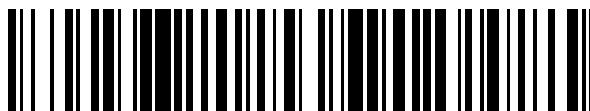


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 731**

51 Int. Cl.:

A61L 29/16

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2014** **PCT/EP2014/069517**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2015** **WO15039969**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2014** **E 14781462 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020** **EP 3046593**

54 Título: **Formulación de depósito de limús sobre unos catéteres de balón**

30 Prioridad:

18.09.2013 DE 102013110294

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

22.04.2021

73 Titular/es:

**INNORA GMBH (100.0%)
Robert-Koch-Platz 4
10115 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

PETERS, DANIEL

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 820 731 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

Formulación de depósito de limús sobre unos catéteres de balón

- 5 En el plazo de pocas semanas o meses tras la reapertura de arterias estrechadas o cerradas y de otros pasos en el cuerpo por medio de diferentes procedimientos mecánicos o térmicos se produce con frecuencia un nuevo estrechamiento debido a una proliferación de tejido en exceso. Este proceso y su impedimento se han estudiado de manera especialmente meticulosa en las arterias coronarias. Desde aproximadamente 2002, se implantan endoprótesis que liberan fármacos, que mantienen abierta la luz de las coronarias tras el ensanchamiento hasta el
- 10 diámetro original no solo mediante una fuerza radial suficiente, sino que mediante una liberación continua de productos farmacéuticos que inhiben la proliferación también limitan el crecimiento de componentes de pared vascular a través de los puntales de endoprótesis al interior de la luz.
- 15 Originalmente se utilizaron 2 clases de sustancias con éxito para revestimiento de las endoprótesis, macrólido-lactonas tales como rapamicina (= sirolimús), everolimús, biolimús, zotarolimús, que se unen a mTOR (diana de mamífero de la rapamicina) y de ese modo inhiben la división celular, así como el taxano paclitaxel, que estabiliza los microtúbulos e inhibe igualmente la división celular. Desde entonces se han impuesto las macrólido-lactonas, también denominadas sustancias de limús, en el revestimiento de endoprótesis.
- 20 Como complemento a las endoprótesis coronarias y como alternativa al tratamiento de otras arterias están disponibles desde entonces catéteres de balón recubiertos con fármacos. Como en el caso de la endoprótesis, el producto farmacéutico sirve para impedir el nuevo estrechamiento de los vasos ensanchados por medio de angioplastia de balón. Sin embargo, el producto farmacéutico se desprende del balón sólo durante el breve tiempo de la expansión del balón (de < 1 min hasta como máximo 5 min en vasos periféricos). A diferencia de las
- 25 endoprótesis, el paclitaxel es el principio activo dominante. Las sustancias de limús se han estudiado desde hace años de manera múltiple en experimentos con animales, pero hasta la fecha con resultados insatisfactorios, contradictorios o difícilmente reproducibles (Cremers B, Toner JL, Schwartz LB, von Oepen R, Speck U, Kaufels N, Clever YP, Mahnkopf D, Böhm M, Scheller B. Inhibition of Neointimal Hyperplasia with a Novel Zotarolimus Coated Balloon Catheter. Clin Res Cardiol. 2012; 101: 469-76; documento US20100331816; Takimura CK, Galon MZ, Sojitra P, Doshi M, Aiello V, Gutierrez PS, Carvalho J, Ferreira SK, Chaves MJF, Laurindo FRM, Lemos PA. Estudo da Dose Excipiente: Fármaco com Avaliação da Hiperplasia Neointimal por Tomografia de Coerência Óptica e Histopatologia em Artérias Coronárias Porcinas após o Emprego do Balão Eluidor de Sirolimus. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2012;20(2):133-9; Schmehl J, von der Ruhr J, Dobratz M, Kehlbach R, Braun I, Greiner T-O, Claussen CD, Behnisch B. Balloon Coating with Rapamycin Using an On-site Coating Device. Cardiovasc Intervent Radiol 2013; 36:756-763; Granada JF, Milewski K, Zhao H, Stankus JJ, Tellez A, Aboodi MS, BS; Kaluza GL, Krueger CG, Virmani R, MD; Schwartz LB, Nikanorov A. Vascular Response to Zotarolimus-Coated Balloons in Injured Superficial Femoral Arteries of the Familial Hypercholesterolemic Swine Circ Cardiovasc Interv. 2011; 4:447-455). Hasta la
- 30 fecha no existe una prueba de eficacia clínica en cuanto a una inhibición de la reestenosis.
- 40 La causa de la reducida eficacia de las sustancias de limús sobre catéteres de balón se considera la reducida transferencia de los productos farmacéuticos a la pared vascular y el hecho de que los niveles de principio activo en la pared vascular no se mantienen suficiente tiempo como para provocar el efecto deseado (Gray WA, Granada JF. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis. Circulation. 22 de junio de 2010; 121(24):2672-2680, véanse las páginas 2673-2674, figura 1; Tellez A, Buszman P, Afari M, Palmieri T, Cheng Y, Rate W, Stone S, Condit G, Keng Y-F, Bingham B, Baumbach W, Sherman D, Kaluza G, Granada J. Acute Delivery and Long Term Retention of Sirolimus Nanoparticles Using a Novel Porous Angioplasty Balloon in the Porcine Coronary Model. JACC 2012; 60/17/Suppl B: B173).
- 45 En comparación con el paclitaxel se ha conseguido alcanzar concentraciones de principio activo inicialmente similares en la pared arterial, pero la concentración de principio activo disminuye esencialmente más rápido, de modo que las concentraciones son después sustancialmente más reducidas.
- 50 De sustancias de limús, así como de muchos otros productos farmacéuticos, se conocen formas tanto amorfas (por ejemplo, documentos WO2006039237 A1, WO2010129328 A1) como cristalinas. Ambas formas presentan determinadas ventajas y desventajas según la aplicación.
- 55 Por ejemplo, por el documento US 2013/053 947 A1 se conoce que cristales de principios activos, especialmente también de principios activos de limús, se disuelven más lentamente que la sustancia amorfa. Esto se ha aprovechado para retardar la liberación de rapamicina de superficies de endoprótesis. Se ha descrito un procedimiento complicado para revestir endoprótesis con cristales de rapamicina adecuados (Farah S, Khan W, Domb AJ. Crystalline coating of rapamycin onto a stent: Process development and characterization. Int J Pharmaceutics 2013;445:20-28).
- 60 Los estudios para el revestimiento de endoprótesis no pueden transferirse de manera sencilla al revestimiento de balones de angioplastia. La endoprótesis se introduce en la arteria y permanece en la misma. La sustancia puede desprenderse lentamente en el caso de la endoprótesis de una superficie estable con varias capas de cristales.
- 65

