los balones se restringen en el estado compactado en un tubo de restricción con un diámetro interno de 3,6 mm.

Método de Ensayo I-II - Despliegue de balones

15 Los balones se despliegan inflándolos mediante el uso de un sistema de despliegue que usa agua para inflar los balones a una presión de 6 atm. La presión se mantiene durante 1 minuto antes de liberar la presión y retirar con cuidado el balón.

Método de Ensayo J-I - Compactación y restricción de stents e injertos de stent

20 Los stents e injertos de stent se compactan diametralmente hasta un diámetro externo de 3,0 mm mediante el uso de medios conocidos para los expertos en la técnica de injertos de stent auto-expandibles. Una vez compactados, los stents e injertos de stent se restringen en el estado compactado en un tubo de restricción con un diámetro interno de 3,0 mm.

Método de Ensayo J-II - Despliegue de stents o injertos de stent

Los stents o injertos de stent se despliegan extrayéndolos del tubo de restricción mediante el uso de hilos encerados unidos.

Método de Ensayo K - Análisis del contacto con la sangre (pérdida de plaquetas)

25 Los productos sanitarios de la invención, en particular los que comprenden un revestimiento de heparina, se pueden analizar llevando a cabo un estudio del contacto con la sangre, para estudiar sus propiedades tromborresistentes.

30 Un procedimiento que se puede usar cuando el producto sanitario es un injerto de stent es el siguiente. En primer lugar, el injerto de stent se lava con solución salina 0,15 M durante 15 min para asegurar una humectación completa. El injerto de stent humedecido se coloca en tubos de PVC heparinizados que contienen sangre completa, y se deja rotar en un bucle circulante a 20 rpm (véase Ekdahl K. N., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2013, 735, 257-270 para un procedimiento representativo). Las plaquetas de sangre fresca y de la sangre recogida de los tubos se cuentan en un contador de células para medir la pérdida de plaquetas. Una gran pérdida de plaquetas indica un escaso comportamiento tromborresistente del producto, en particular de la primera capa de revestimiento. A la inversa, una pérdida mínima de plaquetas indica un producto tromborresistente, en particular con una primera capa de revestimiento tromborresistente.

35

40 El control negativo es un bucle vacío de PVC heparinado sin ningún producto. Esto representa un control tromborresistente para el que la sangre incubada debería demostrar solamente una pérdida mínima de plaquetas. El control positivo es un bucle vacío de PVC sin heparinar sin ningún producto. Esto representa un control trombogénico para el que se debería observar una gran pérdida de plaquetas. Los controles se incluyen para asegurar la calidad del experimento y la sangre.

Método de Ensayo L - Análisis de la bioactividad de heparina por medio de la actividad de unión a HCII (función de heparina cuantitativa)

45 Para los productos sanitarios de la invención que comprenden un revestimiento de heparina, se puede medir la bioactividad de la heparina del producto según el documento WO2009/064372 (Gore Enterprise Holdings, Inc.) midiendo la capacidad de la heparina de unirse a una cantidad conocida de cofactor de heparina II (HCII), mediante el uso de un ensayo como describió Larsen M. L., et al., en "Assay of plasma heparin using thrombin and the chromogenic substrate H-D-Phe-Pip-Arg-pNA (S-2238)". *Thromb Res* 13:285-288 (1978) y Pasche B., et al., en "A binding of antithrombin to immobilized heparin under varying flow conditions." *Artif. Organs* 1991; 15:281-491). Los resultados se expresan como picomoles de cofactor de heparina II (HCII) unidos por centímetro cuadrado aparente de superficie del producto (pmol de HCII/cm² de superficie del producto). El área superficial aparente del producto no tiene en cuenta las múltiples superficies cubiertas ni las consideraciones de porosidad de un producto compuesto de un material poroso. Si la superficie del producto es porosa, no se tiene en cuenta el efecto de la porosidad sobre el área superficial para estos cálculos. Por ejemplo, el área superficial aparente de un injerto vascular de ePTFE tubular cilíndrico (que está hecho de un material poroso) con heparina inmovilizada sobre el material del sustrato que

50

constituye la superficie interna del injerto tubular se calcula como para cualquier geometría cilíndrica, como $2\pi rL$: donde r es el radio interno del injerto; L es la longitud axial; y π es el número pi.

Método de Ensayo M - Análisis de la bioactividad de heparina por medio de la actividad de unión a ATIII (función de heparina cuantitativa)

- 5 Para los productos sanitarios de la invención que comprenden un revestimiento de heparina, se puede medir la bioactividad de la heparina del producto midiendo la capacidad de la heparina de unirse a antitrombina III (ATIII) como describió Pasche, et al. en "A binding of antithrombin to immobilized heparin under varying flow conditions" (Artif. Organs 1991; 15:281 -491) y Larsen M. L., et al. en "Assay of plasma heparin using thrombin and the chromogenic substrate H-D-Phe-Pip-Arg-pNA" (S-2238) (Thromb. Res. 1978; 13:285-288). Las muestras lavadas se incuban con un exceso de antitrombina en disolución para saturar todos los sitios de unión de antitrombina disponibles de la superficie de heparina. La antitrombina adsorbida de manera inespecífica se elimina lavando mediante el uso de una disolución salina. Posteriormente, la antitrombina unida de manera específica a la heparina unida a la superficie se libera incubando con una disolución de heparina a una concentración elevada. Finalmente, la antitrombina liberada de la superficie de heparina se mide en un ensayo de inhibición de trombina, basado en un sustrato cromogénico de trombina. Los resultados se expresan en forma de picomoles de antitrombina III (ATIII) unidos por centímetro cuadrado aparente del producto (pmol de ATIII/cm² de superficie del producto). El área superficial aparente del producto no tiene en cuenta las múltiples superficies cubiertas ni las consideraciones de porosidad de un producto compuesto de un material poroso. Si la superficie del producto es porosa, no se tiene en cuenta el efecto de la porosidad sobre el área superficial para estos cálculos. Por ejemplo, el área superficial aparente de un injerto vascular de ePTFE tubular cilíndrico (que está hecho de un material poroso) con heparina inmovilizada sobre el material del sustrato que constituye la superficie interna del injerto tubular se calcula como para cualquier geometría cilíndrica, como $2\pi rL$: donde r es el radio interno del injerto; L es la longitud axial; y π es el número pi.

Método de Ensayo N - Análisis de la densidad de heparina (unión de heparina cuantitativa)

- 25 La cuantificación de la heparina inmovilizada en la superficie se puede llevar a cabo mediante la degradación completa de la heparina, seguido de una determinación colorimétrica de los productos de reacción liberados en disolución. La degradación se consigue haciendo reaccionar la superficie de heparina con un exceso de nitrato sódico en condiciones ácidas. Los productos de degradación, principalmente disacáridos, se cuantifican colorimétricamente en una reacción con MBTH (hidrocloruro de 3-metil-2-benzotiazolinon hidrazona), básicamente como se describe en Smith R.L. y Gilkerson E (1979), Anal Biochem 98, 478-480.

- 30 Método de Ensayo O - Técnicas de tinción

Los productos de la invención se pueden someter a una disolución de tinción de azul de toluidina (200 mg/L en agua) sumergiéndolos en la disolución durante 2 minutos, seguido de lavado exhaustivo con agua. Se observa un color azul o violeta sobre las superficies que contienen una carga negativa neta, p.ej. restos de heparina inmovilizada.

Método de Ensayo P - Biocompatibilidad de la superficie

- 35 La biocompatibilidad de una superficie de un producto sanitario implantable de la invención se puede estudiar como se describe en Lappegard, K. T 2008, J. Biomed. Mater. Res. Vol 87, 129-135. Un procedimiento que se puede usar para analizar la respuesta inflamatoria de un stent o injerto de stent de la invención tras la eliminación del revestimiento de Paclitaxel (según el Método de Ensayo B-II) es el siguiente. En primer lugar, el stent o injerto de stent se lava con una solución salina 0,15 M durante 15 min. El stent o injerto de stent lavado se coloca en tubos de PVC heparinizados que contienen sangre completa, y se deja rotar en un bucle circulante a 20 rpm (véase Ekdahl K. N., Advances in Experimental Medicine and Biology, 2013, 735, 257-270 para un procedimiento representativo). Tras la incubación, la sangre se centrifuga durante 15 min, 3220 g a 4 °C. El plasma se congela en alícuotas a -70 °C para el análisis posterior de las citocinas. Las muestras de plasma se analizan mediante el uso de un ensayo múltiple de citocinas (Bio-Plex Human Cytokine 27-Plex Panel, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) según el método descrito por Lappegard et al. (anteriormente mencionado).

- 45 El control negativo es un bucle vacío de PVC heparinizado sin ningún producto. Esto representa un control no inflamatorio para el que la sangre incubada debería demostrar una cantidad nula o mínima de marcadores inflamatorios. El control positivo es un bucle vacío de PVC sin heparinizar sin ningún producto. Esto representa un control inflamatorio para el que se debería observar una gran cantidad de marcadores inflamatorios. Los controles se incluyen para asegurar la calidad del experimento y la sangre.

Método de Ensayo Q - Ensayo de agitación (adherencia del revestimiento)

- 55 Se puede analizar la adherencia del revestimiento al producto en un ensayo de agitación. Los productos revestidos se colocan en un tubo de ensayo Falcon de 15 mL y se golpean suavemente contra el fondo del tubo de ensayo durante 30 segundos para someter a tensión a la muestra. El revestimiento débilmente unido se desprenderá de la superficie del producto y caerá en el tubo de ensayo. Se analiza el contenido de paclitaxel del material en el tubo de ensayo mediante el uso de un análisis de UPLC (Métodos de Análisis). La adherencia del revestimiento se mide en porcentaje de paclitaxel perdido tras la agitación respecto de la carga teórica de paclitaxel sobre el producto.

