

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

| | |
|---|---|
| (22) Data de pedido: 2008.05.16 | (73) Titular(es): LUTONIX, INC. 7351 KIRKWOOD LANE SUITE 138 MAPLE GROVE, MN 55369 US |
| (30) Prioridade(s): 2007.10.19 US 981380 P 2007.10.19 US 981384 P 2007.11.19 US 942452 | (72) Inventor(es): LIXIANO WANG US |
| (43) Data de publicação do pedido: 2009.07.01 | (74) Mandatário: NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA PT |
| (45) Data e BPI da concessão: 2014.07.09 141/2014 | |

(54) Epígrafe: **REVESTIMENTOS PARA LIBERTAÇÃO DE FÁRMACO PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A UM DISPOSITIVO MÉDICO PARA LIBERTAR UM AGENTE TERAPÊUTICO A UM TECIDO. O DISPOSITIVO MÉDICO TEM UMA CAMADA QUE SE SOBREPÕE A UMA SUPERFÍCIE EXTERIOR DO DISPOSITIVO MÉDICO. EM CERTAS FORMAS DE REALIZAÇÃO, O ADITIVO TEM UMA PARTE HIDROFÍLICA E UMA PARTE DE AFINIDADE AO FÁRMACO, EM QUE A PARTE DE AFINIDADE DO FÁRMACO É PELO MENOS UMA DE UMA PARTE HIDROFÓBICA, UMA PARTE QUE TEM UMA AFINIDADE COM O AGENTE TERAPÊUTICO POR LIGAÇÃO DE HIDROGÉNIO, E UMA PARTE QUE TEM AFINIDADE COM O AGENTE TERAPÊUTICO POR INTERAÇÕES DE VAN DE WAALS. EM FORMAS DE REALIZAÇÃO, O ADITIVO É SOLÚVEL EM ÁGUA. EM OUTRAS FORMAS DE REALIZAÇÃO, O ADITIVO É PELO MENOS UM DE UM TENSIOATIVO E UM COMPOSTO QUÍMICO, E O COMPOSTO QUÍMICO TEM UM PESO MOLECULAR DE 80 A 750 OU TEM MAIS DE QUATRO GRUPOS HIDROXILO. NUMA FORMA DE REALIZAÇÃO PREFERIDA, O ADITIVO COMPREENDE PALMITADO DE ASCORBILO, POLIGLICEROL-10 OLEATO, OCTOXINOL-9, P-ISONONILFENOXIPOLIGLICIDOL, TIPOXAPOL, NIACINAMIDA, CLORIDRATO DE TIAMINA, ÁCIDO NICOTÍNICO, ÁCIDO 2-PIRROLIDONA-5-CARBOXÍLICO OU ALBUMINA.

RESUMO

"REVESTIMENTOS PARA LIBERTAÇÃO DE FÁRMACO PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS"

A invenção refere-se a um dispositivo médico para libertar um agente terapêutico a um tecido. O dispositivo médico tem uma camada que se sobrepõe a uma superfície exterior do dispositivo médico. Em certas formas de realização, o aditivo tem uma parte hidrofílica e uma parte de afinidade ao fármaco, em que a parte de afinidade do fármaco é pelo menos uma de uma parte hidrofóbica, uma parte que tem uma afinidade com o agente terapêutico por ligação de hidrogénio, e uma parte que tem afinidade com o agente terapêutico por interações de van de Waals. Em formas de realização, o aditivo é solúvel em água. Em outras formas de realização, o aditivo é pelo menos um de um tensioativo e um composto químico, e o composto químico tem um peso molecular de 80 a 750 ou tem mais de quatro grupos hidroxilo. Numa forma de realização preferida, o aditivo compreende palmitado de ascorbilo, poliglicerol-10 oleato, octoxinol-9, p-isononilfenoxipoliglicidol, tipoxapol, niacinamida, cloridrato de tiamina, ácido nicotínico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico ou albumina.

DESCRIÇÃO

"REVESTIMENTOS PARA LIBERTAÇÃO DE FÁRMACO PARA DISPOSITIVOS MÉDICOS"

CAMPO DA INVENÇÃO

As formas de realização da presente invenção referem-se a dispositivos médicos revestidos, e particularmente a cateteres de balão revestidos, e a sua utilização para a rápida libertação de um agente terapêutico a determinados tecidos ou lúmen do corpo, para o tratamento de doença e, particularmente, para reduzir a estenose e a perda luminal tardia de um lúmen corporal. As formas de realização da presente invenção também se relacionam com os métodos de fabrico desses dispositivos médicos, os revestimentos proporcionados nesses dispositivos médicos, as soluções para fazer esses revestimentos, e os métodos para tratar um lúmen do corpo humano tal como a vasculatura, incluindo particularmente a vasculatura arterial, por exemplo, utilizando estes dispositivos médicos revestidos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Tornou-se cada vez mais comum o tratamento de uma variedade de estados clínicos através da introdução de um dispositivo médico no sistema vascular ou outro lúmen dentro de um paciente humano ou veterinário, tais como o esófago, traqueia, cólon, do trato biliar, ou trato urinário. Por exemplo, os dispositivos médicos utilizados para o tratamento de doença vascular incluem stents (endopróteses), cateteres, cateteres de balão, fios guia, cânulas e similares. Embora esses dispositivos médicos

inicialmente pareçam bem sucedidos, os benefícios são muitas vezes comprometidos pela ocorrência de complicações, como trombose tardia, ou recorrência da doença, como a estenose (reestenose), depois de tal tratamento.

A reestenose, por exemplo, envolve uma resposta fisiológica à lesão vascular causada por angioplastia. Ao longo do tempo, desendotelização e lesão em células de músculo liso resultam na deposição de trombos, infiltração de leucócitos e macrófagos, proliferação/migração de células de músculo liso, fibrose e deposição de matriz extracelular. A inflamação desempenha um papel fundamental ligando a lesão vascular prematura à eventual consequência do crescimento neointimal e comprometimento do lúmen. Em artérias com lesão por balão, o recrutamento de leucócitos limita-se a infiltração precoce de neutrófilos, enquanto nas artérias com stent, o recrutamento precoce de neutrófilos é seguido por acumulação prolongada de macrófagos. A utilização generalizada de stents coronários alterou a resposta vascular à lesão por causar uma inflamação mais intensa e prolongada, devido à irritação crónica do corpo estranho implantado, e, no caso de stents com eluição de medicamentos (DES, do inglês *Drug Eluting Stents*), devido à biocompatibilidade insuficiente do revestimento de polímero.

Nos últimos anos, inúmeros sistemas de libertação local de fármacos foram desenvolvidos para o tratamento e/ou a prevenção de reestenose após angioplastia com balão ou stent. Exemplos incluem cateteres com libertação local de fármacos, cateteres de balão de libertação e stents poliméricos revestidos com fármacos. Dado que muitas

doenças afetam um sítio ou órgão específico dentro do corpo, é vantajoso tratar, de preferência, apenas a área afectada. Isso evita níveis sistêmicos elevados de fármaco, o que pode resultar em efeitos secundários adversos, e se concentra os agentes terapêuticos no local onde os mesmos são necessários. Ao tratar apenas o tecido doente, a quantidade total de fármaco utilizada pode ser reduzida de forma significativa. Além disso, a libertação local de fármacos pode permitir a utilização de certos agentes terapêuticos eficazes, que foram anteriormente considerados demasiado tóxicos ou não específicos para usar sistemicamente.

Um exemplo de um sistema de libertação local de fármacos é um stent com eluição de medicamentos (DES). O stent é revestido com um polímero no qual fármaco é impregnado. Quando o stent é inserido num vaso sanguíneo, o polímero degrada-se e o fármaco é libertado lentamente. A libertação lenta do fármaco, que ocorre ao longo de um período de semanas a meses, foi classificado como uma das principais vantagens da utilização do DES. No entanto, embora a libertação lenta possa ser vantajosa no caso em que um corpo estranho, tal como um stent, é implantado, o qual é uma fonte de irritação e inflamação crónica, se um corpo estranho não for implantado, por outro lado é vantajoso, libertar rapidamente o fármaco no tecido vascular, no momento do tratamento para inibir a inflamação e a proliferação celular após lesão aguda. Desse modo, uma desvantagem considerável de um DES ou qualquer outro dispositivo médico implantado concebido para a libertação sustentada de um fármaco, é que o fármaco é incapaz de ser rapidamente libertado no recipiente.

O documento WO 2004/026357 descreve um dispositivo que contém uma pluralidade de orifícios com cada orifício contendo um agente terapêutico incorporado numa camada de agente terapêutico e uma camada protetora que impede que o agente terapêutico seja libertado até que a camada protetora tenha erodido substancialmente. As camadas de agente terapêutico podem ser feitas de polímeros farmacologicamente aceitáveis, e os copolímeros preferidos para a camada de agente terapêutico são os polímeros de poli(láctido-co-glicólido) (PLGA).

O documento US 2005/123582 descreve um stent que tem uma substância biológica carregada no fármaco aderida no mesmo. Embora não seja claro com que rapidez o fármaco é eluído, D2 descreve a substância biológica como sendo configurada e adaptada para a libertação lenta de fármaco.

O documento 2003/235602 descreve dispositivos médicos que proporcionam a libertação controlada de um agente terapêutico. A camada de libertação compreende um copolímero de estireno e um polímero adicional e regula a taxa de libertação do agente terapêutico do dispositivo médico pela implantação ou inserção do dispositivo no doente.

O documento 2005/209664 descreve composições para revestir implantes médico ou dispositivos médicos elétricos implantáveis de modo que agentes terapêuticos selecionados possam ser libertados. Vários dos polímeros preferidos utilizados no sistema de libertação de fármaco são descritos e os períodos de libertação preferidos variam de 1-180 dias ou até 6 meses.

Os documentos EP 1 586 338 e US 2005/222191 descrevem a utilização de antioxidantes para prevenir a oxidação e reduzir a degradação do fármaco em dispositivos médicos com eluição de medicamentos. A composição para revestir a superfície de um dispositivo médico implantável utiliza uma combinação de dois polímeros quimicamente diferentes para conseguir um revestimento que proporciona uma barreira química e física à libertação do fármaco. São utilizados copolímeros de poliflúor, o que leva a uma libertação prolongada (1 a 2.000 horas) do fármaco.

O documento WO 2007/149161 propõe separar uma camada de revestimento numa camada de libertação rápida e lenta. Embora isto permita o controlo da descarga de libertação inicial e subsequente eluição a longo prazo, o revestimento descrito neste documento continua a eluir o fármaco durante muitos dias.