Por el contrario, el balón entra en contacto sólo durante un tiempo muy breve con la pared vascular. A este respecto, la dosis necesaria tiene que pasar a la pared vascular.

5 Siempre que el principio activo no esté ya disuelto, tiene lugar la disolución de partículas o cristales individuales, que son accesibles desde todos los lados para el disolvente.

La utilización de cristales para el revestimiento de catéteres de balón es controvertida debido al riesgo de embolia y en parte se rechaza. Se prefieren revestimientos amorfos (documento WO 2011/147408, pág. 4, líneas 14-24).

10 El objetivo de la presente invención es revestir balones de catéteres de balón con sustancias de limús de tal manera que el revestimiento se adhiera suficientemente para no perderse en el camino al segmento de arteria estrechado, se desprenda en su mayor parte de manera completa durante la expansión del balón, pase en un porcentaje suficiente a la pared vascular y permanezca en la misma suficiente tiempo como para ser eficaz de manera continua. La medida para alcanzar estos objetivos son por un lado propiedades similares a las de los revestimientos
15 de paclitaxel conocidos como clínicamente eficaces y por otro lado concentraciones de principio activo altas que continúan claramente más tiempo en el tejido que las conocidas hasta la fecha para las macrólido-lactonas, en particular sustancias de limús.

20 El objetivo se alcanza con un catéter de balón para angioplastia según la reivindicación 1 así como con procedimientos de revestimiento según la reivindicación 9. Formas de realización preferidas adicionales se obtienen de las reivindicaciones dependientes.

25 En otras palabras, el objetivo se alcanza con catéteres de balón con un revestimiento sobre la superficie del balón que presenta por lo menos una sustancia de limús en forma cristalina no encapsulada. A este respecto está previsto que la sustancia de limús no encapsulada cristalina se aplique directamente a partir de una mezcla de disolventes de por lo menos un disolvente orgánico polar y por lo menos un disolvente orgánico apolar.

30 El término "catéteres de balón" significa, como en el sentido habitual, catéteres de balón para angioplastia, es decir, catéteres de balón para la angioplastia transluminal percutánea para el ensanchamiento o la reapertura de vasos sanguíneos estrechados o cerrados (en la mayoría de los casos arterias, con menor frecuencia también venas) por medio de la dilatación del balón. Los revestimientos para catéteres de balón tienen que adherirse al balón en el camino al segmento estrechado o cerrado de un vaso sanguíneo, es decir, mientras este se guía a través de una válvula hemostática, así como en el camino a través de una vaina de introducción llena de sangre o un catéter de guiado y a través de secciones proximales del vaso sanguíneo, y entonces entregar el principio activo
35 rápidamente a la pared vascular durante el llenado del balón. El catéter de balón no permanece en el cuerpo tras la operación, a diferencia de un implante como una endoprótesis o un catéter implantable o permanente. "Por lo menos una sustancia de limús" significa que también están comprendidas mezclas de varias sustancias de limús. Preferentemente se utiliza una sustancia de limús individual.