Ejemplo 1: Método de preparación del revestimiento de la invención - injertos de stent

Las endoprótesis GORE® VIABAHN® con superficie bioactiva de heparina (como se describe en "Materiales") son injertos de stent que se han pre-revestido con una capa de revestimiento de heparina inmovilizada. Los injertos de stent pre-revestidos se sobre-revistieron mediante el uso del siguiente procedimiento general:

- 5 Se prepararon formulaciones de revestimiento de la invención que contenían paclitaxel, etil urea y cafeína; paclitaxel, etil urea y ácido succínico; y paclitaxel, etil urea y ácido glutárico disolviendo el paclitaxel, etil urea y cafeína o ácido succínico o ácido glutárico, según fuera adecuado, en acetona/agua (80/20 (v/v)). Cada disolución de revestimiento se aplicó después a un injerto de stent pre-revestido en forma expandida como sigue. Los injertos de stent se revistieron en el extremo proximal (cubriendo la porción de hasta 5 mm del extremo proximal) dispensando la disolución de revestimiento (mediante el uso de una bomba de jeringa ajustada a una velocidad de dispensación de 15 $\mu\text{L}/\text{min}$ mientras se movía la aguja 1 mm tras cada etapa de dispensación) con una rotación de 200 rpm.

Los componentes de cada formulación se muestran en la Tabla 1 y los métodos específicos descritos en los Ejemplos 1a, 1b y 1c más adelante.

- 15 Como ejemplo comparativo, se preparó una disolución de revestimiento que contenía paclitaxel y urea como se describe en el Ejemplo 2d.

La carga final de paclitaxel sobre el área revestida para todos los productos fue de aproximadamente 6,37 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ (estimada dispensando un volumen conocido de disolución con una concentración conocida de paclitaxel).

Tabla 1 - Formulaciones de revestimiento para preparar los injertos de stent de la invención (1a-1c) y el comparador (1d)

Ejemplo	Ptx [mg]	Etil urea [mg]	Cafeína [mg]	Ácido succínico [mg]	Ácido glutárico [mg]	Urea [mg]	Acetona [mL]	Agua [mL]
1a	95	12	12	-	-	-	4	1
1b	95	12	-	12	-	-	4	1
1c	95	12	-	-	12	-	4	1
1d	80	-	-	-	-	20	4	1

- 20 Ejemplo 1a: Revestimiento de la invención que contiene paclitaxel (carga de 100 μg), cafeína y etil urea - injerto de stent

Se añadieron 95 mg de paclitaxel, 12 mg de etil urea y 12 mg de cafeína a un vial de vidrio. Se añadió una mezcla de acetona (4 mL) y agua (1 mL) para formar una disolución que se dejó disolver mientras se agitaba a temperatura ambiente. La disolución de revestimiento resultante (19 mg de paclitaxel/mL) se aplicó al injerto de stent mediante el uso de una bomba de jeringa dispensando (4 x 1,3) μL sobre el extremo proximal del injerto de stent como se describió anteriormente en el procedimiento general. El injerto de stent revestido se dejó secar después a temperatura ambiente durante la noche.

- 25

Ejemplo 1b: Revestimiento de la invención que contiene paclitaxel (carga de 100 μg), ácido succínico y etil urea - injerto de stent

Se añadieron 95 mg de paclitaxel, 12 mg de etil urea y 12 mg de ácido succínico a un vial de vidrio. Se añadió una mezcla de acetona (4 mL) y agua (1 mL) para formar una disolución que se dejó disolver mientras se agitaba a temperatura ambiente. La disolución de revestimiento resultante (19 mg de paclitaxel/mL) se aplicó al injerto de stent mediante el uso de una bomba de jeringa dispensando (4 x 1,3) μL sobre el extremo proximal del injerto de stent como se describió anteriormente en el procedimiento general. El injerto de stent revestido se dejó secar después a temperatura ambiente durante la noche.

- 30

- 35 Ejemplo 1c: Revestimiento de la invención que contiene paclitaxel (carga de 100 μg), ácido glutárico y etil urea - injerto de stent

Se añadieron 95 mg de paclitaxel, 12 mg de etil urea y 12 mg de ácido glutárico a un vial de vidrio. Se añadió una mezcla de acetona (4 mL) y agua (1 mL) para formar una disolución que se dejó disolver mientras se agitaba a temperatura ambiente. La disolución de revestimiento resultante (19 mg de paclitaxel/mL) se aplicó al injerto de stent mediante el uso de una bomba de jeringa dispensando (4 x 1,3) μL sobre el extremo proximal del injerto de stent como se describió anteriormente en el procedimiento general. El injerto de stent revestido se dejó secar después a temperatura ambiente durante la noche.

- 40

Ejemplo 1d: Revestimiento de comparador que contiene paclitaxel (carga de 100 μg) y urea - injerto de stent

Se añadieron 80 mg de paclitaxel y 20 mg de urea a un vial de vidrio. Se añadió una mezcla de acetona (4 mL) y agua (1 mL) para formar una disolución que se dejó disolver mientras se agitaba a temperatura ambiente. La disolución de

- 45

revestimiento resultante (16 mg de paclitaxel/mL) se aplicó al injerto de stent mediante el uso de una bomba de jeringa dispensando (4 x 1,6) µL sobre el extremo proximal del injerto de stent como se describió anteriormente en el procedimiento general. El injerto de stent revestido se dejó secar después a temperatura ambiente durante la noche.

Ejemplo 2: Análisis del contenido de paclitaxel de los injertos de stent revestidos

5 Para verificar la cantidad real de paclitaxel aplicada a los injertos de stent revestidos según los Ejemplos 1a-1d, se determinó la cantidad de paclitaxel en el revestimiento mediante el uso del Método de Ensayo B-II. La cantidad de paclitaxel sobre los injertos de stent fue de 84,3±4,7, 84,8±9,3, 74,1±8,9 y 71 µg para los Ejemplos 1a, 1b, 1c y 1d, respectivamente. El error se informa como la diferencia entre cada uno de los dos puntos de datos y la media para los Ejemplos 1a, 1b y 1c. Los resultados medios se muestran en la Tabla 2.

10 Tabla 2 - Contenido de paclitaxel sobre injertos de stent analizado mediante el uso del Método de Ensayo B-II

Ejemplo	Carga teórica [µg]	Contenido medio de Ptx* [µg]	N
1a	100	84	2
1b	100	85	2
1c	100	74	2
1d	100	71	1

* Media determinada mediante el uso del Método de Ensayo B-II.

Se pudo observar una diferencia mínima en la carga de paclitaxel sobre los injertos de stent de los diferentes ejemplos. Se atribuye la pequeña variación del paclitaxel depositado sobre los injertos de stent al método de aplicación, y no se considera que dependa de la formulación de revestimiento.

15 Ejemplo 3: Análisis de la absorción de paclitaxel en tejido porcino (*in vitro*) de los injertos de stent revestidos

Los injertos de stent preparados según los Ejemplos 1a-d se examinaron con respecto a la capacidad de transferir paclitaxel desde su superficie al tejido vascular mediante el uso del Método de Ensayo A-II. Cada revestimiento se analizó dos veces (N = 2) aparte de los injertos de stent revestidos según el Ejemplo 1b, que también se usaron como referencia interna para cada análisis de los injertos de stent para los Ejemplos 1a, 1c y 1d (por lo tanto, N = 8). La cantidad de paclitaxel en el tejido porcino fue de 143,5±7,5, 112,7±38,8 145,0±43,0 y 57,0±1,9 µg/g de tejido para los Ejemplos 1a, 1b, 1c y 1d, respectivamente. El error se informa como la diferencia entre cada uno de los dos puntos de datos y la media para los Ejemplos 1a, 1c y 1d. El error para el Ejemplo 1b se informa como la desviación estándar. Los resultados medios se pueden observar en la Tabla 3, y los datos de "Media normalizada respecto del revestimiento 1b [%]" se resumen en la Figura 1.

25 Tabla 3 - Absorción de paclitaxel (*in vitro*) para los injertos de stent de la invención (1a-1c) y el comparador (1d)

Ejemplo	Excipiente	Absorción media de Ptx [µg/g de tejido]*	Media normalizada respecto del revestimiento 1b [%]	N
1a	Etil urea + cafeína	143	107	2
1b	Etil urea + ácido succínico	113	100	8
1c	Etil urea + ácido glutárico	145	109	2
1d	Urea	57	61	2

* Media determinada mediante el uso del Método de Ensayo A-II, Método de Ensayo B-II y análisis de UPLC.

Es evidente a partir de los resultados de la columna de "Absorción de Ptx" de la Tabla 3 que los injertos de stent de la invención 1a, 1b y 1c alcanzaron niveles terapéuticamente relevantes de absorción de paclitaxel en el tejido vascular. Los resultados se normalizaron con respecto a la referencia interna (injertos de stent revestidos según el Ejemplo 1b) y se calcularon como valores medios normalizados respecto del revestimiento 1b (100%), como se muestra en la columna "Media normalizada respecto del revestimiento 1b" de la Tabla 3. Estos resultados se ilustran en la Figura 1, donde es evidente que los injertos de stent de la invención 1a, 1b y 1c mostraron una absorción de paclitaxel mayor en el tejido que el comparador de injerto de stent 1d, mediante el uso del injerto de stent 1b como referencia interna.

Ejemplo 4: Análisis del contenido de paclitaxel de los injertos de stent revestidos tras el Método de Ensayo A

35 Los injertos de stent previamente examinados con respecto a la capacidad de transferir paclitaxel desde su superficie al tejido vascular mediante el uso del Método de Ensayo A (es decir, los injertos de stent del Ejemplo 3) se analizaron para determinar la cantidad de paclitaxel restante sobre el producto, mediante el uso del Método de Ensayo B-II. La cantidad de paclitaxel sobre los injertos de stent fue de 49,5±7,0, 53,1±5,0, 50,0±4,9 y 42,4±7,8 µg para los Ejemplos 1a, 1b, 1c y 1d, respectivamente. El error se informa como la diferencia entre cada uno de los dos puntos de datos y

la media. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 - Contenido de paclitaxel tras el Método de Ensayo A sobre injertos de stent analizado mediante el uso del Método de Ensayo B-II.