O documento 2004/202712 descreve uma emulsão de alfa-tocoferol, estabilizada por tensioativos biocompatíveis, como veículos ou transportador para fármacos terapêuticos, que é substancialmente isenta de etanol e que pode ser administrada a animais ou seres humanos e várias vias de administração são divulgadas.

O documento US 2004/0127551 divulga composições à base de taxano e métodos de utilização das mesmas para atingir níveis sanguíneos alvo de um taxano num mamífero, por exemplo, para tratar doenças malignas e não malignas sensíveis a taxano.

Além disso, embora os stents com eluição de medicamentos tenham inicialmente demonstrado ser uma técnica eficaz

para reduzir e prevenir a reestenose, recentemente a sua eficácia e segurança têm sido questionadas. Uma complicação da tecnologia que envolve risco de vida, a trombose tardia, surgiu como uma grande preocupação. Os stents com eluição de medicamentos causam substancial deficiência da cicatrização arterial, caracterizada por uma falta completa de reendotelização e uma persistência de fibrina quando comparados aos stents de metal nu (BMS, do inglês *Bare Metal Stents*), o que é entendido como sendo a causa da trombose DES tardia. Surgiram também preocupações de que a matriz polimérica sobre o stent em que o medicamento antiproliferativo é incorporado pode exacerbar a inflamação e a trombose, uma vez que os polímeros utilizados não são suficientemente biocompatíveis. Estes sistemas poliméricos são concebidos para facilitar a libertação sustentada de longo prazo do fármaco ao longo de um período de dias, meses ou anos, não durante um período de alguns segundos ou minutos. Estes revestimentos poliméricos de fármacos de dispositivos médicos não libertam o polímero, que permanece no dispositivo mesmo depois do fármaco ser liberado. Mesmo se foram utilizados polímeros biodegradáveis, o polímero e o fármaco não são libertados ao mesmo tempo. A libertação rápida do fármaco, uma intenção de formas de realização da presente invenção, a partir destes sistemas poliméricos não é possível. Desse modo, a combinação de um agente terapêutico com um polímero num revestimento de dispositivo médico pode ter desvantagens significativas.

Outra limitação importante do DES é que os fármacos insolúveis em água não são uniformemente distribuídos na matriz polimérica do revestimento. Além disso, o fármaco e o polímero estão concentrados sobre as escoras do stent,

mas não nas aberturas entre as escoras. A distribuição não uniforme do fármaco provoca a libertação não uniforme do fármaco no tecido das paredes dos vasos. Isso pode causar danos nos tecidos e trombose em áreas expostas ao excesso de fármaco e hiperplasia e reestenose que não são tratadas. Desse modo, existe uma necessidade de melhorar a uniformidade de distribuição de fármaco para os tecidos alvo, melhorando a solubilidade do fármaco nos revestimentos de dispositivos médicos aumentando a compatibilidade do medicamento com transportadores nos revestimentos, tais como uma matriz polimérica, eliminando ou reduzindo o tamanho das partículas de cristal do fármaco na matriz polimérica ou outro revestimento para criar uma distribuição uniforme do fármaco no revestimento de medicamento no dispositivo médico.

Ainda outra limitação importante do DES é que apenas uma quantidade limitada de um agente ativo pode ser colocada na área relativamente pequena da superfície do stent.

Os sistemas de libertação local que não são à base de stents, tais como cateteres de balão, também têm sido eficazes no tratamento e prevenção de reestenose. O balão é revestido com um agente ativo, e quando o vaso sanguíneo é dilatado, o balão é pressionado contra a parede do vaso para libertar o agente ativo. Desse modo, quando os cateteres de balão são utilizados, é vantajoso que o fármaco no revestimento seja rapidamente libertado e absorvido pelos tecidos dos vasos sanguíneos. Qualquer componente do revestimento que inibe a libertação rápida, tal como um lípido ou um polímero ou uma partícula de encapsulação, é necessariamente desvantajoso para a utilização a que se destina o cateter de balão, que é

inflado para um breve período de tempo e, em seguida, removido do corpo.

Foi relatado que fármacos hidrofílicos como a heparina, podem ser libertados por cateteres de balão revestidos com hidrogel polimérico. No entanto, um revestimento de hidrogel polimérico não pode libertar fármacos insolúveis em água de forma eficaz (tais como paclitaxel e rapamicina), porque os mesmos não se podem misturar com o revestimento de hidrogel. Além disso, à medida que o fármaco é libertado, o hidrogel polimérico reticulado permanece no balão após o fármaco ser libertado. O agente de contraste de iodo, iopromida, tem sido utilizado com paclitaxel para revestir cateteres de balão e tem algum sucesso no tratamento de reestenose. Foi relatado que o agente de contraste melhora a adesão do paclitaxel à superfície do balão. No entanto, os agentes de contraste iodados sofrem de várias desvantagens bem conhecidas. Quando utilizados para procedimentos de diagnóstico, podem ter taxas de complicação de 5-30%. Estes agentes estão associados com o risco de bradicardia, arritmia ventricular, hipotensão, paragem cardíaca, paragem sinusal, taquicardia sinusal e fibrilação. Os agentes de contraste de iodo podem também induzir a insuficiência renal, e como resultado há esforços significativos para remover esses agentes de contraste do sistema vascular após procedimentos de diagnóstico.

Além disso, a Food and Drug Administration (FDA) emitiu um segundo aviso de saúde pública em 2006 sobre uma reação adversa grave tardia a agentes de contraste conhecida como Fibrose Nefrogénica Sistémica ou Dermopatia Fibrosante Nefrogénica. Dada a extensão dos efeitos adversos

associados com a libertação intravascular de agentes de contraste, são necessários dispositivos médicos melhorados com revestimentos que não doseiam inerentemente um paciente com o agente de contraste adicional a fim de administrar um agente terapêutico desejado.

Os agentes de contraste de raios-X iodados são grandes moléculas esféricas hidrofílicas. São caracterizados por uma distribuição extracelular e rápida filtração glomerular e excreção renal. Não são capazes de atravessar camadas duplas de lípido da membrana para entrar nas células da vasculatura, porque são moléculas grandes, polares, hidrofílicas. Por conseguinte, não são, de forma ótima, eficazes para transportar fármacos hidrofóbicos tais como o paclitaxel para dentro das células, e a percentagem de paclitaxel relatado como absorvido pelo tecido vascular após implantação desses dispositivos é de apenas 5-20%. Além disso, a compatibilidade ou a miscibilidade de paclitaxel e iopromida não é boa, e a integridade e uniformidade do revestimento é insuficiente. Partículas do revestimento descamam e são perdidas durante o manuseio. Essas deficiências afetam adversamente a quantidade e a uniformidade do fármaco libertado no tecido alvo. Portanto, revestimentos melhorados são necessários, revestimentos que não só evitem doses desnecessárias de contraste, mas que também mantenham a integridade durante o manuseio e libertem o fármaco de forma mais eficaz e uniforme e facilitem a sua absorção pelo tecido.

Em alternativa, é relatado que cateteres de balão foram revestidos com agentes terapêuticos hidrofóbicos que foram misturados com óleos ou lípidos ou encapsulados em partículas, tais como lipossomas ou polímeros. Todas essas

formulações de libertação de fármacos têm desvantagens significativas. Ao contrário dos agentes de contraste hidrofílicos, óleos e lípidos misturam-se bem com fármacos insolúveis em água, tais como paclitaxel ou rapamicina, mas os tamanhos das partículas dos óleos utilizados para solubilizar os agentes terapêuticos são relativamente instáveis, variando numa ampla distribuição de tamanho de partículas desde algumas centenas de nanómetros a vários micrómetros de diâmetro.

A capacidade de carga de micelas convencionais é baixa. Outra desvantagem das formulações de lipossomas à base de óleo é a dependência da absorção do fármaco na velocidade e extensão da lipólise. A lipólise dos triglicéridos à base de óleo é difícil e depende de muitos fatores, e os triglicéridos têm de ser digeridos e o fármaco libertado, a fim de serem absorvidos pelo tecido doente. A quantidade de fármaco hidrofóbico libertado aos tecidos por estes agentes será baixa, porque os lipossomas e as micelas não podem libertar eficientemente o fármaco hidrofóbico, que carregam para fora antes que possa ser absorvido pelos tecidos. Desse modo, óleos e lípidos não são eficazes em facilitar rápida e eficientemente a absorção do fármaco pelos tecidos durante um breve tempo de implantação do dispositivo, e nenhum relatório demonstrou que estes tipos de revestimentos são eficazes. A proporção de fármaco para lípido nestas formulações é tipicamente de 0,2-0,3, porque os fármacos estão encapsulados nas partículas, miscelas, ou lipossomas, o que requer uma concentração significativamente mais elevada de lípido do que de fármaco. Estas tecnologias envolvem a formação das partículas de fármaco/lípido primeiro e, em seguida, o revestimento de dispositivos médicos com as partículas

preparadas. Existem vários relatórios que demonstram que o fármaco libertado destas formulações de óleo/lípido ocorre no intervalo de dias a semanas ou meses. Esta propriedade não é desejável para situações em que a liberação de fármaco tem lugar no intervalo de segundos a minutos. Desse modo, a tecnologia para formulação de óleo/lípido necessita ser melhorada de forma significativa, a fim de ser útil em tais situações.

O fármaco que é encapsulado em partículas poliméricas pode demorar ainda mais para dispersar do revestimento (o intervalo relatado é de meses a anos) e terá ainda mais dificuldade para penetrar rapidamente nos tecidos alvo. Microesferas formadas com materiais poliméricos, tais como poliésteres, quando utilizadas para encapsular medicamentos insolúveis em água, não são capazes de libertar o fármaco até que o material polimérico seja degradado. Desse modo, estas microesferas poliméricas são úteis para a libertação sustentada de medicamento durante um longo período de tempo, mas não pode libertar rapidamente o fármaco e facilitar a absorção dos tecidos.

A combinação de medicamentos e dispositivos médicos é uma área complicada da tecnologia. Envolve os desafios de formulação usuais, tais como aqueles de fármacos orais ou injetáveis, juntamente com o desafio adicional de manter a adesão do fármaco ao dispositivo médico até que o mesmo alcance o local alvo e, subseqüentemente, a libertação do fármaco aos tecidos alvo, com a liberação e absorção cinética desejadas. Os revestimentos com fármaco de dispositivos médicos devem também ter propriedades tais que os mesmos não se rompem após a expansão e contração do dispositivo, por exemplo, de um cateter de balão ou stent.