40 Las sustancias de limús (sinónimo de productos farmacéuticos de limús) se seleccionan preferentemente de sirolimús, everolimús, zotarolimús, biolimús, temsirolimús, miolimús, novolimús, ridaforolimús, así como tacrolimús y pimecrolimús. Se prefiere más el grupo sirolimús, everolimús, zotarolimús, biolimús, temsirolimús. El grupo especialmente preferido está compuesto por sirolimús y everolimús. Como sustancia de limús se utiliza de la manera más preferible everolimús. Alternativamente, lo más preferido es sirolimús.

45 Los objetivos mencionados anteriormente se alcanzan según la invención de manera sorprendentemente buena, completa y reproducible y económica: los productos farmacéuticos de limús se hacen cristalizar de manera en sí conocida en disolventes adecuados. Para conseguir una dosificación suficiente sobre las superficies de balón se utilizan mezclas de disolventes de por lo menos un disolvente orgánico polar y por lo menos un disolvente orgánico apolar. El disolvente orgánico apolar y el polar presentan preferentemente por lo menos una diferencia de su $\log K_{ow}$ de 1 (K_{ow} : coeficiente de distribución de octanol/agua). Por disolvente orgánico polar se entiende en particular un disolvente orgánico con un $\log K_{ow}$ de entre -1,0 y +2,0, preferentemente entre -0,5 y +1,8. Por apolares se entienden en particular disolventes orgánicos con un $\log K_{ow} \geq 3$, preferentemente de entre 3 y 6,5. Los disolventes orgánicos polares se denominan de manera sinónima también de forma abreviada disolventes polares, lo mismo es válido para los disolventes orgánicos apolares (disolventes apolares). En por lo menos uno de los disolventes, preferentemente en el disolvente polar orgánico, la sustancia de limús debe presentar una solubilidad de > 10 mg/ml, preferentemente > 30 mg/ml. Ejemplos son disolventes orgánicos volátiles tales como alcoholes, acetona, acetato de etilo, cloroformo. Por alcoholes se entienden en particular alcanoles mono- o polivalentes, más preferentemente alcanoles C1-C3 monovalentes, lo más preferentemente metanol y/o etanol. Disolventes orgánicos polares adicionales son tetrahidrofurano, acetonitrilo, dietil éter. En el otro o uno de los otros disolventes, preferentemente en el disolvente orgánico apolar, la sustancia de limús debe ser sólo poco soluble, por ejemplo, con < 1 mg/ml (de 0,001 a 0,999 mg/ml). Ejemplos de disolventes orgánicos con baja solubilidad para sustancias de limús se mencionaron en el documento US 20110009618 A1; son en particular disolventes muy apolares tales como hidrocarburos C6-C10 alifáticos, por ejemplo, ciclohexano, hexano, heptano, octano, etc. Los disolventes o
60 las mezclas de disolventes pueden contener agua, tal como se explica a continuación todavía más detalladamente.

Las disoluciones preferidas para la cristalización o el revestimiento directo contienen el 20-80% en volumen de un disolvente polar y el 80-20% en volumen de un disolvente apolar, se prefieren especialmente mezclas del 30-70% en volumen de uno de dichos disolventes polares y el 65-35% en volumen de uno de dichos disolventes apolares.

- 5 El término “disolvente orgánico apolar o polar” comprende también mezclas de varios disolventes de una y/o ambas categorías, sin embargo, preferentemente se utiliza en cada caso un disolvente por categoría. Un par preferido de disolvente orgánico polar y apolar es, por ejemplo, acetato de etilo/heptano.

- 10 La sustancia de limús puede disolverse en primer lugar en un disolvente orgánico polar, por ejemplo, etanol u otros alcoholes, acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dietil éter, etc. (etapa a), después puede mezclarse la disolución con el disolvente apolar, de modo que o bien se genera una disolución sobresaturada o bien se mantiene la verdadera solubilidad (etapa b). En el caso de una disolución sobresaturada, la cristalización de la sustancia de limús puede desencadenarse mediante medidas adecuadas, por ejemplo, mediante la fricción de vidrio sobre vidrio o mediante gérmenes de cristalización (etapa d) o la disolución sobresaturada o la verdadera se aplica sin presencia de cristales al balón y cristaliza en el mismo (etapa c). Si la cristalización ya tiene lugar en la disolución, la suspensión puede aplicarse a la superficie del balón y cristalizar adicionalmente y/o secarse en la misma (etapa d1).