Ejemplo	Excipiente	Contenido de Ptx [µg]	Porcentaje de la carga teórica, 100 µg [%]	N
1a	Etil urea + cafeína	50	50	2
1b	Etil urea + ácido succínico	53	53	2
1c	Etil urea + ácido glutárico	50	50	2
1d	Urea	42	42	2

- 5 Se descubrió que el contenido de paclitaxel sobre los injertos de stent de la invención (1a, 1b y 1c) fue mayor tras el Método de Ensayo A en comparación con el injerto de stent comparador 1d. Cuando estos resultados se tomaron en conjunto con los datos de la Tabla 3 del Ejemplo 3 (absorción de paclitaxel), es interesante indicar que los injertos de stent de la invención exhibieron una absorción de paclitaxel mayor en el tejido vascular, y un contenido restante de paclitaxel también mayor sobre el producto usado, en comparación con el comparador 1d que exhibió una absorción inferior de paclitaxel, y un contenido restante de paclitaxel también inferior sobre el producto usado. Esto indica una eficacia mayor desde el punto de vista de la absorción de paclitaxel en el tejido para los productos de la invención 1a, 1b y 1c en comparación con el comparador 1d.

Ejemplo 5 - Construcción de un balón cubierto de ePTFE para el uso con el revestimiento de la invención

- 15 Se obtuvo el material de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) con las siguientes propiedades típicas: grosor de 38,1 micras, anchura de 2,7 cm, masa/área de 8,73 g/m², tensión de rotura de la matriz (MTS) longitudinal (es decir, "dirección de la máquina") de 283,5 MPa, MTS transversal de 11,0 MPa, fuerza longitudinal de ruptura de 0,112 kgf/mm, y punto de burbuja en IPA de 9,93 kPa.

- 20 Se obtuvo un mandril de acero inoxidable de 1,7 mm x 170 mm, y se cortó una longitud del material de ePTFE descrito anteriormente a 160 mm. El fragmento de ePTFE se enrolló longitudinalmente alrededor del mandril (es decir, "envuelto como un cigarrillo") aproximadamente cinco veces, con la dirección de la máquina paralela a la longitud del mandril.

Se obtuvo otro tipo de material de ePTFE para que sirviera como adyuvante de fabricación. Este ePTFE tuvo las siguientes propiedades típicas: grosor de 8,9 micras, anchura de 24 mm, masa/área de 2,43 g/m², MTS longitudinal de 661,9 MPa, MTS transversal de 9,9 MPa, y punto de burbuja en IPA de 4,83 kPa.

- 25 Este segundo material de ePTFE se enrolló helicoidalmente sobre el primer tubo enrollado con ePTFE con un primer ángulo de 45 grados de inclinación con un solapamiento del 50% desde un extremo del tubo previamente enrollado hasta el otro, y después con un ángulo invertido de 45 grados de inclinación desde el extremo hasta el extremo del tubo de ePTFE enrollado subyacente. Esto produjo aproximadamente 4 capas de enrollamiento solapado.

- 30 El mandril y los enrollamientos de ePTFE se trataron térmicamente durante 3 minutos a 380 °C, y se dejaron enfriar a temperatura ambiente. El enrollamiento solapado de ePTFE helicoidal se retiró y se descartó.

Se obtuvo un tubo de nailon que tuvo un diámetro interior de 2,16 mm y un grosor de la pared de 0,038 mm. El primer tubo enrollado de material de ePTFE se cortó hasta una longitud de 44 mm sobre el mandril, y se retiró del mandril. El diámetro interno del tubo de ePTFE se incrementó para ajustarlo sobre el tubo de nailon usando un mandril cónico de acero inoxidable. El tubo de ePTFE se colocó después de manera co-radial sobre el tubo de nailon.

- 35 Se obtuvo un catéter de balón de nailon largo de 5 mm x 40 mm con una luz para una guía de 0,89 mm (Bavaria Medizin Technologie, modelo nº BMT-035, artículo nº 08GL-504A). Se insertó un mandril de acero inoxidable de 0,89 mm en la luz de la guía distal del catéter de balón para tensar el área del catéter próximo al balón. El balón se infló a 2 atmósferas. El balón parcialmente inflado se bañó manualmente en una disolución que comprendió Fluorinert FC-72 (3M, Saint Paul, MN) y un copolímero de fluoroelastómero termoplástico de tetrafluoroetileno/perfluorometilviniléter (TFE/PMVE) como se enseñó en los documentos US7.049.380 y US8.048.440 (Gore Enterprise Holdings, Inc.).

- 40 El balón se mantuvo en la disolución durante aproximadamente 1 segundo, se retiró y se golpeó suavemente para eliminar el exceso de disolución. El balón revestido se dejó secar durante 15 segundos. Este proceso de revestimiento mediante baño manual se repitió 3 veces para producir 3 revestimientos sobre el balón. El balón se desinfló después aproximadamente hasta su diámetro compactado original aplicando un vacío en el orificio de inflado del catéter.

- 45 El tubo de nailon y el ensamblaje de tubo enrollado de ePTFE como se describió anteriormente se ajustó de manera co-radial sobre el balón re-compactado y revestido, y se centró sobre las bandas marcadoras radiopacas del catéter de balón. El tubo enrollado de ePTFE se mantuvo en su lugar mientras se retiraba manualmente el tubo de nailon. El

balón se infló a aproximadamente 2-3 atmósferas durante 30 segundos. Esto creó una unión adhesiva entre la pared interna del tubo enrollado de ePTFE y el revestimiento de TFE/PMVE sobre el balón de nailon. El balón se desinfló después aproximadamente hasta sus dimensiones compactadas originales.

Ejemplo 6: Método de preparación del revestimiento de la invención - balones

- 5 Se utilizaron dos tipos de balones, uno que comprendió nailon y el otro que comprendió ePTFE. Los balones se sobre-revistieron mediante el uso del siguiente procedimiento general.

10 Se prepararon formulaciones de revestimiento de la invención que contenían paclitaxel, etil urea y cafeína; paclitaxel, etil urea y ácido succínico; y paclitaxel, etil urea y ácido glutárico disolviendo el paclitaxel, etil urea y cafeína o ácido succínico o ácido glutárico, según fuera adecuado, en acetona/agua (80/20 (v/v)). Los balones (5 mm de diámetro) se revistieron mientras estaban inflados (cubriendo todo el producto, 40 mm) dispensando la disolución de revestimiento (mediante el uso de una pipeta mientras se giraba manualmente el balón).

Los componentes de cada formulación se muestran en la Tabla 5 y los métodos específicos descritos en los Ejemplos 6a, 6b y 6c más adelante.

- 15 Como ejemplo comparativo, se preparó una disolución de revestimiento que contenía paclitaxel y urea como se describe en el Ejemplo 6d.

La carga final de paclitaxel sobre el área revestida para los balones de nailon fue de aproximadamente 4,0 µg/mm².

La carga final de paclitaxel sobre el área revestida para los balones de ePTFE fue de aproximadamente 3,2 µg/mm².

Tabla 5 - Formulaciones de revestimiento para preparar los balones de la invención (6a-6c) y el comparador (6d)

Ejemplo	Ptx [mg]	Etil urea [mg]	Cafeína [mg]	Ácido succínico [mg]	Ácido glutárico [mg]	Urea [mg]	Acetona [mL]	Agua [mL]
6a	95	12	12	-	-	-	4	1
6b	95	12	-	12	-	-	4	1
6c	95	12	-	-	12	-	4	1
6d	80	-	-	-	-	20	4	1

- 20 Ejemplo 6a: Revestimiento de la invención que contiene paclitaxel (carga de 2,0 o 2,5 mg), cafeína y etil urea - balón

25 Se añadieron 95 mg de paclitaxel, 12 mg de etil urea y 12 mg de cafeína a un vial de vidrio. Se añadió una mezcla de acetona (4 mL) y agua (1 mL) para formar una disolución que se dejó disolver mientras se agitaba a temperatura ambiente. La disolución de revestimiento resultante (19 mg de paclitaxel/mL) se aplicó al balón mediante el uso de una pipeta dispensando 105 o 131 µL (según la carga deseada) sobre el balón como se describió anteriormente en el procedimiento general. El injerto de balón revestido se dejó secar después a temperatura ambiente durante la noche.

Ejemplo 6b: Revestimiento de la invención que contiene paclitaxel (carga de 2,0 o 2,5 mg), ácido succínico y etil urea - balón

30 Se añadieron 95 mg de paclitaxel, 12 mg de etil urea y 12 mg de ácido succínico a un vial de vidrio. Se añadió una mezcla de acetona (4 mL) y agua (1 mL) para formar una disolución que se dejó disolver mientras se agitaba a temperatura ambiente. La disolución de revestimiento resultante (19 mg de paclitaxel/mL) se aplicó al balón mediante el uso de una pipeta dispensando 105 o 131 µL (según la carga deseada) sobre el balón como se describió anteriormente en el procedimiento general. El injerto de balón revestido se dejó secar después a temperatura ambiente durante la noche.

- 35 Ejemplo 6c: Revestimiento de la invención que contiene paclitaxel (carga de 2,0 o 2,5 mg), ácido glutárico y etil urea - balón

40 Se añadieron 95 mg de paclitaxel, 12 mg de etil urea y 12 mg de ácido glutárico a un vial de vidrio. Se añadió una mezcla de acetona (4 mL) y agua (1 mL) para formar una disolución que se dejó disolver mientras se agitaba a temperatura ambiente. La disolución de revestimiento resultante (19 mg de paclitaxel/mL) se aplicó al balón mediante el uso de una pipeta dispensando 105 o 131 µL (según la carga deseada) sobre el balón como se describió anteriormente en el procedimiento general. El injerto de balón revestido se dejó secar después a temperatura ambiente durante la noche.