Além disso, os revestimentos não devem comprometer o desempenho funcional, tal como a pressão de ruptura e conformidade de balões ou a força radial de stents auto-expandidos ou expandidos por balão. A espessura do revestimento também deve ser reduzida ao mínimo, uma vez que uma camada espessa aumentaria o perfil do dispositivo médico e levaria a uma má rastreabilidade e capacidade de libertação. Estes revestimentos geralmente quase não contêm quaisquer produtos químicos líquidos, os quais tipicamente são muitas vezes utilizados para estabilizar os fármacos. Desse modo, as formulações que são eficazes com pílulas ou injetáveis podem não funcionar de modo algum com revestimentos de dispositivos médicos. Se o fármaco for libertado do dispositivo com muita facilidade, o mesmo pode ser perdido durante a libertação do dispositivo antes de ser implantado no local de destino, ou pode romper o dispositivo durante a fase inicial da inflação e ser lavado antes de ser pressionado em contato com o tecido alvo de uma parede do lúmen do corpo. Se o medicamento aderir de forma demasiadamente forte, o dispositivo pode ser retirado antes do fármaco poder ser libertado e absorvido por tecidos nos tecidos alvo.

Desse modo existe ainda uma necessidade de desenvolver revestimentos altamente especializados para os dispositivos médicos, que podem rapidamente libertar agentes terapêuticos, fármacos ou materiais bioativos diretamente numa área de tecido localizado durante ou depois de um procedimento médico, de modo a tratar ou prevenir doenças vasculares e não vasculares, tais como a reestenose. O dispositivo deve libertar rapidamente o agente terapêutico de uma forma eficaz e eficiente no local alvo desejado, em que o agente terapêutico deve

rapidamente permear o tecido alvo para tratar a doença, por exemplo, para aliviar a estenose e prevenir a reestenose e perda luminal tardia de um lúmen corporal.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

O presente inventor constatou que o revestimento da superfície exterior de um dispositivo médico, e em particular de um cateter de balão ou stent, por exemplo, com uma camada compreendendo um agente terapêutico e de um aditivo que tem tanto uma parte hidrofílica e uma parte de afinidade ao fármaco é útil para resolver os problemas associados com os revestimentos acima discutidos. A parte de afinidade ao fármaco é uma parte hidrofóbica e/ou tem uma afinidade com o agente terapêutico através de ligações de hidrogénio e/ou interações de van der Waals. Surpreendentemente, o presente inventor constatou que o pelo menos um aditivo de acordo com as formas de realização da presente invenção, que compreende uma parte hidrofílica e uma parte de afinidade ao fármaco, em combinação com um agente terapêutico, forma um revestimento de libertação de fármaco eficaz sobre um dispositivo médico, sem o uso de óleos e lípidos, evitando, desse modo, a dependência da lipólise e outras desvantagens das formulações convencionais de revestimento à base de óleo. Além disso, os aditivos de acordo com formas de realização da presente invenção facilitam a rápida eluição do fármaco e permeação superior do fármaco nos tecidos num local de doença. Desse modo, os revestimentos de acordo com formas de realização da presente invenção proporcionam uma taxa e/ou grau de absorção melhorado do agente terapêutico hidrofóbico em tecidos doentes da vasculatura ou de outros lúmen do

corpo. Em formas de realização da presente invenção, o dispositivo revestido liberta agente terapêutico para o tecido durante um tempo de implantação muito breve de menos de 2 minutos e reduz a estenose e perda luminal tardia de um lúmen corporal.

A presente invenção refere-se a um dispositivo médico para a libertação de um agente terapêutico a um tecido, o dispositivo compreendendo uma camada que se sobrepõe a uma superfície exterior do dispositivo médico. O dispositivo inclui um de um cateter de balão, um cateter de balão de perfusão, um cateter de perfusão, tal como tubo de infusão de fármacos perfurado distal, um balão perfurado, balão duplo espaçado, balão poroso, e balão exsutivo, um cateter de balão de corte, um cateter de balão de pontuação, um cateter a laser, um dispositivo de aterectomia, um cateter de descompactação, um stent, um filtro, um enxerto de stent, um stent revestido, um adesivo, um arame, e uma válvula. Além disso, o tecido inclui tecido de um de vasculatura coronária, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vias respiratórias, seios nasais, traqueia, cólon, trato biliar, trato urinário, próstata, e passagens do cérebro.

A presente invenção é definida pelas reivindicações e refere-se a um dispositivo médico para a libertação de um agente terapêutico a um tecido, o dispositivo compreendendo uma camada que se sobrepõe a uma superfície exterior do dispositivo médico, a camada compreendendo um agente terapêutico e um aditivo, em que o aditivo inclui uma combinação ou mistura de um tensioativo e um composto químico, em que o composto químico contém um ou mais grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido,

amida ou éster. O tensioativo é escolhido de ésteres gordos de PEG, ésteres gordos de PEG omega-3, éter, e álcoois, ésteres gordos de PEG glicerilo, ésteres gordos de PEG sorbitano, ésteres de açúcar PEG e seus derivados. O composto químico é escolhido daqueles definidos nas reivindicações e incluem meglumina, ácido lactobiónico, sorbitol, xilitol, e-etoxtanol, di(etileno glicol), tri(etileno glicol), tetra(etileno glicol), e seus derivados e suas combinações. Num outro aspecto desta forma de realização, o tecido inclui tecido de um de vasculatura coronária, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vias respiratórias, seios nasais, traqueia, cólon, trato biliar, trato urinário, próstata, e passagens do cérebro. Em ainda outro aspecto desta forma de realização o dispositivo inclui um de um cateter de balão, um cateter de balão de perfusão, um cateter de perfusão, um cateter de balão de pontuação, um cateter a laser, um dispositivo de aterectomia, um cateter de redução de volume, um stent, um filtro, um enxerto de stent, um stent revestido, um adesivo, um arame, e uma válvula.

Numa forma de realização, o aditivo é escolhido de Tween® 20/sorbitol, Tween® 20/ácido lactobiónico, Tween®/açúcar ou derivados de açúcar e N-octanoil N-metilglucamina.

Muitas formas de realização da presente invenção são particularmente úteis para o tratamento de doença vascular e para reduzir a estenose e perda luminal tardia, ou são úteis no fabrico de dispositivos para esse fim.

Entende-se que tanto a descrição geral anterior como a descrição detalhada seguinte são apenas exemplificativas e

explicativas e não são restritivas da presente invenção tal como reivindicado.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é uma vista em perspectiva de uma forma de realização exemplar de um cateter de balão de acordo com a presente invenção.

As Figuras 2A-2C são vistas em corte transversal de diferentes formas de realização da parte distal do cateter de balão da Fig. 1, tomadas ao longo da linha A-A, mostrando camadas de revestimento exemplares.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO EXEMPLIFICATIVAS

As formas de realização da presente invenção referem-se a dispositivos médicos, incluindo particularmente cateteres de balão e stents, com um revestimento de libertação de fármaco rápida e métodos para a preparação de tais dispositivos revestidos. O agente terapêutico de acordo com as formas de realização da presente invenção não necessita de libertação retardada ou a longo prazo, e, ao contrário, de preferência, o agente terapêutico e o aditivo são libertados num período de tempo muito curto para proporcionar um efeito terapêutico quando em contacto com o tecido. Um objecto de formas de realização da presente invenção é facilitar a absorção rápida e eficiente de medicamento pelo tecido alvo durante a implantação transitória do dispositivo no local alvo.

Tal como ilustrado na Fig. 1, numa forma de realização, o dispositivo médico é um cateter de balão. O cateter de balão pode ser qualquer cateter adequado para a utilização pretendida, incluindo cateteres de balão convencionais conhecidos de um especialista na técnica. Por exemplo, o cateter de balão 10 pode incluir um balão expansível, inflável 12 numa extremidade distal do cateter 10, um conjunto de pega 16 na extremidade proximal do cateter 10, e um elemento flexível alongado 14 que se estende entre as extremidades proximal e distal. O conjunto do pega 16 pode conectar-se e/ou receber um ou mais dispositivos médicos apropriados, tais como uma fonte de meios de inflação (por exemplo, ar, soro fisiológico, ou meios de contraste). O elemento flexível 14 pode ser um tubo feito de material biocompatível adequado e tendo um ou mais lúmens no mesmo. Pelo menos um dos lúmens está configurado para receber meios de inflação e passar para tais meios para o balão 12 para a sua expansão. O cateter de balão pode ser um cateter de troca rápida ou cateter sobre-o-fio e feito de qualquer material biocompatível adequado.

Numa forma de realização, a presente invenção proporciona um dispositivo médico para a libertação de um agente terapêutico a um tecido. O dispositivo inclui uma camada aplicada a uma superfície exterior do dispositivo médico, tal como um cateter de balão ou stent, por exemplo. A camada compreende um agente terapêutico e um aditivo. Por exemplo, como mostrado na forma de realização representada na Fig. 2A o balão 12 é revestido com uma camada 20, que inclui um agente terapêutico e um aditivo. Em algumas formas de realização, a camada consiste essencialmente num agente terapêutico e um aditivo, isto é, a camada inclui apenas o agente terapêutico e o aditivo, sem quaisquer

outros componentes materialmente significativos. Em algumas formas de realização, o dispositivo pode, opcionalmente, incluir uma camada aderente. Por exemplo, como mostrado na forma de realização representada na Fig. 2B, o balão 12 é revestido com uma camada aderente 22. Uma camada 24 que inclui um agente terapêutico e um aditivo sobrepõe-se à camada aderente. A camada aderente, que é uma camada separada subjacente à camada de revestimento de fármaco, melhora a aderência da camada de revestimento do fármaco à superfície exterior do dispositivo médico e protege a integridade do revestimento. Por exemplo, se o fármaco e o aditivo diferem quanto à sua aderência ao equipamento médico, a camada aderente pode evitar a perda diferencial de componentes e manter a proporção fármaco-aditivo no revestimento durante o trânsito para um sítio alvo para a intervenção terapêutica. Além disso, a camada aderente pode funcionar para facilitar a libertação rápida dos componentes da camada de revestimento da superfície do dispositivo mediante contacto com os tecidos no local de destino. Em outras formas de realização, o dispositivo pode incluir uma camada superior. A camada superior pode reduzir a perda da camada de fármaco, antes de ser posta em contacto com os tecidos alvo, por exemplo durante o trânsito do balão 12 para o local da intervenção terapêutica ou durante os primeiros momentos da inflação do balão 12, antes da camada de revestimento 20 ser pressionada em contato direto com o tecido alvo.