Hay diferentes posibilidades según la invención para revestir superficies de un balón de un catéter de balón de manera reproducible con cristales de limús:

- 20 a) Los cristales de limús se suspenden en un disolvente o una mezcla de disolventes, en la que no se disuelven los cristales. A este respecto se utilizan preferentemente como disolventes/agentes de suspensión los disolventes orgánicos apolares mencionados anteriormente. Esta suspensión se aplica en la dosis terapéutica al balón.
- 25 b) Los cristales de limús se aplican como se describe en (a), pero en una dosis subterapéutica, muy baja, por ejemplo, entre 0,001 y 0,5 μg de sustancia de limús/ mm^2 de superficie de balón, preferentemente entre 0,001 y 0,1 μg de sustancia de limús/ mm^2 , para depositar cristales simiente sobre el balón. Inmediatamente después o tras el secado de los cristales simiente se reviste con una disolución de limús en su mayor parte o completamente saturada o sobresaturada, hasta que se alcanza una dosis terapéuticamente eficaz. En otras palabras, se aplica una dosis adicional de por lo menos una sustancia de limús en forma de una disolución por lo menos saturada, correspondientemente a una dosis de entre 1 y 10 μg de sustancia de limús/ mm^2 de superficie de balón (en el estado final seco). Las disoluciones saturadas o sobresaturadas pueden producirse en disolventes muy diferentes, se prefieren mezclas de disolventes de un disolvente polar (acetato de etilo, acetona, isopropanol) y uno apolar (por ejemplo, ciclohexano, hexano, heptano, octano), dado el caso con la adición de agua. La cristalización, el tamaño de los cristales y su agregación pueden controlarse a través de las condiciones de secado, en particular la temperatura y el movimiento del aire.

- 40 Según la invención, son microcristales libres no encapsulados, también parcialmente no encapsulados (a diferencia de Micell Technologies, documentos US2012015442, WO2013059509). Los microcristales (libres) pueden encontrarse en una matriz sobre la superficie del balón, fomentado la matriz o bien la adhesión a la superficie del balón o bien la liberación de los cristales de principio activo durante la expansión del balón, pero no la liberación del principio activo desde la cápsula tras el paso al tejido.

- 45 El intervalo de dosificaciones terapéuticamente eficaces, es decir que inhiben la proliferación de la neointima o eficaces de otro modo, se encuentra preferentemente entre 1 y 10 μg de sustancia de limús/ mm^2 de superficie de balón.

- 50 Más del 30% en peso de la sustancia de limús debe encontrarse en forma de cristales sobre la superficie del balón, preferentemente más del 50% en peso y de manera especialmente preferible más del 70% en peso. Los cristales individuales, los denominados microcristales, son preferentemente de forma rómbica y de tamaño variable, pudiendo presentar una parte esencial de los cristales (con respecto a la masa), es decir >30% en peso, comprendida entre 1 y 300 μm como extensión de longitud máxima, preferentemente > 50% en peso, más preferentemente >80% en peso. Mediante el secado se generan agregados a partir de cristales individuales, que pueden ser más grandes.

- 55 El punto de fusión de los cristales se encuentra en el intervalo comprendido entre 171 y 188°C. El tiempo de permanencia de las sustancias de limús transmitidas desde los balones al tejido se prolonga claramente con respecto a las preparaciones conocidas. La semivida media (semivida de eliminación) en coronarias de cerdo asciende a ≥ 1 semana, preferentemente ≥ 2 semanas. En otras palabras, el catéter de balón con un revestimiento sobre la superficie del balón que presenta por lo menos una sustancia de limús en forma cristalina está caracterizado por que los cristales tras la transmisión mediante un catéter de balón a coronarias de cerdo presentan una semivida de eliminación de ≥ 1 semana, preferentemente ≥ 2 semanas, dentro de un periodo de tiempo de 4 semanas tras el tratamiento.

- 65 El revestimiento puede contener exclusivamente la sustancia de limús dado el caso también en cristales de solvato. Al revestimiento se le pueden añadir diferentes excipientes y/o aditivos, se prefieren revestimientos sin polímeros, es decir, el revestimiento está preferentemente libre de polímeros. Son adecuados como excipientes/aditivos, entre otros, antioxidantes, preferentemente palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, ácido nordihidroguayarático,