Ejemplo 6d: Revestimiento comparador que contiene paclitaxel (carga de 2,5 mg) y urea - balón

Se añadieron 80 mg de paclitaxel y 20 mg de urea a un vial de vidrio. Se añadió una mezcla de acetona (4 mL) y agua

(1 mL) para formar una disolución que se dejó disolver mientras se agitaba a temperatura ambiente. La disolución de revestimiento resultante (16 mg de paclitaxel/mL) se aplicó al balón mediante el uso de una pipeta dispensando 156 µL sobre el balón como se describió anteriormente en el procedimiento general. El injerto de balón revestido se dejó secar después a temperatura ambiente durante la noche.

5 Ejemplo 7: Análisis del contenido de paclitaxel de los balones revestidos

Para verificar la cantidad real de paclitaxel aplicada a los balones revestidos según los Ejemplos 6a-6d, se determinó la cantidad de paclitaxel en el revestimiento mediante el uso del Método de Ensayo B-II. El contenido hallado de Ptx osciló en 2,2-2,4 mg para el balón de nailon y 1,9-2,2 mg para el balón de ePTFE. Los resultados se muestran en la Tabla 5. También se analizó un balón comercialmente disponible comercializado por Medtronic, vendido con el nombre comercial IN.PACT Admiral Drug-Coated Balloon. La carga teórica es desconocida, pero el valor medido fue 2,46±0,05 µg. El error se informa como la diferencia entre cada uno de los dos puntos de datos y la media.

Tabla 6 - Contenido de paclitaxel sobre balones analizado mediante el uso del Método de Ensayo B-II

Ejemplo	Tipo de balón	Carga teórica [mg]	Contenido de Ptx [mg]	N
6a	Nailon	2,5	2,2	1
6b	Nailon	2,5	2,3	1
6c	Nailon	2,5	2,2	1
6d	Nailon	2,5	2,4	1
6a	ePTFE	2,0	2,2	1
6b	ePTFE	2,0	1,9	1
6c	ePTFE	2,0	2,0	1
-	Balón comercial	N/A	2,5	2

Los resultados de la Tabla 6 indican que las formulaciones de revestimiento del Ejemplo 6a-6c se pueden aplicar a una diversidad de materiales.

Ejemplo 8: Análisis de la absorción de paclitaxel en tejido porcino (*in vitro*) de los balones revestidos

Balones de nailon

Los balones de nailon preparados según los Ejemplos 6a a 6d se examinaron *in vitro* con respecto a la capacidad de transferir paclitaxel desde su superficie al tejido vascular mediante el uso según el Método de Ensayo A-I. Cada revestimiento se analizó dos veces (N=2) aparte de los balones revestidos según el Ejemplo 6b, que también se usaron como referencia interna para cada análisis de los balones para los Ejemplos 6a, 6c y 6d (por lo tanto, N=8). La cantidad de paclitaxel hallada en el tejido porcino fue 201±67, 343±140, 389±225 y 282±36 µg/g de tejido para los Ejemplos 6a, 6b, 6c y 6d respectivamente. El error se informa como la diferencia entre cada uno de los dos puntos de datos y la media para los Ejemplos 6a, 6c y 6d. El error para el Ejemplo 6b se informa como la desviación estándar. Los resultados se pueden observar en la Tabla 7, y los datos de "Media normalizada respecto del revestimiento 6b [%]" se resumen en la Figura 2.

Tabla 7 - Absorción de paclitaxel (*in vitro*) para los balones de nailon de la invención (6a-6c) y el comparador (6d)

Ejemplo	Tipo de balón	Excipiente	Absorción media de Ptx [µg/g de tejido]	Media normalizada respecto del revestimiento 6b [%]	N
6a	Nailon	Etilurea + cafeína	201	116	2
6b	Nailon	Etilurea + ácido succínico	343	100	8
6c	Nailon	Etilurea + ácido glutárico	389	204	2
6d	Nailon	Urea	282	61	2

Es evidente a partir de los resultados de la columna de "Absorción de Ptx" de la Tabla 7 que los balones de nailon de la invención 6a, 6b y 6c alcanzaron niveles terapéuticamente relevantes de absorción de paclitaxel en el tejido vascular. Los resultados se normalizaron con respecto a la referencia interna (balones revestidos según el Ejemplo 6b) y se calcularon como valores medios normalizados respecto del revestimiento 6b (100%), como se muestra en la columna "Media normalizada respecto del revestimiento 6b" de la Tabla 7. Estos resultados se ilustran en la Figura 2, donde es evidente que los balones de nailon de la invención 6a, 6b y 6c mostraron una absorción de paclitaxel mayor en el tejido

que el comparador de balón de nailon 6d, mediante el uso del balón de nailon 6b como referencia interna.

Balones de ePTFE

5 Los balones de ePTFE preparados según los Ejemplos 6a a 6d se examinaron con respecto a la capacidad de transferir paclitaxel desde su superficie al tejido vascular mediante el uso según el Método de Ensayo A-I. Cada revestimiento se analizó dos veces (N=3). La cantidad de paclitaxel hallada en el tejido porcino fue de 377 ± 110 , 211 ± 66 y 242 ± 76 $\mu\text{g/g}$ de tejido para los Ejemplos 6a, 6b y 6c, respectivamente. El error se informó como la desviación estándar. Los resultados medios se pueden observar en la Tabla 8.

Tabla 8 - Absorción de paclitaxel para los balones de ePTFE de la invención (6a-6c).

Ejemplo	Tipo de balón	Excipiente	Absorción de Ptx [$\mu\text{g/g}$ de tejido]	Porcentaje del revestimiento 3b [%]	N
6a	ePTFE	Etilurea + cafeína	377	179	3
6b	ePTFE	Etilurea + ácido succínico	211	100	3
6c	ePTFE	Etilurea + ácido glutárico	242	115	3

10 Como se puede observar a partir de la Tabla 8, el paclitaxel puede migrar desde el producto implantable hacia la pared del vaso a niveles terapéuticamente relevantes para los balones de ePTFE revestidos 6a-6c.

Ejemplo 9: Análisis del contenido de paclitaxel de los balones revestidos tras el Método de Ensayo A

15 Los balones de nailon y ePTFE previamente examinados con respecto a la capacidad de transferir paclitaxel desde su superficie al tejido vascular mediante el uso del Método de Ensayo A (es decir, los balones del Ejemplo 8) se analizaron para determinar la cantidad de paclitaxel restante sobre el producto, mediante el uso del Método de Ensayo B-II.

20 Para los balones de nailon, la cantidad de paclitaxel hallada fue de $355,7 \pm 139,7$, $437,2 \pm 177,9$, $558,5 \pm 24,2$ y $525,4 \pm 37,5$ μg para los Ejemplos 6a, 6b, 6c y 6d, respectivamente. El error se informa como la diferencia entre cada uno de los dos puntos de datos y la media para los Ejemplos 6a, 6c y 6d. El error para el Ejemplo 6b se informa como la desviación estándar. Los resultados medios se muestran en la Tabla 9.

Para los balones de ePTFE, la cantidad de paclitaxel hallada fue de $1000 \pm 91,1$, $1011 \pm 55,1$ y $1167 \pm 79,9$ μg para los Ejemplos 6a, 6b y 6c, respectivamente. El error se informó como la desviación estándar. Los resultados medios se muestran en la Tabla 9.

25 Tabla 9 - Contenido de paclitaxel tras el Método A sobre balones analizado mediante el uso del Método de Ensayo B-II

Ejemplo	Tipo de balón	Excipiente	Contenido de Ptx [$\mu\text{g/g}$ de tejido]	Porcentaje restante de la carga inicial 2500 μg [%]**	N
6a	Nailon	Etil urea / cafeína	356	14	2
6b	Nailon	Etil urea / ácido succínico	437	17	8
6c	Nailon	Etil urea / ácido glutárico	559	22	2
6d	Nailon	Etil urea	525	21	2
6a	ePTFE	Etil urea / cafeína	1000	75	3
6b	ePTFE	Etil urea / ácido succínico	1011	40	3
6c	ePTFE	Etil urea / ácido glutárico	1167	47	3

* Error informado como la diferencia entre cada uno de los dos puntos de datos y la media.

** Error informado como la desviación estándar

30 A partir de los datos de la Tabla 9 se puede observar que los tres balones de ePTFE revestidos (6a-6c, ePTFE) conservaron niveles mayores de paclitaxel tras el análisis *in vitro* del Ensayo A, en comparación con los balones de nailon.

Ejemplo 10: Análisis de 1 día de la absorción de paclitaxel en el tejido porcino (*in vivo*) de los balones revestidos

Se esterilizaron balones de ePTFE revestidos preparados según los Ejemplos 6a-6c mediante el uso de óxido de etileno según el Método de Ensayo E, y después se examinó la capacidad de transferir paclitaxel desde su superficie al tejido vascular *in vivo* mediante el uso del Método de Ensayo D. Se recogió el tejido de la zona de tratamiento del

vaso tras un (1) día, y se analizó el contenido de paclitaxel mediante el uso de UPLC (como se describió en los Métodos de Análisis). Como ejemplo comparativo, también se ensayó un balón comercialmente disponible comercializado por Medtronic/Invatec, vendido con el nombre IN.PACT Admiral Drug-Coated Balloon, comercializado como "liberador de paclitaxel" con un revestimiento que contiene paclitaxel y urea. La cantidad de paclitaxel hallada en el tejido del ensayo *in vivo* fue de 195,5±127,0, 170,3±204,2 y 171,7±127,6 µg/g de tejido para los Ejemplos 6a, 6b y 6c, respectivamente. La cantidad de paclitaxel hallada en el tejido fue de 29,9±32,2 µg/g para el balón IN.PACT Admiral. El error se informó como la desviación estándar. Los resultados medios se muestran en la Tabla 10, y los datos de absorción de paclitaxel ("Absorción de Ptx") se resumen en la Figura 3.