Numa forma de realização, a densidade de concentração de pelo menos um agente terapêutico aplicado à superfície do dispositivo médico é de cerca de 1 a 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, ou mais preferencialmente de cerca de 2 a 6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. A proporção em peso do agente terapêutico para o aditivo é de cerca de

0,5 a 100, por exemplo, de cerca de 0,1 a 5, de 0,5 a 3, e também, por exemplo, de cerca de 0,8 a 1,2. Se a proporção (em peso) do agente terapêutico para o aditivo for demasiado baixa, então o fármaco pode ser libertado prematuramente, e se a proporção for demasiado elevada, então, o fármaco pode não eluir rapidamente o suficiente ou ser absorvido pelo tecido quando implantado no local alvo.

Noutra forma de realização, a camada compreende um agente terapêutico e um aditivo, em que o agente terapêutico é paclitaxel e seus análogos ou rapamicina e seus análogos, e o aditivo é escolhido de sorbitol, dietileno glicol, trietileno glicol, tetraetileno glicol, xilitol, 2-etoxietanol, açúcares, galactose, glicose, manose, xilose, sacarose, lactose, maltose, Tween 20, Tween 40, Tween 60, e seus derivados, em que a proporção em peso do agente terapêutico para o aditivo é de 0,5 a 3. Se a proporção de fármaco para aditivo for inferior a 0,5, então fármaco pode ser libertado prematuramente, e se a proporção for superior a 3, então o fármaco pode não eluir com rapidez suficiente ou ser absorvido pelo tecido quando implantado no local alvo. Em outras formas de realização, a camada pode incluir um agente terapêutico e mais de um aditivo. Por exemplo, um aditivo pode servir para melhorar a aderência ao balão de outro aditivo ou aditivos que são superiores em promover a libertação do fármaco ou a absorção do fármaco pelos tecidos.

Em outras formas de realização, a camada pode incluir pelo menos um agente terapêutico, pelo menos um aditivo, e pelo menos um transportador de polímero para revestimento de um dispositivo médico, como um stent ou um balão. O agente

terapêutico não é encapsulado em partículas de polímero. O aditivo na camada melhora a compatibilidade do fármaco e transportador polimérico. Reduz o tamanho ou elimina partículas cristalinas de fármaco na matriz polimérica do revestimento. A distribuição uniforme do fármaco no revestimento melhora os resultados clínicos, libertando o fármaco mais uniformemente nos tecidos alvo.

Noutra forma de realização, o dispositivo compreende duas camadas aplicadas a uma superfície exterior do dispositivo médico, e em particular um cateter de balão, por exemplo. A primeira camada compreende um agente terapêutico. A primeira camada pode compreender, opcionalmente, um aditivo ou aditivos. A segunda camada compreende um aditivo ou aditivos. A segunda camada pode incluir, opcionalmente, pelo menos um agente terapêutico. Quando a primeira e segunda camadas ambas contêm um agente terapêutico, o teor de agente terapêutico na segunda camada é menor do que o teor de agente terapêutico na primeira camada. Numa forma de realização, a segunda camada sobrepõe-se à primeira camada. Neste arranjo, a segunda camada pode impedir a perda de fármaco durante a implantação do dispositivo médico em passagens corporais, por exemplo, quando um cateter de balão atravessa a anatomia tortuosa para um local de tecido na vasculatura.

Noutra forma de realização, o dispositivo compreende duas camadas aplicadas a uma superfície exterior do dispositivo médico, e em particular um cateter de balão, por exemplo. A primeira camada compreende um agente terapêutico. A primeira camada pode compreender, opcionalmente, um aditivo ou aditivos. A segunda camada compreende um aditivo ou aditivos. A segunda camada pode incluir,

opcionalmente, pelo menos um agente terapêutico. Quando as primeira e segunda camadas ambas contêm um agente terapêutico, o teor de agente terapêutico na primeira camada é menor do que o teor de agente terapêutico na segunda camada. Numa forma de realização, a segunda camada sobrepõe-se à primeira camada. Este arranjo é útil, por exemplo, no caso de um agente terapêutico que adere demasiado fortemente à superfície do balão eluir rapidamente do balão quando inflado no local alvo. Neste arranjo, a primeira camada funciona para facilitar a libertação rápida do volume do fármaco, que se encontra na segunda camada, a partir da superfície do dispositivo ao mesmo tempo que é inflado no local alvo de intervenção terapêutica.

Noutras formas de realização, dois ou mais agentes terapêuticos são utilizados em combinação na camada de fármaco-aditivo.

Noutra forma de realização, o dispositivo com um revestimento de duas camadas, podem incluir, opcionalmente, uma camada aderente. A camada aderente não contém um agente terapêutico. Por exemplo, como mostrado na forma de realização representada na Fig. 2C, o balão 12 é revestido com uma camada aderente 22. Uma primeira camada 26, que compreende um agente terapêutico e, opcionalmente, um aditivo ou aditivos sobrepõem-se à camada aderente 22. Uma segunda camada 28, que compreende um aditivo e, opcionalmente, um agente terapêutico é sobreposto à primeira camada 26. A camada aderente melhora a adesão da primeira camada à superfície exterior do dispositivo médico e protege a integridade da primeira camada. Por exemplo, se o fármaco e do aditivo, ou

aditivos na primeira camada diferem na sua força de aderência ao equipamento médico, a camada aderente pode evitar a perda diferencial de componentes e manter a proporção fármaco-para-aditivo e aditivo-para-aditivo na primeira e segunda camadas durante o transito para um local alvo para intervenção terapêutica. Além disso, a camada aderente pode funcionar para facilitar a eluição rápida da camada de revestimento da superfície do dispositivo mediante contacto com os tecidos no local de destino. Numa forma de realização, a primeira camada, a segunda camada, e a camada aderente cada uma contém um aditivo.

Opcionalmente, o pós-tratamento com dimetilsulfóxido (DMSO) ou outro solvente pode ser vantajoso, uma vez que o DMSO pode aumentar ainda mais a penetração e a absorção do fármaco nos tecidos. O DMSO desloca água dos grupos lipídicos de cabeça e domínios de proteínas da bicamada lipídica da membrana das células alvo para soltar indiretamente a estrutura lipídica, acelerando a absorção e a penetração do fármaco.

Numa outra forma de realização, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para o tratamento de um lúmen corporal ou cavidades doentes depois de procedimentos cirúrgicos ou de intervenção (PTCA, PTA, colocação de stent, excisão de tecido doente, tal como cancro, e alívio ou tratamento de estenose), em que a composição farmacêutica compreende um agente terapêutico e um aditivo, em que o aditivo compreende uma parte hidrofílica e uma parte de afinidade ao fármaco, em que a parte de afinidade ao fármaco é uma parte hidrofóbica e/ou tem uma afinidade com o agente terapêutico através de

ligações de hidrogénio e/ou de interações de van der Waals, e em que o agente terapêutico não é encerrado em micelas ou encapsulado em partículas de polímero.

Noutra forma de realização, um método para prevenir complicações ou recorrência da doença (como cancro ou reestenose) após um procedimento cirúrgico ou de intervenção, como PTCA, PTA, implantação do stent, estenose ou a remoção de placa por redução de volume, aterectomia, ou procedimentos a laser, a composição farmacêutica é libertada localmente no local de intervenção ou próximo ao mesmo, por meio de um dispositivo médico revestido (tal como um balão revestido com fármaco), ou por pulverização, por injeção, ou por deposição. Por exemplo, a composição farmacêutica pode ser administrada por pulverização, injeção, balão ou outro método de deposição, em cavidades criadas pela remoção cirúrgica do tecido canceroso, a fim de reduzir o risco de recorrência. Como outro exemplo, um método para administrar a composição farmacêutica compreende a inserção de um dispositivo médico (como um cateter de guia ou um cateter de infusão de medicamento) no sangue para injetar a composição farmacêutica, após uma intervenção vascular, tais como PTCA, PTA, ou a colocação do stent para evitar reestenose, em que a composição farmacêutica compreende um agente terapêutico e um aditivo, em que o aditivo compreende uma parte hidrofílica e uma parte de afinidade ao fármaco, em que a parte de afinidade ao fármaco é uma parte hidrofóbica e/ou tem uma afinidade com o agente terapêutico através de ligações de hidrogénio e/ou interações de Van der Waals, e em que o agente terapêutico não é encerrado em micelas ou encapsulado em partículas de polímero.

Muitas formas de realização da presente invenção são particularmente úteis para o tratamento de doença vascular e para reduzir a estenose e perda luminal tardia, ou são úteis no fabrico de dispositivos para esse fim ou em métodos para o tratamento dessa doença.

Aditivo

O aditivo de formas de realização da presente invenção tem duas partes. Uma parte é hidrofílica e outra parte é uma parte de afinidade ao fármaco. A parte de afinidade ao fármaco é uma parte hidrofóbica e/ou tem uma afinidade com o agente terapêutico através de ligações de hidrogénio e/ou interações de van der Waals. A parte de afinidade ao fármaco do aditivo pode ligar-se ao fármaco lipofílico, como a rapamicina ou paclitaxel. A porção hidrofílica acelera a difusão e aumenta a permeação do fármaco dentro do tecido. Pode facilitar o rápido movimento do fármaco para fora do dispositivo médico durante a implantação no local alvo, evitando que as moléculas hidrofóbicas do fármaco se agrupem umas às outras e com o dispositivo, aumentando a solubilidade do fármaco em espaços intersticiais, e/ou acelerando a passagem do fármaco, através de grupos de cabeça polares para a bicamada lipídica das membranas celulares dos tecidos alvo. Os aditivos de formas de realização da presente invenção têm duas partes que funcionam em conjunto para facilitar a rápida libertação do fármaco para fora da superfície do dispositivo e captação pelo tecido alvo durante a implantação (por aceleração de contacto do fármaco com os tecidos para os quais o fármaco tem uma elevada afinidade), impedindo a libertação prematura de fármaco da

superfície do dispositivo antes da implantação do dispositivo no local alvo.

Em formas de realização da presente invenção, o agente terapêutico é rapidamente libertado após o dispositivo médico ser posto em contacto com o tecido e é facilmente absorvido. Por exemplo, certas formas de realização dos dispositivos da presente invenção incluem cateteres de balão revestidos com fármaco que libertam um produto farmacêutico antiproliferativo lipofílico (tal como o paclitaxel ou rapamicina) para o tecido vascular através de breve e direta pressão de contacto, a uma concentração elevada de fármaco durante a angioplastia com balão. O fármaco lipofílico é, de preferência, mantido no tecido alvo no local da libertação, onde inibe a hiperplasia e a reestenose, porém permite a endotelização. Nestas formas de realização, as formulações de revestimento da presente invenção não só facilitam a libertação rápida do fármaco a partir da superfície do balão e a transferência de fármaco para os tecidos alvo durante a implantação, mas também evitam que o fármaco se disperse para fora do dispositivo durante o trânsito através da tortuosa anatomia arterial antes de alcançar o local de destino e que arrebe fora do dispositivo durante a fase inicial da inflação do balão, antes do revestimento de medicamento ser pressionado em contacto direto com a superfície da parede do vaso.