probutocol, galato de propilo, resveratrol, de manera especialmente preferible butilhidroxitolueno y/o resveratrol y lo más preferentemente resveratrol; además son adecuadas otras sustancias de alto y bajo peso molecular utilizadas para el revestimiento de catéteres de balón que liberan fármacos, tales como se mencionan, por ejemplo, en los documentos USP 8.439.686, US2010324648, US 2008/0118544, USP 20130123695 o excipientes farmacéuticos usuales. En otras palabras, en una forma de realización preferida, el revestimiento está compuesto sólo por la sustancia de limús, dado el caso también en cristales de solvato, y además opcionalmente por excipientes y/o aditivos, tales como antioxidantes. No tienen que estar contenidos en particular polímeros, por ejemplo, polímeros portadores, es decir, el revestimiento está preferentemente libre de polímeros. En otra forma de realización se prefieren revestimientos que sólo contienen la sustancia de limús en forma cristalina, dado el caso en cristales de solvato. En otras palabras, en esta otra forma de realización preferida, el revestimiento sobre la superficie del balón está compuesto por la por lo menos una sustancia de limús en forma cristalina, dado el caso en cristales de solvato, es decir, tras el secado/la eliminación de todos los disolventes, no hay ninguna sustancia adicional. En esta otra forma de realización preferida y esta otra forma de realización preferida adicional tampoco hay en particular ningún polímero, por ejemplo, polímero portador.

Estos revestimientos pueden ser también suficientemente estables a temperatura ambiente sin la adición de antioxidantes a lo largo de más de 1 año, es decir, el contenido de principio activo disminuye en este tiempo menos del 5% en peso. Por otro lado, diferentes excipientes pueden influir positivamente en la adhesión del principio activo al material de balón, la liberación durante la expansión del balón, el paso a la pared vascular y la eficacia y la compatibilidad. Excipientes preferidos son antioxidantes, preferentemente en porcentajes de > 5% en peso de la sustancia de limús, sustancias hidrófilas tales como agentes de contraste de rayos X, azúcares y alcoholes de azúcar, glicerina, urea preferentemente en porcentajes en peso del 5-100% en peso de la sustancia de limús, además sustancias anfífilas en porcentajes muy reducidos, preferentemente ≤ 1% en peso de la sustancia de limús, y sustancias lipófilas tales como sales de ácido graso, preferentemente en el intervalo comprendido entre el 0,5 y el 50% en peso de la sustancia de limús.

Pueden utilizarse sustancias farmacéuticamente eficaces como aditivos.

Los excipientes o aditivos, exceptuándose preferentemente como se ha mencionado anteriormente los polímeros, pueden utilizarse individualmente o en mezcla. Cuando se utilizan en mezcla, los datos de cantidades son válidos para la suma de los excipientes o aditivos. Los excipientes/aditivos pueden añadirse a la disolución de revestimiento o preferentemente aplicarse por adelantado a la superficie del balón o más preferentemente aplicarse posteriormente, es decir tras terminar el secado, para no alterar la estructura cristalina de las sustancias de limús. Si los excipientes/aditivos se aplican posteriormente, deben elegirse disolventes y condiciones que eviten un desprendimiento de los cristales de limús, por ejemplo, disolventes en los que la sustancia de limús es difícilmente soluble, disolventes muy volátiles, revestimiento por pulverización, temperaturas bajas. Preferentemente, en una etapa final [c o e)] se aplica por lo menos una capa adicional de un aditivo o excipiente. Preferentemente se aplica de tal manera que los cristales de limús no puedan transformarse en una forma amorfa. Alternativamente, puede decirse que en una etapa final adicional c o e) se aplica por lo menos una capa adicional de un aditivo/excipiente sin utilizar un agente que desprenda la sustancia de limús.

En cada una de las variantes de producción según la invención, se trabaja preferentemente sin polímeros y en consecuencia se genera un revestimiento libre de polímeros.

Para el revestimiento de los balones son posibles por lo demás todos los métodos habituales, sumergir, pulverizar, imprimir, untar, procedimientos de microdosificación, etc., se prefieren los procedimientos de microdosificación.

Como membrana de balón se tienen en cuenta todos los materiales con estabilidad dimensional y extensibles que pueden utilizarse, en particular poliamidas/nylon, PEBAX, polietileno, poliuretano, silicona, látex, Chronoprene; las membranas de balón pueden reforzarse adicionalmente mediante estructuras contenidas en las membranas (hilos, tiras, alambres) o estar rodeadas por fuera por tales estructuras, como es el caso, por ejemplo, en los balones "de marcaje" o "de corte".

Los balones pueden contener además endoprótesis expandibles por el balón o autoexpansibles premontadas, que preferentemente no están recubiertas. El revestimiento de los balones tiene lugar preferentemente antes del montaje de las endoprótesis, pero también puede tener lugar adicionalmente o después individualmente.