La cantidad de paclitaxel hallada sobre los balones tras el ensayo *in vivo* fue de 42,4±1,6, 44,3±3,3 y 42,6±4,5 µg para los Ejemplos 6a, 6b y 6c, respectivamente. El error se informó como la desviación estándar. Los resultados medios se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10 - Absorción de 1 día de paclitaxel (in vivo) para los balones de ePTFE de la invención (6a-6c) y el comparador

Ejemplo	Excipiente	Absorción media de Ptx [µg/g de tejido]	Dosis de Ptx [µg/mm ²]	Ptx medio restante sobre la muestra tras el tratamiento [%]	N
6a	Etil urea + cafeína	196	3,2*	42	3
6b	Etil urea + ácido succínico	170	3,2*	44	3
6c	Etil urea + ácido glutárico	172	3,2*	43	3
-	Urea ^a	30	3,5	N/E	8

^a Balón disponible comercialmente con un revestimiento que contiene paclitaxel y urea

* Basado en la carga teórica de 2,0 mg/balón

Se puede observar a partir de la Tabla 10 y la Figura 3 que el balón disponible comercialmente con un revestimiento que contiene paclitaxel y urea dio como resultado una absorción inferior de paclitaxel tras 1 día, en comparación con los balones revestidos de la invención (6a-6c).

Ejemplo 11: Análisis de 29 días de la absorción de paclitaxel en el tejido porcino (*in vivo*) de los balones revestidos

Se esterilizaron balones de ePTFE revestidos preparados según los Ejemplos 6a-6c mediante el uso de óxido de etileno según el Método de Ensayo E, y después se examinó la capacidad de transferir paclitaxel desde su superficie al tejido vascular *in vivo* mediante el uso del Método de Ensayo D. Se recogió el tejido de la zona de tratamiento del vaso tras veintinueve (29) días, y se analizó el contenido de paclitaxel mediante el uso de un análisis de UPLC (como se describió en los Métodos de Análisis). La cantidad de paclitaxel hallada en el tejido del ensayo *in vivo* fue de 3,6±1,8, 2,3±2,1 y 2,9±1,7 µg/g de tejido para los Ejemplos 6a, 6b y 6c, respectivamente. El error se informa como la diferencia entre cada uno de los dos puntos de datos y la media. Los resultados medios se muestran en la Tabla 11, y los datos de absorción de paclitaxel ("Absorción de Ptx") se resumen en la Figura 4.

Tabla 11 - Absorción de 29 días de paclitaxel (in vivo) para los balones de ePTFE de la invención

Ejemplo	Excipiente	Absorción de Ptx [µg/g de tejido]	Dosis de Ptx [µg/mm ²]*	N
6a	Etil urea + cafeína	3,6	3,2	2
6b	Etil urea + ácido succínico	2,3	3,2	2
6c	Etil urea + ácido glutárico	2,9	3,2	2

* Basado en la carga teórica de 2,0 mg/balón

Es evidente a partir de la Tabla 11 y la Figura 4 que los balones de la invención 6a-6c administraron niveles terapéuticamente relevantes de paclitaxel a lo largo de un periodo de 29 días.

Ejemplo 12: Análisis mediante ensayo de adhesión del revestimiento de balones preparados según el Ejemplo 6

Se investigó la adhesión de la capa de revestimiento de los balones preparados según el Ejemplo 6a-6d. La adhesión se estudió comparando el contenido de paclitaxel sobre el balón (según el Método de Ensayo B-II) antes y después de un ensayo de agitación (según el Método de Ensayo Q). Para los balones de nailon, la cantidad de paclitaxel perdida fue de 441±300, 287±259 y 68,9±13,5 µg para los Ejemplos 6a, 6b, 6c y 6d, respectivamente. El error se informa como la diferencia entre cada uno de los dos puntos de datos y la media. Los resultados se resumen en la Tabla 12 y la Figura 5, donde un porcentaje inferior de paclitaxel perdido indica una mejor adhesión y una capa de revestimiento más duradera.

Para los balones de ePTFE, la cantidad de paclitaxel perdida fue de 107,3±9,2, 121,2±23,7, 631±6 y 697±92 µg para los Ejemplos 6a, 6b y 6c, respectivamente. El error se informó como la desviación estándar. Los resultados se resumen

en la Tabla 12 y la Figura 5, donde un porcentaje inferior de paclitaxel perdido indica una mejor adhesión y una capa de revestimiento más duradera.

Tabla 12 - Contenido de paclitaxel sobre los balones antes y después del ensayo de agitación

Ejemplo	Tipo de balón	Carga teórica de Ptx [mg]	Ptx medio perdido en el ensayo de agitación [µg]	Pérdida media de Ptx [%]	N
6a	Nailon	2,5	441	20	2
6b	Nailon	2,5	287	12	2
6c	Nailon	2,5	631	28	2
6d	Nailon	2,5	697	29	2
6a	ePTFE	2,5	107	5	3
6b	ePTFE	2,5	121	6	3
6c	ePTFE	2,5	69	3	3

- 5 Los resultados muestran que los revestimientos de los balones de la invención (6a-6c) en general exhibieron una mejor adherencia en comparación con el balón comparador 6d. Los balones de la invención compuestos de ePTFE exhibieron una mejor adherencia en comparación con los balones compuestos de nailon.

Ejemplo 13: Análisis de los productos de degradación de paclitaxel de balones revestidos tras la esterilización

- 10 Se esterilizaron los balones de ePTFE revestidos preparados según los Ejemplos 6a, 6b y 6c mediante el uso de óxido de etileno según el Método de Ensayo E, y después se analizó la presencia de los productos de degradación conocidos de paclitaxel en los revestimientos como se describe en los métodos de análisis ("*Productos de Degradación de paclitaxe*") mediante el uso de UPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13 - Determinación de los productos de degradación de paclitaxel sobre un balón revestido tras la esterilización

Ejemplo	Excipiente	% de sustancias relacionadas
3a	Etil urea + cafeína	<1%
3b	Etil urea + ácido succínico	<1%
3c	Etil urea + ácido glutárico	<1%

- 15 Todos los revestimientos tuvieron menos del 1% de los productos de degradación de paclitaxel conocidos tras la esterilización, lo que indicó que el paclitaxel formulado en el revestimiento es estable en la esterilización mediante óxido de etileno.

Ejemplo 14: Métodos de preparación de un revestimiento de heparina inmovilizada sobre un producto sanitario

- 20 En ciertas realizaciones de la invención, el producto sanitario también tiene un revestimiento de heparina, de manera adecuada heparina inmovilizada. La capa de heparina se aplica preferiblemente al producto antes de aplicar la capa de revestimiento que comprende los componentes i), ii) y iii). Lo siguiente son ejemplos no limitantes para la preparación de un revestimiento inmovilizado de heparina.

- 25 La superficie del producto sanitario a revestir se pretrata (se limpia) con isopropanol y un agente oxidante. La superficie se trata después mediante el uso del método descrito en Larm et al. en los documentos EP-B-0086186 y EP-B-495820 para formar bicapas de revestimiento que acaban con una capa de polisacárido sulfatado.

- 30 Las bicapas se construyen mediante la adsorción alternante de una poliamina cargada positivamente (polietilenimina, p.ej., tal como se usa en los ejemplos del documento EP0495820B1) y un polisacárido sulfatado cargado negativamente (sulfato de dextrano). La polietilenimina se diluye con agua para preparar una disolución de reserva (se añadieron 5 g de polietilenimina a 20 mL de agua purificada). La poliamina se reticula con un aldehído di-funcional (crotonaldehído). Cada par de poliamina y polisacárido sulfatado se denomina bicapa. La superficie del producto se imprima con cuatro bicapas, y la capa final depende del método posterior de inmovilización del resto de heparina.

- 35 *Inmovilización de heparina como se describe en el documento EP-B-0086186 - por medio de aminación reductora.* La heparina se somete a degradación mediante diazotación para formar un grupo aldehído libre terminal (final), que posteriormente reacciona por medio del aldehído con un grupo amino de la superficie del producto sanitario implantable para formar una base de Schiff que se convierte en una unión de amina secundaria mediante reducción.

Se enfría una disolución de heparina (1 g) en 300 ml de agua a 0 °C en un baño de hielo. Se añade nitrito sódico (10 mg) con agitación. Después se añade ácido acético gota a gota (2 ml). La disolución se deja reposar con agitación durante dos horas más a 0 °C. La mezcla de reacción se procesó mediante diálisis con agua destilada y liofilización para producir la heparina funcionalizada con aldehído terminal.

- 5 La superficie del producto a heparinizar se imprima con cuatro bicapas como se describió anteriormente, finalizando con una capa final de polietilenimina (p.ej., tal como se usa en los ejemplos del documento EP0495820B1). Tras el lavado, la superficie a revestir se incubaba con una disolución de la heparina funcionalizada con aldehído terminal (2-20 mg/mL) y cianoborohidruro sódico (0,5 mg/ml) en un tampón fosfato a pH 7,0 durante 24 horas a temperatura ambiente. La superficie heparinizada se lava con cuidado con agua.