Como é bem conhecido na técnica, os termos "hidrofílico" e "hidrofóbico" são termos relativos. Para funcionar como aditivo nas formas de realização exemplificativas da presente invenção, o composto inclui unidades hidrofílicas

polares ou carregadas, bem como unidades hidrofóbicas (lipofílicas) não polares.

Um parâmetro empírico comumente utilizado na química médica para caracterizar a hidrofiliicidade e hidrofobicidade relativa de compostos farmacêuticos é o coeficiente de partição, P , a proporção de concentrações de composto não ionizado nas duas fases de uma mistura de dois solventes imiscíveis, geralmente octanol e água, de tal forma que $P = ([\text{solute}]_{\text{octanol}}/[\text{solute}]_{\text{água}})$. Compostos com maior $\log P$ são mais hidrofóbicos, enquanto que os compostos com menor $\log P$ são mais hidrofílicos. A regra de Lipinski sugere que compostos farmacêuticos que têm $\log P < 5$ são tipicamente mais permeáveis. Para efeitos de certas formas de realização da presente invenção, é preferível que o aditivo tem $\log P$ menor do que o $\log P$ do fármaco a ser formulado (por exemplo, o $\log P$ de paclitaxel é de 7,4). Uma diferença de $\log P$ maior entre o fármaco e o aditivo pode facilitar a separação de fases do fármaco. Por exemplo, se o $\log P$ do aditivo for muito mais baixo do que o $\log P$ do fármaco, o aditivo pode acelerar a libertação do fármaco num meio aquoso a partir da superfície de um dispositivo ao qual o fármaco poderia, caso contrário, aderir firmemente, acelerando, desse modo, a libertação do fármaco ao tecido durante a breve implantação no local de intervenção. Em certas formas de realização da presente invenção, o $\log P$ do aditivo é negativo. Em outras formas de realização, o $\log P$ do aditivo é menor do que o $\log P$ do fármaco. Embora um coeficiente de partição P ou $\log P$ do composto de octanol-água seja útil como uma medida da hidrofiliicidade e hidrofobicidade relativa, isto é apenas um guia aproximado, que pode ser útil na definição de aditivos

apropriados para utilização em formas de realização da presente invenção.

Tensioativos

Os tensioativos têm, frequentemente, uma ou mais cadeias alifáticas longas, tais como ácidos gordos que podem se inserir diretamente em bicamadas lipídicas das membranas celulares de modo a formar parte da estrutura lipídica, enquanto outros componentes dos tensioativos afrouxam a estrutura lipídica e melhoram a penetração e absorção do fármaco. O agente de contraste iopromida não tem essas propriedades.

Um parâmetro empírico comumente utilizado para caracterizar a hidrofiliicidade e hidrofobicidade relativa de tensioativos é o equilíbrio hidrofílico-lipofílico (valor "HLB"). Os tensioativos com valores baixos de HLB são mais hidrofóbicos, e têm maior solubilidade em óleos, enquanto os tensioativos com valores de HLB mais elevados são mais hidrofílicos, e possuem maior solubilidade em soluções aquosas. Usando valores de HLB como um guia aproximado, os tensioativos hidrofílicos são geralmente considerados como sendo os compostos que têm um valor de HLB superior a cerca de 10, assim como compostos aniônicos, catiónicos, ou zwitteriônicos para os quais a escala HLB não é geralmente aplicável. De modo similar, os tensioativos hidrofóbicos são compostos que têm um valor de HLB inferior a cerca de 10. Em certas formas de realização da presente invenção, um valor de HLB mais elevado é preferido, uma vez que o aumento da hidrofiliicidade pode facilitar a libertação de fármaco hidrofóbico da superfície do dispositivo. Numa forma de

realização, o HLB do aditivo tensioativo é superior a 10. Numa outra forma de realização, o HLB do aditivo é superior a 14. Alternativamente, os tensioativos que têm um HLB inferior podem ser preferidos quando utilizados para evitar a perda de fármaco antes da implantação do dispositivo no local alvo, por exemplo, num revestimento superior sobre uma camada de fármaco que tem um aditivo muito hidrofílico.

Deve ser entendido que o valor de HLB de um tensioativo é meramente um guia aproximado, utilizado para permitir a formulação de produtos industriais, produtos farmacêuticos e emulsões cosméticas, por exemplo. Para muitos tensioativos importantes, incluindo vários tensioativos polietoxilados, foi relatado que os valores de HLB podem diferir em até 8 unidades HLB, dependendo do método empírico escolhido para determinar o valor de HLB (Schott, *J. Pharm. Sciences*, 79(1), 87-88 (1990)). Mantendo estas dificuldades inerentes em mente, e utilizando valores de HLB como um guia, pode-se identificar tensioativos que têm a hidrofiliicidade ou hidrofobicidade adequadas para utilização em formas de realização da presente invenção, tal como aqui descrito.

Mono e Diésteres de Ácidos Gordos de PEG e Ácido Gordo de PEG

Embora o polietileno glicol (PEG) em si não funcione como um tensioativo, uma variedade de ésteres de ácidos gordos de PEG têm propriedades tensioativas úteis. Entre os monoésteres de ácidos gordos de PEG, os ésteres de ácido láurico, ácido oleico, e ácido esteárico são os mais úteis em formas de realização da presente invenção. Tensioativos

hidrofílicos preferidos incluem PEG-8 laurato, PEG-8 oleato, PEG-8 estearato, PEG-9 oleato, PEG-10 laurato, PEG-10 oleato, PEG-12 laurato, PEG-12 oleato, PEG-15 oleato, PEG laurato de -20 e PEG-20 oleato. Os valores de HLB estão no intervalo de 4-20.

Os diésteres de ácidos gordos de polietileno glicol são também adequados para utilização como agentes tensioativos nas composições de formas de realização da presente invenção. Os tensioativos hidrofílicos mais preferidos incluem PEG-20 dilaurato, PEG-20 dioleato, PEG-20 diestearato, PEG-32 dilaurato e PEG-32 dioleato. Os valores de HLB estão no intervalo de 5-15.

Em geral, misturas de tensioativos são também úteis em formas de realização da presente invenção, incluindo misturas de dois ou mais tensioativos comerciais, bem como misturas de tensioativos com um outro aditivo ou aditivos. Vários ésteres de ácidos gordos de PEG são comercializados comercialmente como misturas ou mono e diésteres.

Ésteres de Ácidos Gordos de Polietileno Glicol Glicerol

Os tensioativos hidrofílicos preferidos são o PEG-20 laurato de glicerilo, PEG-30 laurato de glicerilo, PEG-40 laurato de glicerilo, PEG-20 oleato de glicerilo e PEG-30 oleato de glicerilo.

Produtos de Transesterificação de Álcool-Óleo

Um grande número de tensioativos com diferentes graus de hidrofobicidade ou hidrofiliicidade pode ser preparado por reação de álcoois ou poliálcool com uma variedade de óleos

naturais e/ou hidrogenados. Mais vulgarmente, os óleos utilizados são o óleo de rícino ou óleo de rícino hidrogenado, ou um óleo vegetal comestível, tal como óleo de milho, azeite, óleo de amendoim, óleo de semente de palma, óleo de semente de damasco, ou óleo de amêndoa. Os álcoois preferidos incluem o glicerol, propileno glicol, etileno glicol, polietileno glicol, sorbitol e pentaeritritol. Entre estes tensioativos transesterificados de óleo-álcool, os tensioativos hidrofílicos preferidos são o PEG-35 óleo de rícino (Incrocas-35), PEG-40 óleo de rícino hidrogenado (Cremophor RH 40), PEG-25 trioleato (TAGAT.RTM. TO), PEG-60 glicéridos de milho (Crovol M70), PEG-60 óleo de amêndoa (Crovol A70), PEG-40 óleo de semente de palma (Crovol PK70), PEG-50 óleo de rícino (Emalex C-50), PEG-50 óleo de rícino hidrogenado (Emalex HC-50), PEG-8 glicéridos caprílico/cáprico (Labrasol), e PEG-6 glicéridos caprílico/cáprico (Softigen 767). Os tensioativos hidrofóbicos preferidos nesta classe incluem PEG-5 óleo de rícino hidrogenado, PEG-7 óleo de rícino hidrogenado, PEG-9 óleo de rícino hidrogenado, PEG-6 óleo de milho (Labrafil.RTM. M 2125 CS), PEG-6 óleo de amêndoas (Labrafil.RTM. M 1966 CS), PEG-6 óleo de semente de damasco (Labrafil.RTM. M 1944 CS), PEG-6 azeite (Labrafil.RTM. M 1980 CS), PEG-6 óleo de amendoim (Labrafil.RTM. M 1969 CS), PEG-6 hidrogenado óleo de semente de palma (Labrafil.RTM. M 2130 BS), PEG-6 óleo de semente de palma (Labrafil.RTM. M 2130 CS), PEG-6 trioleína (Labrafil.RTM.b M 2735 CS), PEG-8 óleo de milho (Labrafil.RTM. WL 2609 BS), PEG-20 glicéridos de milho (Crovol M40) e PEG-20 glicéridos de amêndoa (Crovol A40).

Poliglicerilo de Ácidos Gordos

Os ésteres de poliglicerol de ácidos gordos também são tensioativos adequados para utilização em formas de realização da presente invenção. Entre os ésteres de poligliceril de ácidos gordos, os tensioativos hidrofóbicos preferidos incluem o oleato de poliglicerilo (Plurol Oleique), poligliceril-2 dioleato (Nikkol DGDO), poligliceril-10 trioleato, estearato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, e linoleato de poliglicerilo. Os tensioativos hidrofílicos preferidos incluem poligliceril-10 laurato (Nikkol Decaglyn 1-L), poligliceril-10 oleato (Nikkol Decaglyn 1-O), e poligliceril-10 mono, dioleato (Caprol.RTM. PEG 860), poligliceril-10 estearato, poligliceril-10 laurato, poligliceril-10 miristato, poligliceril-10 palmitato, poligliceril-10 linoleato, poligliceril-6 estearato, poligliceril-6 laurato, poligliceril-6 miristato, poligliceril-6 palmitato, e poligliceril-6 linoleato. Polirricinoleatos de poliglicerilo (Polymuls) também são tensioativos preferidos.