La invención se explica a continuación adicionalmente mediante ejemplos, sin limitarse a los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se disolvieron 100 mg de everolimús en 1 ml de acetato de etilo. Entonces se añadieron 2 ml de heptano. La suspensión de cristales generada se trató con ultrasonidos y estaba con ello disponible para el revestimiento de catéteres de balón. El revestimiento de los balones puede tener lugar en detalle, tal como se describió anteriormente o tal como se expone en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 2

Se disolvieron 45 mg de sirolimús + 6 mg de butilhidroxitolueno en 0,5 ml de acetato de etilo; después se añadieron 0,5 ml de heptano; se desencadenó la cristalización del sirolimús; se generó una mezcla de una suspensión de cristales de sirolimús en disolución de sirolimús saturada; se trató la suspensión durante 30 min con ultrasonidos; después se aplicó la suspensión a balones expandidos de catéteres para la angioplastia coronaria transluminal percutánea (Sequent®, BBraun) por medio de una microjeringa. Tras el revestimiento se doblaron los balones y se esterilizaron por medio de EO.

Análisis: 6,8 µg de sirolimús/mm² de superficie del balón, difracción de rayos X y termoanálisis diferencial demuestran la estructura cristalina del principio activo.

Ejemplo 3

Las arterias coronarias de cerdos domésticos jóvenes (aproximadamente 25 kg de peso corporal) se trataron con catéteres de balón según el ejemplo 2. 2 animales (6 vasos tratados) se sacrificaron aproximadamente 10 min tras el tratamiento, 11 animales adicionales (11 vasos tratados) se sacrificaron tras 4 semanas. En todos los animales se extirparon los segmentos de vaso tratados. Se determinó el contenido de sirolimús de las arterias y se comparó con el contenido de sirolimús de arterias de los mismos animales, que se habían tratado con balones del mismo tipo constructivo y composición de revestimiento y dosis (45 mg de sirolimús + 6 mg de butilhidroxitolueno, 7 µg de sirolimús/mm²), en las que sin embargo el sirolimús se encontraba en forma amorfa. Los resultados se exponen en la tabla 1. La preparación cristalina muestra de manera muy sorprendente un tiempo de permanencia muy prolongado en el tejido: mientras que la cantidad de principio activo en el tejido en el caso de la preparación amorfa y condiciones ensayo idénticas en el plazo de 4 semanas disminuyó en un factor de 80, la cantidad de principio activo en el caso de los balones recubiertos de manera cristalina disminuyó sólo en un factor < 3.

La tabla 2 muestra que la formulación según la invención conduce con respecto al estado de la técnica a niveles de principio activo aumentados extraordinariamente en las paredes vasculares. Tales niveles en el tejido altos de manera continua se consideran decisivos para la eficacia en la profilaxis de la reestenosis.

Tabla 1 Transferencia y permanencia del sirolimús en la pared vascular tras la insuflación de balones para angioplastia recubiertos durante 1 min a las arterias coronarias de cerdos.

Revestimiento	Ejemplo 2 Sirolimús cristalino	Misma composición que en el ejemplo 2, pero sirolimús amorfo
Sirolimús residual en balones utilizados (estudio agudo), [% de la dosis]	2,7 ± 0,8 n=6	9,2 ± 1,6 n=6
Sirolimús residual en balones utilizados (estudio de 4 semanas) [% de la dosis]	2,8 ± 0,6 n=12	8,9 ± 2,5 n=12
Sirolimús en la pared arterial, 10-30 min tras el tratamiento [µg] [% de la dosis]	224 ± 52 12,5 ± 2,9 n=6	96 ± 64 5,1 ± 3,4 n=6
Sirolimús en la pared arterial, 4 semanas tras el tratamiento [µg] [% de la dosis]	83 ± 68 4,7 ± 3,8 n=11	1,2 ± 0,9 0,1 ± 0,0 n=12

Tabla 2 Comparación con datos publicados: concentración de sirolimús en arterias coronarias de cerdos (ng/mg de tejido = mg/g de tejido) tras el tratamiento con catéter de balón recubierto con sirolimús

	MagicTouch Concept Medical, Inc. liposomas farm. Takimura et al., 2012	Caliber Therapeutics, Inc. (nanopartículas) Terrez et al., 2012	InnoRa/Cordis Sirolimús BHT Documento US 20100331816	Ejemplo 2 Sirolimús BHT	Misma composición que en el ejemplo 2; Sirolimús BHT
Estado físico	desconocido	desconocido	desconocido	cristalino	amorfo
Endoprótesis	no	no	sí	sí	sí

	MagicTouch Concept Medical, Inc. liposomas farm. Takimura et al., 2012	Caliber Therapeutics, Inc. (nanopartículas) Terrez et al., 2012	InnoRa/Cordis Sirolimús BHT Documento US 20100331816	Ejemplo 2 Sirolimús BHT	Misma composición que en el ejemplo 2; Sirolimús BHT
Tiempo tras el tratamiento					
Inmediatamente	141	423±110	313±61	547±139	219±118
4 d		200±80			
7/8 d	16	50±17	9,8±10,4		
14 d	6				
21 d		33±14			
28/30 d		19±10	8,4±5,7	136±112	2,2±1,8
t ½ media (0 - 4 semanas)	< 1 semana	< 1 semana	< 1 semana	> 1 semana	< 1 semana