- 10 *Inmovilización como se describió en el documento WO2011/110684 - por medio de una unión tioéter. La heparina funcionalizada con tiol se hace reaccionar con una superficie de poliamina funcionalizada con maleimida*

- 15 La heparina funcionalizada con tiol se prepara como sigue. Se disuelve la heparina degradada con nitrito con grupos aldehído terminales (preparada como se describió anteriormente) (5,00 g, 1,0 mmol), hidrocloreto de cisteamina (0,57 g, 5,0 mmol) y cloruro sódico (0,6 g) en agua purificada. El pH se ajusta a 6,0 con NaOH 1 M (ac.) y HCl 1 M (ac.). A la disolución se le añaden 3,1 ml de NaCNBH₃ (ac.) al 5% (0,16 g, 2,5 mmol) y la reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. El pH se ajusta a 11,0 con NaOH 1 M (ac.) y el producto resultante se dializa con agua purificada con una membrana de diálisis SpectraPor con un umbral de peso molecular de 1 kD (anchura plana de 45 mm) durante tres días. Después se concentra la mezcla de reacción y se liofiliza para obtener 2,6 g de la heparina funcionalizada con tiol (en el C1 del extremo reductor) en forma de un polvo blanco esponjoso.

- 20 Se prepara la polietilenimina funcionalizada con maleimida (la polietilenimina tal como se usa en los ejemplos del documento EP0495820B1 (anteriormente mencionado)) como sigue. Se disuelve ácido 4-maleimidobutírico (0,50 g, 2,7 mmol) y N-hidroxisuccinimida (NHS) (0,32 g, 2,7 mmol) en 3 mL de diclorometano, y se agita a 0 °C. Se añade lentamente una disolución de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,56 g, 2,7 mmol) en 3 mL de diclorometano a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante la noche, y los subproductos se eliminan mediante filtración y el ácido 4-maleimidobutírico activado con NHS se concentra y se seca a vacío. El ácido 4-maleimidobutírico activado con NHS secado se disuelve en 30 mL de agua purificada y se mezcla con 7,6 mL de la disolución de reserva de polietilenimina a 0 °C, y se deja reaccionar durante la noche a temperatura ambiente para obtener una disolución del 1 % de la polietilenimina funcionalizada con maleimida.

- 30 La superficie del producto a heparinizar se imprima con cuatro bicapas como se describió anteriormente, acabando con una capa final del polisacárido sulfatado cargado negativamente (sulfato de dextrano). Después, la siguiente etapa de revestimiento usa una disolución de 10 mL de una disolución del 1 % de la polietilenimina funcionalizada con maleimida en 1000 mL de un tampón borato/fosfato 0,04 M/0,04 M a pH 8,0. La adsorción de la polietilenimina funcionalizada con maleimida en la superficie de sulfato se lleva a cabo durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se lleva a cabo un lavado con agua de dos minutos después de la adsorción para eliminar el polímero en exceso. Se disuelven 500 mg de la heparina funcionalizada con tiol en 1000 mL de agua desionizada, y se añaden 50 mg de hidrocloreto de tris(2-carboxietil)fosfina, 500 mg de 4,4'-azobis(ácido 4-cianoaléxico), y 2,9 g de NaCl. El pH se ajusta a 3,7 con HCl 1 M (ac.).

- 40 La reacción entre la disolución de la heparina funcionalizada con tiol y la superficie de polietilenimina funcionalizada con maleimida se lleva a cabo a 70 °C durante 3 h. La purificación se lleva a cabo eliminando mediante lavado la heparina sin unir de manera covalente durante 10 minutos mediante el uso de un tampón borato/fosfato 0,04 M/0,04 M a pH 8,0. Se lleva a cabo un lavado final con agua desionizada durante dos minutos para eliminar los residuos salinos del tampón. El caudal usado durante el proceso completo es 100 mL/min.

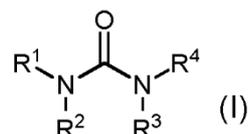
Ejemplo 15: Injertos de stent de la invención que también incluyen una capa de revestimiento de heparina inmovilizada - análisis de la bioactividad de heparina

- 45 Como se discutió en el Ejemplo 1, los injertos de stent revestidos preparados según el Ejemplo 1 utilizaron un producto de injerto de stent que se había adquirido con una capa de pre-revestimiento de heparina inmovilizada. Tras el revestimiento con paclitaxel, etil urea y cafeína o ácido succínico o ácido glutárico (como se describe en los Ejemplos 1a, 1b y 1c), se manipularon los productos y la capa de revestimiento de paclitaxel se extrajo según el Método de Ensayo B-II. La bioactividad de heparina del producto resultante (que albergaba un revestimiento de heparina inmovilizada) se estudió según el Método de Ensayo M. Se descubrió que todos los productos 1a, 1b y 1c tuvieron valores de bioactividad de heparina de >1 pmol/cm² que correspondieron a un nivel terapéuticamente relevante.

REIVINDICACIONES

1. Un producto sanitario para administrar un agente terapéutico a un tejido, y el producto tiene una capa de revestimiento aplicada en una superficie del producto, y la capa de revestimiento comprende los componentes i), ii) y iii), en donde

- 5 el componente i) es un agente terapéutico que es paclitaxel; y
el componente ii) es un compuesto de fórmula (I):



en donde,

- 10 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H o alquilo C_{1-15} sustituido opcionalmente con uno o más grupos -OH; o R^2 y R^3 , junto con el resto $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, forman un anillo de 5-7 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos -OH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

el componente iii) es ácido succínico, ácido glutárico o cafeína, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

- 15 2. Un producto sanitario según la reivindicación 1, en donde la capa de revestimiento comprende una mezcla de los componentes i), ii) y iii).

3. Un producto sanitario según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde al menos una porción de una superficie del producto que está revestida es porosa.

4. Un producto sanitario según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la capa de revestimiento se aplica en una superficie del producto que está compuesta de nailon o uno o más fluoropolímeros.

- 20 5. Un producto sanitario según la reivindicación 4, en donde el fluoropolímero es ePTFE.

6. Un producto sanitario según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde se interpone una capa adherente entre la capa de revestimiento que comprende los componentes i), ii) y iii), y el material de la superficie del producto; y/o

en donde el producto sanitario comprende una capa de revestimiento superior protectora aplicada en la capa de revestimiento que comprende los componentes i), ii) y iii).

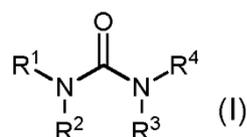
- 25 7. Un producto sanitario según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es un catéter de balón, un stent, un injerto de stent o un injerto.

8. Un producto sanitario según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además una capa de revestimiento de heparina inmovilizada a la que se aplica la capa de revestimiento que contiene paclitaxel.

9. Una composición que comprende una mezcla de los componentes i), ii) y iii), en donde:

- 30 el componente i) es paclitaxel; y

el componente ii) es un compuesto de fórmula (I):



en donde,

- 35 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H o alquilo C_{1-15} sustituido opcionalmente con uno o más -OH; o R^2 y R^3 , junto con el resto $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, forman un anillo de 5-7 miembros sustituido opcionalmente con -OH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

el componente iii) es ácido succínico, ácido glutárico o cafeína, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

10. Una composición según la reivindicación 9, en forma de un revestimiento aplicado en una superficie.

11. Un producto sanitario o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el componente iii) es ácido succínico, ácido glutárico o cafeína.
12. Un producto sanitario o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde, en el compuesto de fórmula (I):
- 5 R¹ y R² son H; y/o
 R³ y R⁴ no son H;
- o en donde R¹, R² y R³ son H.
13. Un producto sanitario o composición según la reivindicación 12, en donde el componente ii) es metilurea, etilurea, propilurea, butilurea, pentilurea, u octilurea.
- 10 14. Un producto sanitario o composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la proporción de componente i) en la capa de revestimiento es de un 10-95% en peso, tal como un 40-90%, 50-90%, 60-90%, 70-90% o 75-85% en peso; y/o
- la proporción del componente ii) en la capa de revestimiento es de un 1-95% en peso, tal como un 5-80%, 5-50%, 5-30%, 5-20% o 5-15% en peso; y/o
- 15 la proporción del componente iii) en la capa de revestimiento es de un 1-95% en peso, tal como un 5-80%, 5-50%, 5-30%, 5-20% o 5-15% en peso.
15. Un producto sanitario o composición esterilizados según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
16. Un producto sanitario o composición esterilizados según la reivindicación 15, que se ha esterilizado con óxido de etileno.
- 20 17. Un producto sanitario según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o 11 a 16, para el uso en un método para la prevención o el tratamiento de la estenosis o reestenosis.
18. Un método para preparar un producto sanitario según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o 11 a 16, que comprende:
- 25 las etapas de disolver los componentes i), ii) y iii) en uno o más disolventes para formar una o más disoluciones, revestir el producto con cada una de la o las disoluciones, y evaporar el disolvente de cada una de la o las disoluciones; o
- las etapas de preparar los componentes i), ii) y iii) en forma de polvo, y después aplicar las formas de polvo al producto, con etapas posteriores opcionales de tratamiento térmico; o
- 30 las etapas de combinar los componentes i), ii) y iii) en forma de polvo, y después aplicar el polvo al producto y opcionalmente aplicar una etapa de tratamiento térmico posterior.
19. Un método para preparar una capa de revestimiento sobre una superficie de un producto sanitario, que comprende las etapas de:
- a) disolver los componentes i), ii) y iii) en un disolvente para formar una disolución
- b) revestir una superficie del producto con la disolución de la etapa a); y
- 35 c) evaporar el disolvente; o
- las etapas de
- i) preparar los componentes i), ii) y iii) en forma de polvo; y
- ii) aplicar las formas de polvos de la etapa i) al producto; y
- iii) opcionalmente aplicar las etapas posteriores de tratamiento térmico; o
- 40 las etapas de:
- i) combinar los componentes i), ii) y iii) en forma de polvo; y
- ii) aplicar el polvo de la etapa i) al producto; y
- iii) opcionalmente aplicar una etapa posterior de tratamiento térmico;
- 45 en donde los componentes i), ii) y iii) son como se definen en la reivindicación 1 o en cualquiera de las reivindicaciones 11-14.