Ésteres de Propileno Glicol de Ácidos Gordos

Os ésteres de propileno glicol e ácidos gordos são tensioativos adequados para utilização em formas de realização da presente invenção. Nesta classe de tensioativo, os tensioativos hidrofóbicos preferidos incluem monolaurato de propileno glicol (Lauroglicol FCC), ricinoleato de propileno glicol (Propymuls), mono-oleato de propileno glicol (Myverol P-06), dicaprilato/dicaprato

de propileno glicol (Captex.RTM. 200), e dioctanoato de propileno glicol (Captex.RTM. 800).

Esterol e Derivados de Esterol

Os esteróis e derivados de esteróis são tensioativos adequados para utilização em formas de realização da presente invenção. Os derivados preferidos incluem os derivados de polietileno glicol. Um tensioativo preferido desta classe é o PEG-24 éter de colesterol (Solulan C-24).

Ésteres de Polietileno Glicol Sorbitano de Ácidos Gordos

Uma variedade de ésteres de PEG sorbitano de ácidos gordos estão disponíveis e são adequados para utilização como agentes tensioativos em formas de realização da presente invenção. Entre os ésteres de PEG sorbitano de ácidos gordos, os tensioativos preferidos incluem PEG-20 monolaurato de sorbitano (Tween-20), PEG-20 monopalmitato de sorbitano (Tween-40), PEG-20 monoestearato de sorbitano (Tween-60). Ésteres laurato são preferidos porque têm um lípido de cadeia curta em comparação com ésteres oleato, aumentando a absorção do fármaco.

Éteres Alquílicos de Polietileno Glicol

Os éteres de polietileno glicol e álcoois alquílicos são tensioativos adequados para utilização em formas de realização da presente invenção. Os éteres preferidos incluem PEG-3 oleíl éter (Volpo 3) e PEG-4 lauril éter (Brij 30).

Açúcar e seus Derivados

Os derivados do açúcar são tensioativos adequados para utilização em formas de realização da presente invenção. Os agentes tensioativos preferidos nesta classe incluem monopalmitato de sacarose, monolaurato de sacarose, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosídeo, n-decil- β -D-maltopiranosídeo, n-dodecil- β -D-glucopiranosídeo, n-dodecil- β -D-maltosídeo, heptanoil-N-metilglicamida, n-heptil- β -D-glucopiranosídeo, n-heptil- β -D-tiogluco-sídeo, n-hexil- β -D-glucopiranosídeo, nonanoil-N-metilglucamida, n-noil- β -D-glucopiranosídeo, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosídeo, e octil- β -D-tiogluco-piranosídeo.

Alquil Fenóis Polietileno Glicol

Vários tensioativos alquil fenol PEG estão disponíveis, tais como PEG-10-100 nonilfenol e PEG-15-100 éter octil fenol, Tiloxapol, octoxinol, nonoxinol, e são adequados para utilização em formas de realização da presente invenção.

Copolímeros em Bloco de Polioxietileno-Polioxipropileno (POE-POP)

Os copolímeros em bloco de POE-POP são uma classe única de tensioativos poliméricos. A estrutura única dos tensioativos, com unidades hidrofílicas POE e hidrofóbicas POP em proporções e posições bem definidas, proporciona uma vasta variedade de tensioativos adequados para utilização em formas de realização da presente invenção. Estes tensioativos estão disponíveis sob vários nomes comerciais, incluindo a série Synperonic PE (ICI); a série

Pluronic.RTM. (BASF), Emkalyx, Lutrol (BASF), Supronic, Monolan, Pluracare, e Plurodac. O termo genérico para estes polímeros é "poloxámero" (CAS 9003-11-6). Estes polímeros têm a fórmula:

$\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6)_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ onde "a" e "b" indicam o número de unidades de polioxietileno e polioxipropileno, respectivamente.

Os tensioativos hidrofílicos preferidos desta classe incluem os poloxámeros 108, 188, 217, 238, 288, 338, e 407. Os tensioativos hidrofóbicos preferidos nesta classe incluem os poloxámeros 124, 182, 183, 212, 331, e 335.

Ésteres de Ácidos Gordos de Sorbitano

Os ésteres de ácidos gordos de sorbitano são tensioativos adequados para utilização em formas de realização da presente invenção. Entre estes ésteres, os tensioativos hidrofóbicos preferidos incluem monolaurato de sorbitano (Arlacel 20), monopalmitato de sorbitano (Span-40), e mono-oleato de sorbitano (Span-80), monoestearato de sorbitano.

O monopalmitato de sorbitano, um derivado anfifílico da Vitamina C (que tem atividade de vitamina C), pode servir duas funções importantes em sistemas de solubilização. Em primeiro lugar, possui grupos polares eficazes que podem modular o microambiente. Estes grupos polares são os mesmos grupos que fazem a própria vitamina C (ácido ascórbico), um dos compostos sólidos orgânicos mais solúveis em água disponíveis: o ácido ascórbico é solúvel a cerca de 30% p/p em água (muito perto à solubilidade do

cloreto de sódio, por exemplo). E em segundo lugar, quando o pH aumenta, de modo a converter uma fracção do palmitato de ascorbilo num sal mais solúvel, tal como palmitato de ascorbilo de sódio.

Tensioativos iónicos

Os tensioativos iónicos, incluindo os tensioativos catiónicos, aniónicos e zwitteriónicos, são tensioativos hidrofílicos adequados para utilização em formas de realização da presente invenção. Os tensioativos iónicos preferidos incluem sais de amónio quaternário, sais de ácidos gordos e sais biliares. Especificamente, os tensioativos iónicos preferidos incluem cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio, cloreto de cetilpiridínio, brometo de dodecilo trimetil amónio, docecilsulfatos de sódio, cloreto de dialquil-metilbenzilo de amónio, cloreto de edrofónio, brometo de domifeno, dialquilésters de ácido sulfonsuccínico de sódio, dioctilsulfosuccinato de sódio, colato de sódio e taurocolato de sódio. Estes sais de amónio quaternário são aditivos preferidos. Os mesmos podem ser dissolvidos tanto em solventes orgânicos (tais como etanol, acetona, e tolueno) como água. Isto é especialmente útil para revestimentos de dispositivos médicos porque simplifica o processo de preparação e de revestimento e tem boas propriedades adesivas. Fármacos insolúveis em água, são geralmente dissolvidos em solventes orgânicos.

Alguns dos tensioativos aqui descritos são muito estáveis sob aquecimento. Os mesmos sobrevivem a um processo de esterilização por óxido de etileno. Não reagem com fármacos, tais como paclitaxel ou rapamicina sob o

processo de esterilização. Os grupos hidroxilo, éster, amida são preferidos porque não são susceptíveis de reagir com o medicamento, enquanto que os grupos amina e ácidos muitas vezes reagem com paclitaxel ou rapamicina durante a esterilização. Além disso, os aditivos de tensioativo melhoram a integridade e a qualidade da camada de revestimento, de modo que as partículas não caem durante o manuseamento. Quando os tensioativos aqui descritos são formulados com paclitaxel, experimentalmente os mesmos protegem o fármaco de uma libertação prematura, durante o processo de libertação do dispositivo, facilitando a libertação rápida e eluição de paclitaxel durante um tempo de implantação muito breve de 0,2 a 2 minutos no local alvo. A absorção do fármaco pelos tecidos no local alvo é inesperadamente elevada experimentalmente.

Compostos químicos com uma ou mais unidades hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida ou éster

Compostos químicos com uma ou mais unidades hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida ou éster incluem amino álcoois, ácido hidroxicarboxílico, éster, e anidridos, hidroxí-cetona, hidroxí-lactona, hidroxí-éster, fosfato, sulfato de açúcar, óxido de etilo, glicóis de etilo, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, poliálcool, fosfatos, sulfatos, ácidos orgânicos, ésteres, sais, vitaminas, combinações de amino álcoois e ácidos orgânicos, e as suas moléculas substituídas. Compostos químicos hidrófilos com uma ou mais unidades hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida ou éster com um peso molecular inferior a 5.000-10.000 são preferidos em certas formas de realização. Em outras formas de realização, o peso

molecular do aditivo com uma ou mais unidades hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida ou éster é de preferência inferior a 1.000-5.000, ou mais preferencialmente inferior a 750-1.000, ou mais preferencialmente inferior a 750. Nestas formas de realização, é preferido que o peso molecular do aditivo seja menor do que o do fármaco a ser libertado. Além disso, é preferido que o peso molecular do aditivo seja superior a 80 uma vez que as moléculas com peso molecular inferior a 80 evaporam muito facilmente e não permanecem no revestimento de um dispositivo médico. As moléculas pequenas pode difundir-se rapidamente. Podem soltar-se facilmente do balão de libertação, acelerando a libertação do fármaco, e podem difundir-se para fora do fármaco quando o fármaco se liga a tecido do lúmen corporal.

Em certas formas de realização, mais de quatro grupos hidroxilo são preferidos, por exemplo no caso de um aditivo de elevado peso molecular. As moléculas grandes difundem-se lentamente. Se o peso molecular do aditivo ou do composto químico for alto, por exemplo, se o peso molecular for superior a 800, superior a 1000, superior a 1200, superior a 1500, ou superior a 2000; moléculas grandes podem eluir para fora da superfície do dispositivo médico demasiado lentamente para libertar o fármaco em menos de 2 minutos. Se essas grandes moléculas contiverem mais de quatro grupos hidroxilo as mesmas têm propriedades hidrofílicas aumentadas, o que é necessário para moléculas relativamente grandes libertarem o fármaco rapidamente. A hidrofiliicidade aumentada ajuda a eluir o revestimento do balão, acelera liberação do fármaco, e melhora ou facilita o movimento do fármaco através de barreira de água e grupos de cabeça polares de bicamadas lipídicas para

penetrar tecidos. O grupo hidroxilo é preferido como a unidade hidrofílica, porque é improvável que reaja com fármacos insolúveis em água, tal como o paclitaxel ou a rapamicina. Em algumas formas de realização, o composto químico tendo mais de quatro grupos hidroxilo tem um ponto de fusão de 120 °C ou menos. Em algumas formas de realização, o composto químico tendo mais de quatro grupos hidroxilo tem três grupos hidroxilo adjacentes que em configuração estereo estão todos num lado da molécula. Por exemplo, sorbitol e xilitol têm três grupos hidroxilo adjacentes que em configuração estereo estão todos num lado da molécula, enquanto o galactitol não tem. A diferença impacta as propriedades físicas dos isómeros, tais como a temperatura de fusão. A configuração estereo dos três grupos hidroxilo adjacentes podem aumentar a ligação de fármacos. Isto levará a uma melhor compatibilidade do fármaco insolúvel em água e aditivo hidrofílico e melhoria da absorção do tecido e absorção do fármaco.