Ejemplo 4

Se trataron arterias coronarias de los animales del ejemplo 3 al mismo tiempo con catéteres no recubiertos del mismo tipo, aleatorizándose el tratamiento de las arterias con respecto al orden de los catéteres y el tipo de las arterias. Directamente tras el tratamiento se midió el diámetro luminal de los segmentos de vaso coronario ligeramente sobreextendidos, tras 4 semanas se repitió la medición. La disminución del diámetro luminal durante las 4 semanas se denomina pérdida de luz tardía (LLL, *late lumen loss*) y caracteriza el estrechamiento no deseado de los vasos debido a la proliferación de la neoíntima. Los resultados se encuentran en la tabla 3.

Tabla 3 Influencia del revestimiento con sirolimús de catéteres de balón sobre el estrechamiento de arterias coronarias de cerdo tras extensión/lesión de la pared vascular.

Catéter	No recubierto	Ejemplo 2 Sirolimús BHT cristalino	Misma composición que en el ejemplo 2; Sirolimús BHT amorfo
Dosis [mg/mm ²]	0	6.8	7.1
n (vasos)	12	11	12
RFD inicial [mm]	2,62±0,30	2,57±0,22	2,42±0,19
MLD post. [mm]	3,06±0,19	2,93±0,32	2,88±0,41
MLD FU [mm]	2,36±0,39	2,60±0,32	2,35±0,43
LLL [mm]	0,70±0,35	0,37±0,24*	0,53±0,52
Estenosis de diámetro	23,0%±11,4%	12,3%±7,8%*	16,8%±18,9%

Dosis = sirolimús por cada mm² de superficie del balón; RFD = diámetro de referencia de la arteria (sin tratamiento); MLD post. = diámetro luminal mínimo tras la sobreextensión; MLD FU = diámetro luminal mínimo tras 4 semanas; *) p<0,02 frente al control no recubierto.

Los vasos tratados con sirolimús cristalino muestran 4 semanas tras el tratamiento el mayor diámetro luminal, la menor pérdida luminal y la menor estenosis de diámetro.

Ejemplo 5

Se disolvieron 50 mg de sirolimús en 0,5 ml de acetato de etilo; después se añadieron 0,5 ml de heptano. Tras 24 h a temperatura ambiente se habían formado cristales; la muestra se trató durante 30 min con ultrasonidos; después se centrifugó la suspensión, se lavó el sedimento una vez con 1 ml de heptano y se secó. Se suspendieron 5,6 mg de cristales en 1 ml de heptano. Se revistieron unos balones con un tamaño de 2,5 - 20 mm con 10 µl de la suspensión de gérmenes de cristalización y directamente a continuación con 43 µl de una disolución de 15 mg de sirolimús en 1 ml de acetato de etilo-heptano (1:1, v/v). Tras un tiempo de secado breve se obtuvieron balones recubiertos de blanco de manera homogénea. El sirolimús se encontraba principalmente en forma cristalina.

Los catéteres de balón así recubiertos se dotaron de endoprótesis y se estudiaron en coronarias de cerdos jóvenes como se describe en los ejemplos 3 y 4 en cuanto a la inhibición del estrechamiento vascular debido a la proliferación de la neoíntima. Como comparación sirvieron catéteres cuyos balones no estaban recubiertos, así como el revestimiento según el ejemplo 2 a diferente dosificación.

Tabla 4 Influencia del revestimiento con sirolimús de catéteres de balón sobre el estrechamiento de arterias coronarias de cerdo tras extensión/lesión de la pared vascular; comparación de diferentes dosificaciones y métodos de revestimiento

Catéter	No recubierto	Ejemplo 5 Sirolimús cristalino	BHT	Ejemplo 2 Sirolimús cristalino; reducida	BHT dosis	Ejemplo 2 Sirolimús cristalino; BHT
Dosis [mg/mm ²]	0	3.6±0.5		4.0±1.4		7.19±0.58
n (vasos)	12	12		13		12
RFD inicial [mm]	2,61±0,25	2,84±0,24		2,78±0,20		2,74±0,26
MLD post. [mm]	3,08±0,35	3,19±0,20		3,21±0,20		3,20±0,22
MLD FU [mm]	2,03±0,58	2,53±0,43		2,45±0,46		2,48±0,51
LLL [mm]	1,05±0,54	0,67±0,49		0,76±0,48		0,72±0,49
Estenosis de diámetro	24,3%±16,9%	9,7%±18,4%		6,9%±21,1%		5,2%±17,5%

5 Dosis = sirolimús por cada mm² de superficie del balón; RFD = diámetro de referencia de la arteria (sin tratamiento); MLD post. = diámetro luminal mínimo tras la sobreextensión; MLD FU = diámetro luminal mínimo tras 4 semanas; *) p<0,02 frente al control no recubierto.