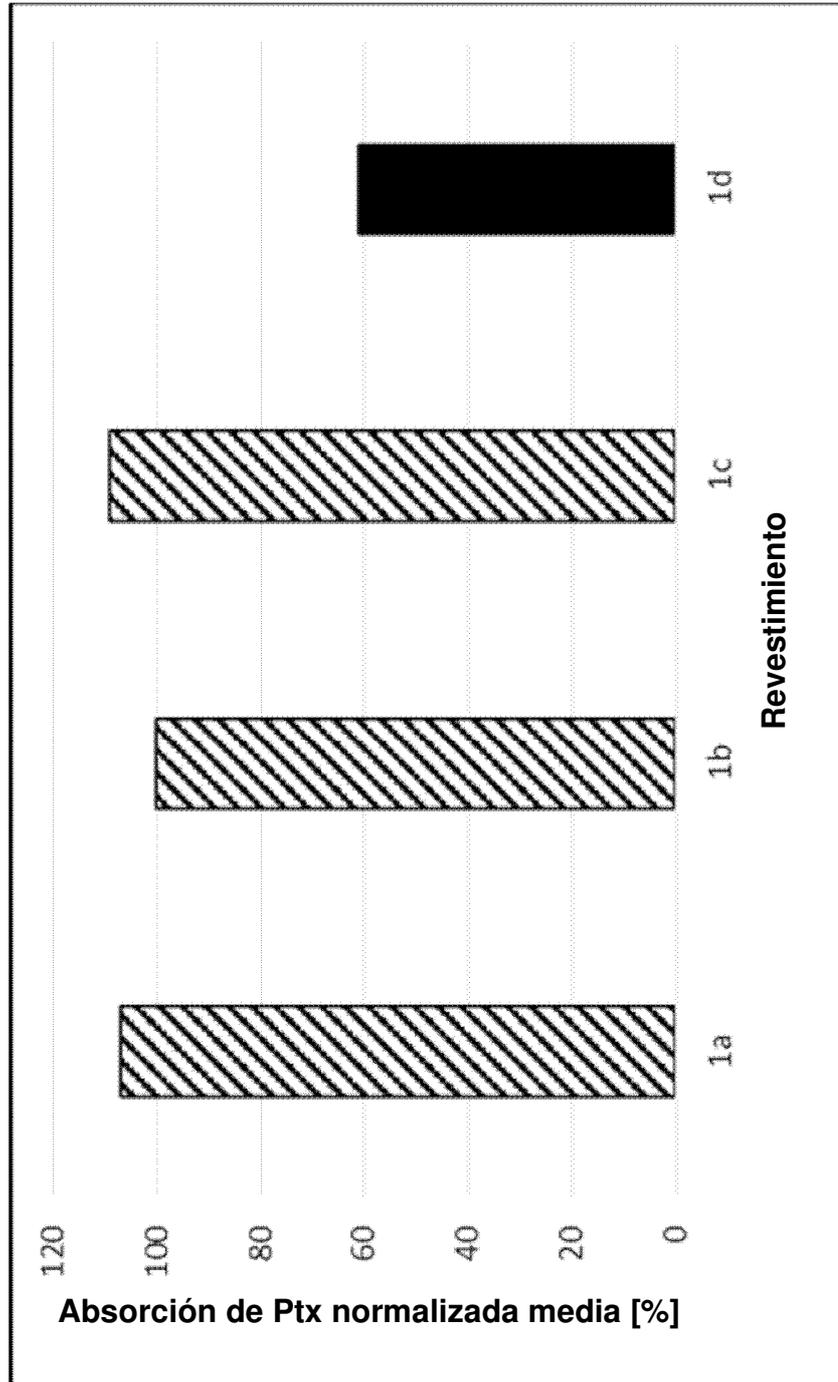


FIG. 1

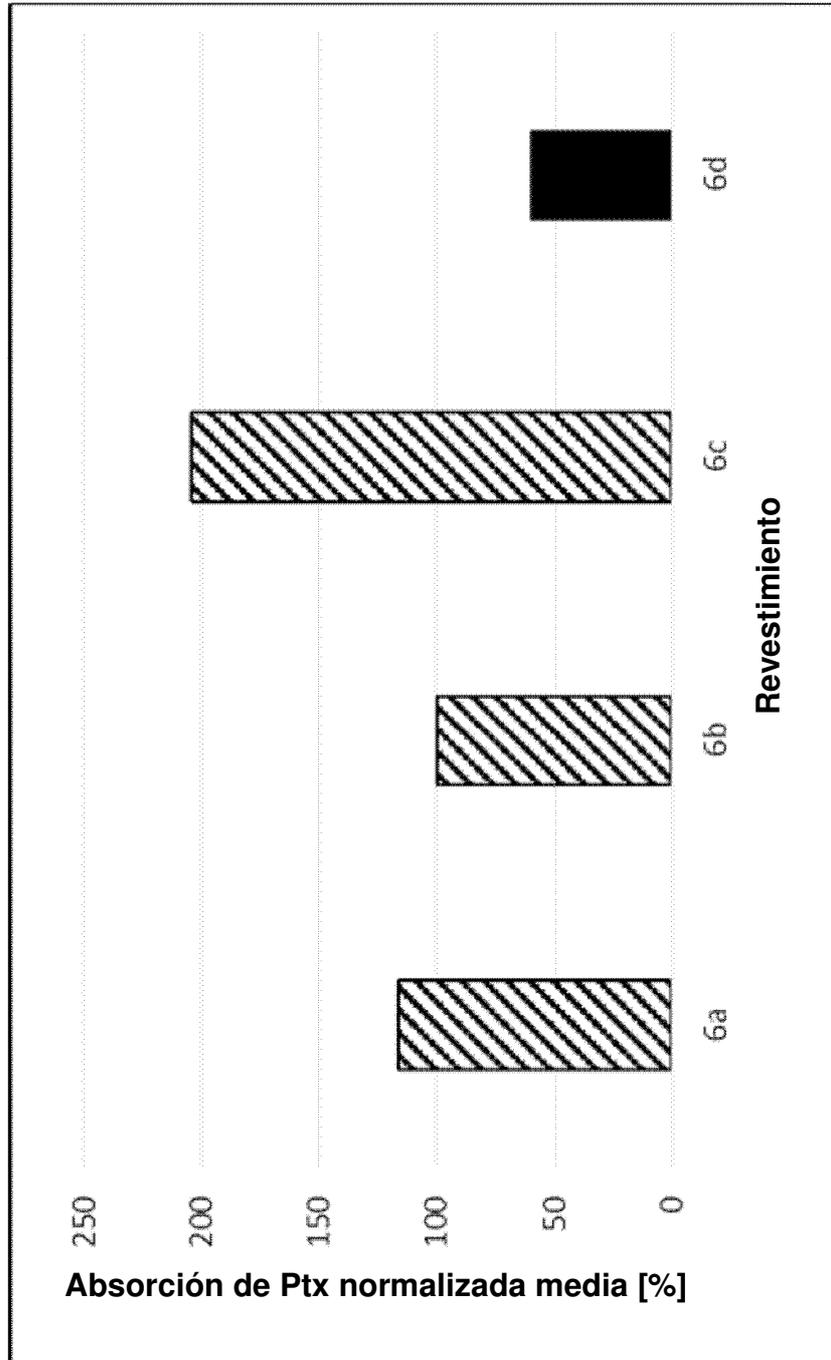


FIG. 2

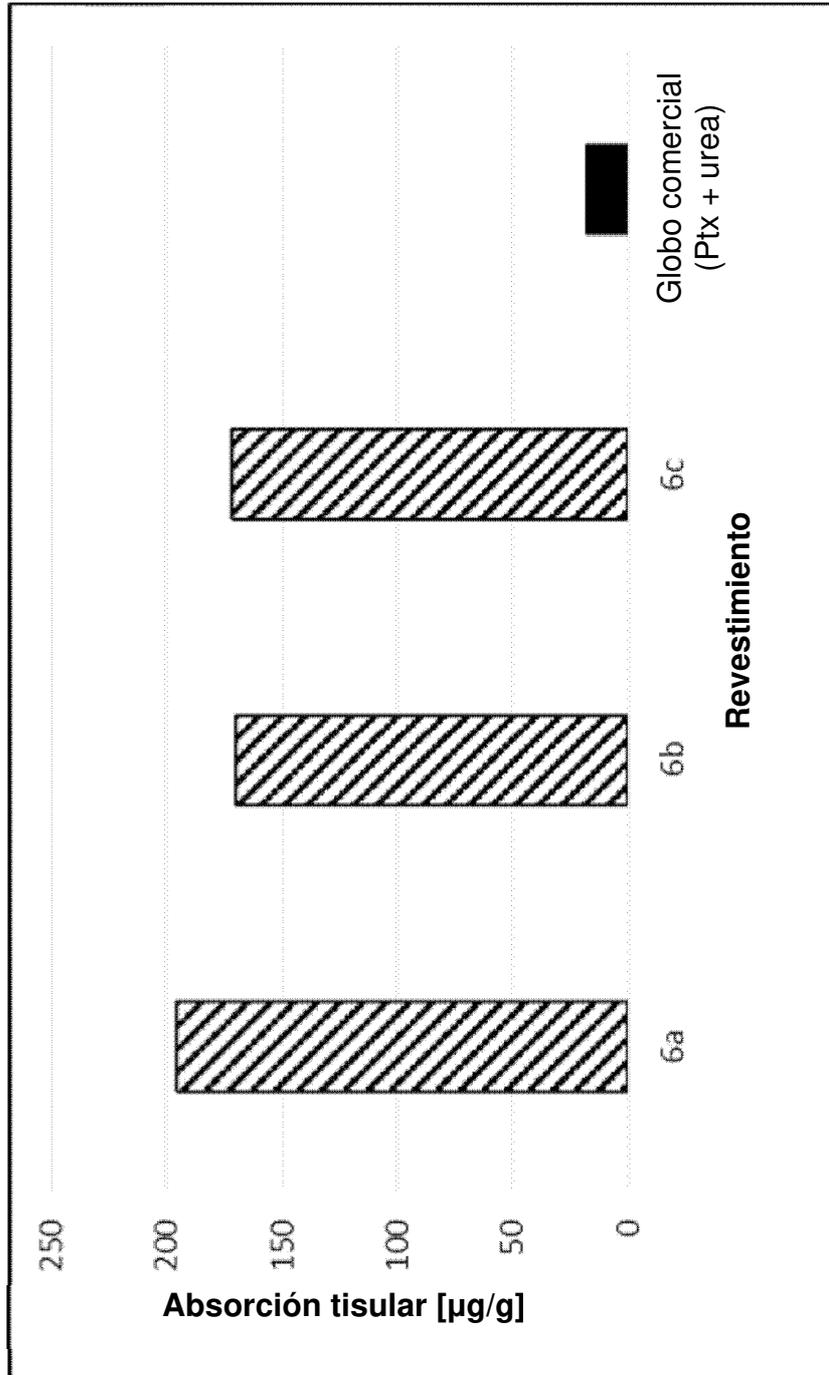


FIG. 3