Alguns dos compostos químicas com uma ou mais unidades hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, ou éster aqui descritos são muito estáveis sob aquecimento. Os mesmos sobrevivem a um processo de esterilização por óxido de etileno e não reagem com o fármaco insolúvel em água paclitaxel ou rapamicina durante a esterilização. Por outro lado, o ácido L-ascórbico e o seu sal e dietanolamina, não necessariamente sobrevivem a um tal processo de esterilização, e reagem com paclitaxel. Um método de esterilização diferente é por conseguinte preferido para o ácido L-ascórbico e a dietanolamina. Os grupos hidroxilo, éster, e amida são preferidos porque não são susceptíveis de reagir com agentes terapêuticos, tais

como paclitaxel ou rapamicina. Às vezes, grupos amina e ácidos reagem com paclitaxel, por exemplo, experimentalmente, o ácido benzóico, ácido gentísico, dietanolamina, e ácido ascórbico não ficaram estáveis em esterilização por óxido de etileno, aquecimento, e processo de envelhecimento e reagiram com o paclitaxel. Quando os compostos químicos aqui descritos são formulados com paclitaxel, uma camada de revestimento superior pode ser vantajosa a fim de evitar a perda prematura do fármaco durante o processo de libertação do dispositivo antes da implantação no local alvo, uma vez que pequenas moléculas hidrofílicas, por vezes, libertam o fármaco muito facilmente. Os compostos químicos neste caso eluem rapidamente o fármaco para fora do balão durante a implantação no local de destino. Surpreendentemente, apesar de uma parte do medicamento ser perdida durante o trânsito do dispositivo para o local de destino, quando o revestimento contém esses aditivos, experimentalmente a absorção do fármaco pelo tecido é inesperadamente alta, depois de apenas 0,2-2 minutos de implantação, por exemplo, com o aditivo hidroxil lactonas tais como lactona do ácido ribónico e gluconolactona.

Vitaminas Lipossolúveis e Seus Sais

As vitaminas A, D, E e K, em muitas das suas diversas formas e formas de pró-vitamina são consideradas como vitaminas solúveis em gordura e, para além dessas, inúmeras outras vitaminas e fontes de vitaminas ou parentes próximos também são solúveis em gordura e têm grupos polares, e coeficientes de partição de octanol-água relativamente elevados. Claramente, a classe geral de tais compostos tem uma história de utilização segura e alta

taxa de risco-benefício, tornando-os úteis como aditivos em formas de realização da presente invenção.

Os seguintes exemplos de derivados e/ou fontes de vitaminas lipossolúveis, também são úteis como aditivos: alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gama-tocoferol, delta-tocoferol, acetato de tocoferol, ergosterol, 1-alfa-hidroxicolecal-ciferol, vitamina D2, vitamina D3, alfa-caroteno, beta-caroteno, gama-caroteno, vitamina A, fursultiamina, metilolriboflavina, octotiamina, prosultiamina, riboflavina, vintiamol, di-hidrovitamina K1, diacetato de menadiol, dibutirato de menadiol, dissulfato de menadiol, menadiol, vitamina K1, óxido de vitamina K1, vitaminas K2, e vitamina K-S (II). O ácido fólico é também deste tipo, e, embora seja solúvel em água ao pH fisiológico, pode ser formulado sob a forma de ácido livre. Outros derivados de vitaminas solúveis em gordura úteis em formas de realização da presente invenção podem ser facilmente obtidos através de reações químicas bem conhecidas com moléculas hidrofílicas.

Vitaminas Solúveis em Água e seus Derivados Anfifílicos

As vitaminas B, C, U, ácido pantoténico, ácido fólico, e algumas das vitaminas/pró-vitaminas relacionadas com menadiona em muitas de suas várias formas são consideradas vitaminas solúveis em água. Estas também podem ser conjugadas ou complexadas com unidades hidrofóbicas ou iões multivalentes em formas anfifílicas que têm coeficientes de partição de octanol-água relativamente elevados e grupos polares. Novamente, tais compostos podem ser de baixa toxicidade e elevada proporção de benefício para risco, tornando-os úteis como aditivos em formas de

realização da presente invenção. Sais destes podem também ser úteis como aditivos da presente invenção. Exemplos de vitaminas solúveis em água e seus derivados incluem, sem limitação, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico, cetotiamina, cicotiamina, dexpanthenol, niacinamida, ácido nicotínico, piridoxal 5-fosfato, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bissulfito de menadiona de sódio, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6, e vitamina U. Além disso, como mencionado acima, o ácido fólico é, por uma ampla gama de pH incluindo o pH fisiológico, solúvel em água, como um sal.

Os compostos em que um grupo amino ou outro grupo básico está presente, podem ser facilmente modificados por meio de simples reação ácido-base com um ácido contendo um grupo hidrofóbico, tal como um ácido gordo (especialmente ácido láurico, oleico, mirístico, palmítico, esteárico, ou 2-etil-hexanóico), aminoácido de baixa solubilidade, ácido benzóico, ácido salicílico, ou uma vitamina ácida solúvel em gordura (tal como a riboflavina). Outros compostos podem ser obtidos fazendo reagir tal ácido com outro grupo na vitamina, tal como um grupo hidroxilo, para formar uma ligação tal como uma ligação éster, etc. Derivados de uma vitamina solúvel em água que contêm um grupo ácido podem ser gerados em reações com um reagente contendo um grupo hidrofóbico, tal como estearilamina ou riboflavina, por exemplo, para criar um composto que é útil em formas de realização da presente invenção. A ligação de uma cadeia de palmitato a vitamina C produz palmitato de ascorbilo.

Aminoácidos e Seus Sais

A alanina, arginina, asparaginas, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutâmico, glutamina, glicina, histidina, prolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, triptofano, tirosina, valina, e seus derivados são outros aditivos úteis em formas de realização da invenção.

Certos aminoácidos, na sua forma zwitteriônica e/ou numa forma de sal com um ião monovalente ou multivalente, têm grupos polares, coeficientes de partição de octanol-água relativamente elevados, e são úteis em formas de realização da presente invenção. No contexto da presente divulgação a expressão "aminoácido de baixa solubilidade" significa um aminoácido que tem uma solubilidade em água não tamponada de menos de cerca de 4% (40 mg/mL). Estes incluem cistina, tirosina, triptofano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutâmico, e metionina.

Os dímeros de aminoácidos, conjugados de açúcar, e outros derivados também são úteis. Através da simples reações bem conhecidas na técnica as moléculas hidrofílicas podem ser unidas a aminoácidos hidrofóbicos, ou moléculas hidrofóbicas a aminoácidos hidrofílicos, para produzir aditivos adicionais úteis em formas de realização da presente invenção.

As catecolaminas, tais como a dopamina, levodopa, carbidopa e DOPA, também são úteis como aditivos.

Oligopéptidos, Péptidos e Proteínas

Oligopéptidos e péptidos são úteis como aditivos, uma vez que os aminoácidos hidrofóbicos e hidrofílicos podem ser facilmente acoplados e várias sequências de aminoácidos podem ser tesadas para facilitar maximamente a permeação do tecido pelo fármaco.

As proteínas também são úteis como aditivos em formas de realização da presente invenção. A albumina do soro, por exemplo, é um aditivo especialmente preferido, uma vez que é solúvel em água e contém partes hidrofóbicas significativas para se ligar o fármaco: o paclitaxel é de 89% a 98% ligado à proteína após a perfusão intravenosa em humano, e a rapamicina é 92% ligada à proteína, principalmente (97%) à albumina. Além disso, a solubilidade do paclitaxel em PBS aumenta mais de 20 vezes com a adição de BSA. A albumina está naturalmente presente em concentrações elevadas no soro e, assim, é muito segura para uso intravascular humano.

Outras proteínas úteis incluem, sem limitação, outras albuminas, imunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, imunoglobulinas, α -2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinogénios, lipases, e semelhantes.

Ácidos Orgânicos e seus Ésteres e Anidridos

Exemplos são ácido a e anidrido cético, ácido e anidrido benzóico, dianidrido de ácido dietileno, dianidrido do ácido etilenodiaminotetraacético, ácido e anidrido maleico, ácido e anidrido succínico, anidrido diglicólico,

anidrido glutárico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido nicotínico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, e 2-pirrolidona.

Estes ésteres e anidridos são solúveis em solventes orgânicos tais como etanol, acetona, metiletilcetona, acetato de etilo. Os fármacos insolúveis em água podem ser dissolvidos em solvente orgânico com estes ésteres e anidridos, depois facilmente revestidos sobre o dispositivo médico, em seguida, hidrolisado em condições de pH elevado. Os anidridos ou ésteres hidrolisados são ácidos ou álcoois, que são solúveis em água e podem transportar eficazmente os fármacos do dispositivo para as paredes dos vasos.

Outros compostos químicos com uma ou mais unidades hidroxil, amina, carbonilo, carboxilo, ou éster

Exemplos são o ácido L-ascórbico e o seu sal, ácido D-glucoascórbico e o seu sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, álcoois de amina, ácido gluco-heptónico, ácido glucómico, hidroxil-cetona, hidroxil-lactona, gluconolactona, gluco-heptonolactona, lactona gluco-octanóica, lactona gulónica, lactona manóica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutâmico, álcool benzílico, ácido benzóico, hidroxibenzóico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, sorbitol, glucitol, fosfatos de açúcar, fosfato de glucopiranosídeo, sulfatos de açúcar, ácido sinápico, ácido vanílico, vanilina, metil parabeno, propil parabeno, xilitol, 2-etoxietanol, açúcares,

galactose, glicose, ribose, manose, xilose, sacarose, lactose, maltose, arabinose, lioxose, frutose, ciclodextrina, (2-hidroxiopropil)-ciclodextrina, acetaminofeno, ibuprofeno, ácido retinóico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, cetamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sais de qualquer ácido orgânico e amina descrito acima, poliglicidol, glicerol, multigliceróis, galactitol, oligómeros de di(etileno glicol), tri(etileno glicol), tetra(etileno glicol), penta(etileno glicol), poli(etileno glicol), oligómeros, di(propileno glicol), tri(propileno glicol), tetra(propileno glicol) e penta(propileno glicol), poli(propileno glicol), um copolímero em bloco de polietileno glicol e polipropileno glicol, e seus derivados e suas combinações.