10 Los vasos tratados con sirolimús cristalino muestran 4 semanas tras el tratamiento un mayor diámetro luminal, una menor pérdida luminal y la menor estenosis de diámetro que los vasos tratados con balón no recubierto.

15 El sirolimús cristalino sobre catéteres de balón inhibe de manera reproducible el estrechamiento de las arterias coronarias del cerdo tras lesión de la pared vascular. El efecto se consigue también con una dosis claramente menor que la que se utilizó en el ejemplo 4.

Ejemplo 6

20 Se revistieron unos balones de catéteres PTCA (2,5 - 20 mm) como en el ejemplo 5 con una dosis reducida de cristales simiente de sirolimús, después con dicha disolución de sirolimús en acetato de etilo-heptano y tras el secado con 15 µl de una disolución de 15 mg de probucol/ml de dietil éter. La estructura cristalina del sirolimús se conservó.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Catéter de balón para angioplastia con un revestimiento libre de polímeros sobre la superficie del balón que presenta por lo menos una sustancia de limús en forma cristalina no encapsulada, en el que la sustancia de limús no encapsulada cristalina es aplicada directamente a partir de una mezcla de disolventes de por lo menos un disolvente orgánico polar y por lo menos un disolvente orgánico apolar.
- 10 2. Catéter de balón para angioplastia con un revestimiento libre de polímeros sobre la superficie del balón que presenta por lo menos una sustancia de limús en forma cristalina no encapsulada según la reivindicación 1, caracterizado por que el disolvente orgánico apolar presenta un $\log K_{OW} \geq 3$ y el disolvente orgánico polar presenta un $\log K_{OW}$ comprendido entre -1,0 y +2,0.
- 15 3. Catéter de balón para angioplastia con un revestimiento libre de polímeros sobre la superficie del balón que presenta por lo menos una sustancia de limús en forma cristalina no encapsulada según la reivindicación 2, caracterizado por que el disolvente orgánico apolar se selecciona de entre ciclohexano, hexano, heptano, octano, y el disolvente orgánico polar se selecciona de entre metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, cloroformo.
- 20 4. Catéter de balón para angioplastia con un revestimiento libre de polímeros sobre la superficie del balón que presenta por lo menos una sustancia de limús en forma cristalina no encapsulada según la reivindicación 3, caracterizado por que el disolvente orgánico apolar es heptano y el disolvente orgánico polar es acetato de etilo.
- 25 5. Catéter de balón para angioplastia según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el revestimiento presenta unos excipientes y/o aditivos adicionales, excepto polímeros.
- 30 6. Catéter de balón para angioplastia según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que se aplica una capa adicional que presenta unos excipientes y/o aditivos adicionales, excepto polímeros.
- 35 7. Catéter de balón para angioplastia según la reivindicación 5, caracterizado por que los excipientes son unos antioxidantes en porcentajes de > 5% en peso de la sustancia de limús.
- 40 8. Catéter de balón para angioplastia según la reivindicación 5, caracterizado por que los excipientes son sales de ácido graso en el intervalo comprendido entre el 0,5 y el 50% en peso de la sustancia de limús.
- 45 9. Procedimiento para el revestimiento libre de polímeros de superficies de balón, en particular de catéteres de balón para angioplastia con sustancias de limús cristalinas que presenta las etapas siguientes:
 - a) disolver por lo menos una sustancia de limús en un disolvente orgánico polar,
 - 40 b) mezclar la disolución de a) con un disolvente orgánico apolar, de modo que o bien se genera una disolución sobresaturada, o bien se mantiene la solubilidad verdadera, a continuación, o bien
 - c) aplicar la disolución sobresaturada o la disolución verdadera a la superficie del balón y cristalizar o bien
 - 45 d) en el caso de una disolución sobresaturada, desencadenar la cristalización de dicha por lo menos una sustancia de limús, de manera que se obtenga una suspensión que contiene cristales y
 - d1) aplicar la suspensión a la superficie del balón y cristalizar adicionalmente y/o secar.
- 50 10. Procedimiento para el revestimiento libre de polímeros de superficies de balón, en particular de catéteres de balón para angioplastia con sustancias de limús cristalinas según la reivindicación 9, caracterizado por que en una etapa final adicional e) se aplica por lo menos una capa adicional de un aditivo/excipiente, exceptuando polímeros como aditivos/excipientes.