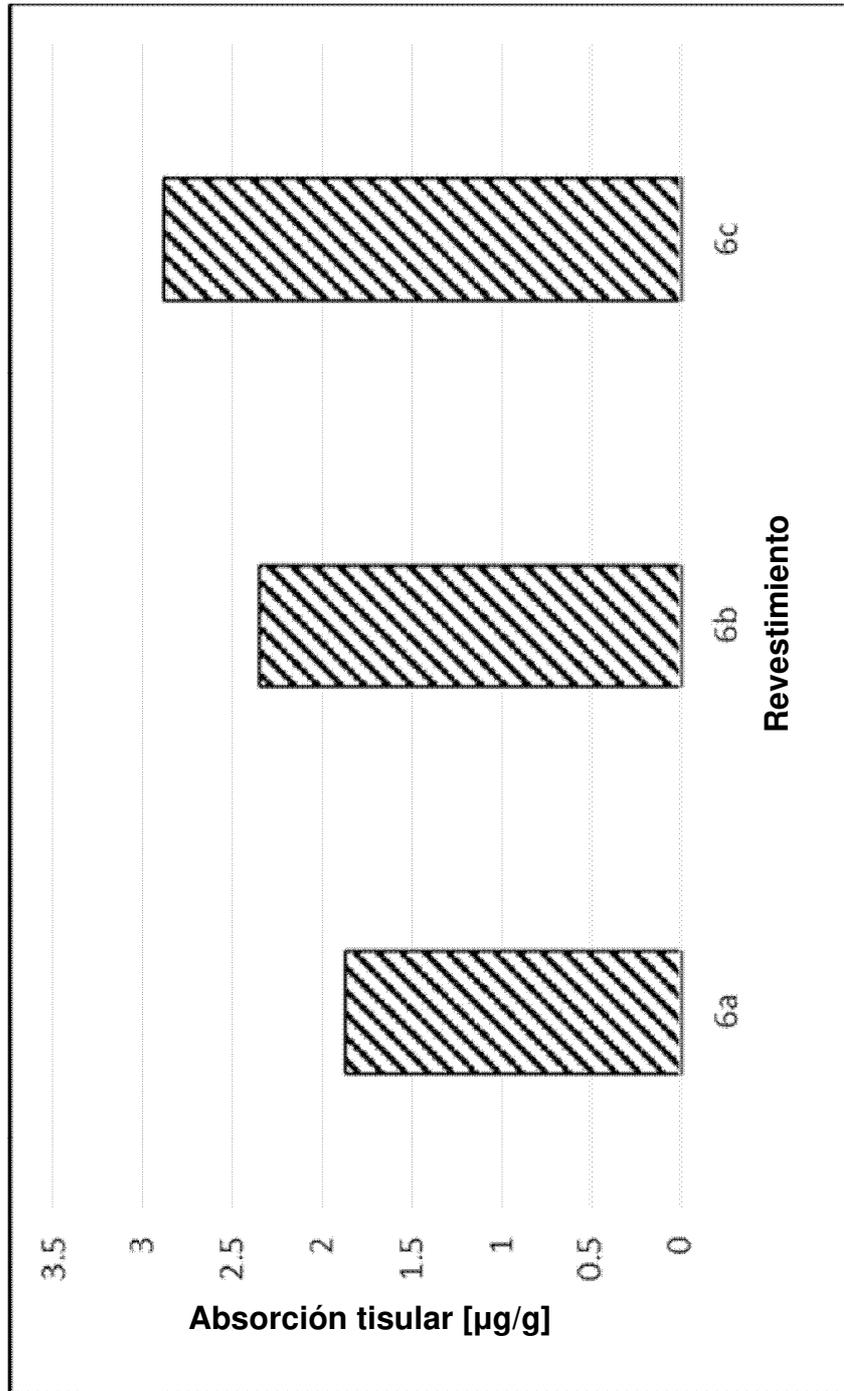


FIG. 4

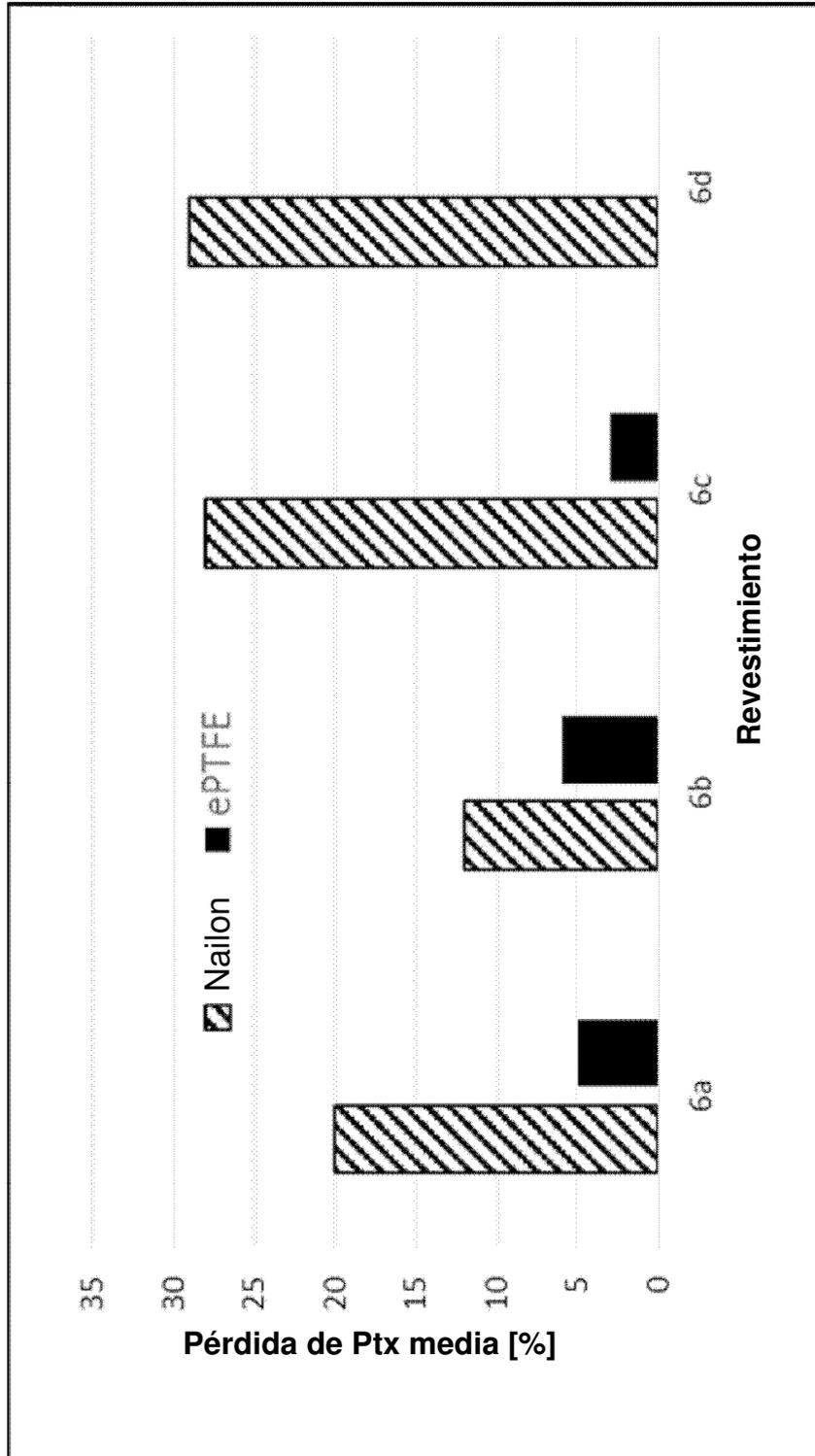


FIG. 5

FIG.6

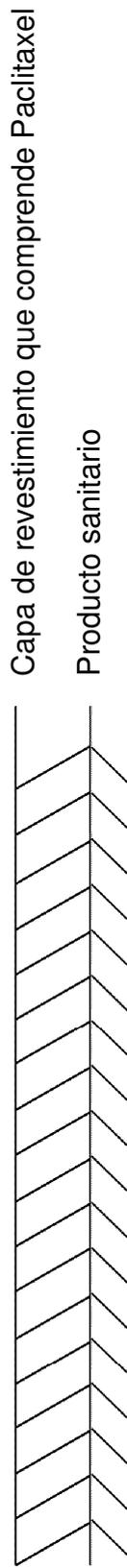


FIG.7