A combinação ou mistura do tensioativo e da pequena molécula solúvel em água (os compostos químicos com uma ou mais unidades hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, ou grupos éster) tem vantagens. As formulações que compreendem misturas de dois aditivos com fármaco insolúvel em água são, em certos casos, superiores às misturas que incluem qualquer um dos aditivos por si só. Os fármacos hidrofóbicos ligam pequenas moléculas extremamente solúveis em água mais fracamente do que os tensioativos. Os mesmos são, muitas vezes fase separados da fase de pequenas moléculas solúveis em água, o que pode levar à uniformidade e integridade subótimas do revestimento. O fármaco insolúvel em água tem um log P maior do que tanto o do tensioativo e das pequenas moléculas solúveis em água. No entanto, o log P do tensioativo é tipicamente maior do que o log P dos compostos químicos com um ou mais unidades hidroxilo,

amina, radicais carbonilo, carboxilo, ou éster. O tensioativo tem um log P relativamente elevado (geralmente superior a 0), e as moléculas solúveis em água têm um baixo log P (geralmente abaixo de 0). Alguns tensioativos, quando utilizados como aditivos em formas de realização da presente invenção, aderem de forma tão forte ao fármaco insolúvel em água e à superfície do dispositivo médico que o fármaco não é capaz de ser libertado rapidamente da superfície do dispositivo médico no local alvo. Por outro lado, algumas das pequenas moléculas solúveis em água (com uma ou mais unidades hidroxilo, radicais amina, carbonilo, carboxilo, ou éster) aderem tão mal ao dispositivo médico que libertam o fármaco antes que o mesmo atinja o local de destino, por exemplo, no soro durante o trânsito de um cateter balão revestido para o site alvo de intervenção. Surpreendentemente, através do ajuste da proporção entre as concentrações da molécula pequena hidrofílica e o tensioativo na formulação, o inventor constatou que a estabilidade do revestimento durante o trânsito e a libertação rápida do fármaco quando inflado e pressionado contra os tecidos da parede do lúmen no local alvo de intervenção terapêutica em certos casos é superior a uma formulação de que compreende só o aditivo. Além disso, a miscibilidade e a compatibilidade do fármaco insolúvel em água e as moléculas altamente solúveis em água são melhoradas pela presença do tensioativo. O tensioativo também aumenta a uniformidade e integridade do revestimento pela sua boa aderência ao fármaco e às pequenas moléculas. A parte hidrofóbica de cadeia longa do tensioativo liga o fármaco firmemente enquanto a parte hidrofílica do tensioativo liga as pequenas moléculas solúveis em água.

Os tensioativos na mistura ou a combinação incluem os tensioativos aqui descritos para utilização em formas de realização da invenção. Os ésteres gordos de PEG, ésteres gordos de PEG ómega-3 e álcoois, ésteres gordos de PEG glicerilo, ésteres gordos de PEG sorbitano, ésteres de açúcar PEG, laurato de PEG, oleato de PEG, estearato de PEG, PEG laurato de glicerilo, PEG oleato de glicerilo, PEG estearato de glicerilo, PEG monolaurato de sorbitano, PEG monolaurato de sorbitano, PEG mono-oleato de sorbitano, PEG estearato de sorbitano, PEG oleíl éter, PEG lauril éter, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, e seus derivados.

As moléculas grandes difundem-se lentamente. Se o peso molecular do aditivo ou do composto químico for alto, por exemplo, se o peso molecular for superior a 800, superior a 1000, superior a 1200, superior a 1500, ou superior a 2000; moléculas grandes podem eluir para fora da superfície do dispositivo médico demasiado lentamente para libertar o fármaco em menos de 2 minutos. Se essas grandes moléculas contiverem mais de quatro grupos hidroxilo as mesmas têm propriedades hidrofílicas aumentadas, o que é necessário para que as moléculas relativamente grandes libertem o fármaco rapidamente. A hidrofilicidade aumentada ajuda a eluir o revestimento do balão, acelera a liberação do fármaco, e melhora ou facilita o movimento de fármacos através de barreira de água e os grupos de cabeça polares de bicamadas lipídicas para penetrar os tecidos. O grupo hidroxilo é preferido como a unidade hidrofílica, porque é improvável que reaja com fármacos insolúveis em água, tal como o paclitaxel ou a rapamicina.

O composto químico com uma ou mais unidades hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, ou éster na mistura são escolhidos de meglumina, ácido lactobiônico, sorbitol, xilitol, 2-etoxietanol, galactose, glicose, ribose, manose, xilose, sacarose, lactose, maltose, di(etileno glicol), tri(etileno glicol), tetra(etileno glicol), e seus derivados e suas combinações.

As misturas ou combinações de um tensioativo e uma pequena molécula solúvel em água confere as vantagens de ambos os aditivos. O fármaco insolúvel em água, muitas vezes tem um fraco grau de compatibilidade com compostos químicos altamente solúveis em água, e o tensioativo melhora a compatibilidade. O tensioativo também melhora a qualidade, uniformidade e integridade do revestimento, e partículas não caem do balão durante o manuseio. O tensioativo reduz a perda de fármaco durante o trânsito para um local de destino. O composto químico solúvel em água melhora a libertação do fármaco do balão e a absorção do fármaco no tecido. Experimentalmente, a combinação foi surpreendentemente eficaz para prevenir a liberação do fármaco durante o trânsito e para alcançar altos níveis do fármaco no tecido após a implantação muito breve de 0,2-2 minutos. Além disso, em estudos com animais a combinação efetivamente reduz a estenose arterial e a perda luminal tardia.

Algumas das misturas ou combinações de tensioativos e pequenas moléculas solúveis em água são muito estáveis sob aquecimento. As mesmas sobreviveram a um processo de esterilização por óxido de etileno e não reagem com o fármaco insolúvel em água paclitaxel ou rapamicina durante a esterilização. Os grupos hidroxilo, éster, amida são

preferidos porque não são susceptíveis de reagir com agentes terapêuticos, tais como paclitaxel ou rapamicina. Às vezes, os grupos amina e ácidos reagem com o paclitaxel e não são estáveis em esterilização por óxido de etileno, aquecimento, e envelhecimento. Quando as misturas ou combinações aqui descritas são formuladas com paclitaxel, uma camada de revestimento superior pode ser vantajosa a fim de proteger a camada de fármaco da perda prematura do fármaco durante a implantação do dispositivo.

Do ponto de vista estrutural, estes aditivos partilham semelhanças estruturais e são compatíveis com fármacos insolúveis em água (tais como paclitaxel e rapamicina). Os aditivos geralmente contêm ligações duplas, tais como C=C, C=N, C=O, em estruturas aromáticas ou alifáticas. Estes aditivos também contêm amina, álcool, éster, amida, anidrido, ácido carboxílico e/ou grupos hidroxilo. Podem formar ligações de hidrogénio e/ou interações de van der Waals com o fármaco. São também úteis na camada superior do revestimento. Os compostos que contêm um ou mais grupos hidroxilo, carboxilo, ou amina, por exemplo, são especialmente úteis como aditivos, uma vez que facilitam a libertação do fármaco da superfície do dispositivo e facilmente deslocam água junto aos grupos de cabeça polares e proteínas de superfície de membranas celulares e podem, desse modo, remover essa barreira para a permeabilidade do fármaco hidrofóbico. Eles aceleram o movimento de um fármaco hidrofóbico para fora do balão para a camada lipídica das membranas celulares e tecidos com os quais tem uma afinidade muito elevada. Podem também levar o fármaco ou acelerar o movimento do fármaco para fora do balão para ambientes mais aquosos, tais como o espaço intersticial, por exemplo, de tecidos vasculares

que tenham sido lesionados por angioplastia com balão ou expansão de stent. Aditivos, tais como os ésteres gordos de poliglicerilo, éster ascórbico de ácidos gordos, ésteres de açúcares, álcoois e éteres de ácidos gordos têm cadeias gordas que podem se integrar na estrutura lipídica de membranas do tecido alvo, levando o fármaco para as estruturas lipídicas. Alguns dos aminoácidos, vitaminas e ácidos orgânicos têm grupos aromáticos C=N, bem como componentes amino, hidroxilo, e carboxílico na sua estrutura. Estes têm partes estruturais que se podem ligar ou complexar com o fármaco hidrofóbico, tal como paclitaxel ou rapamicina, e também têm partes estruturais que facilitam a penetração no tecido através da remoção de barreiras entre o fármaco hidrofóbico e a estrutura lipídica das membranas celulares.

Por exemplo, isononilfenilpoliglicidol (Olin-10 G e tensioativo-10G), PEG mono-oleato de glicerilo, monolaurato de sorbitano (Arlacel 20), monopalmítato de sorbitano (Span 40), mono-oleato de sorbitano (Span 80), monoestearato de sorbitano, poligliceril-10 oleato, poligliceril-10 laurato, poligliceril-10 palmítato, e poligliceril-10 estearato todos têm mais de quatro grupos hidroxilo na sua parte hidrofílica. Estes grupos hidroxilo têm afinidade muito boa para a parede do vaso e podem deslocar moléculas de água ligada a hidrogénio. Ao mesmo tempo, possuem longas cadeias de ácido gordo, álcool, éter e éster, que podem complexar com o fármaco hidrofóbico e integrar-se na estrutura lipídica das membranas celulares para formar a parte da estrutura lipídica. Esta deformação ou afrouxamento da membrana lipídica de células alvo pode acelerar ainda mais a penetração do fármaco hidrofóbico no tecido.

Noutro exemplo, o ácido L-ascórbico, a tiamina, o ácido maleico, a niacinamida, e o ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico todos têm um nível muito elevado de água e de solubilidade do etanol e um baixo peso molecular e tamanho pequeno. Têm também componentes estruturais, incluindo grupos aromáticos C=N, amino, hidroxilo, e carboxílicos. Estas estruturas têm muito boa compatibilidade com paclitaxel e rapamicina e podem aumentar a solubilidade destes fármacos insolúveis em água, em água e melhorar a sua absorção nos tecidos. No entanto, muitas vezes as mesmas têm uma fraca aderência à superfície de dispositivos médicos. Elas são, portanto, utilizadas, de preferência em combinação com outros aditivos na camada de fármaco e na camada superior, onde são úteis para melhorar a absorção do fármaco. As vitaminas D2 e D3 são especialmente úteis porque elas próprias têm efeitos antirreestenóticos e reduzem a trombose, especialmente quando utilizadas em combinação com paclitaxel.

Em formas de realização da presente invenção, o aditivo é solúvel em solventes aquosos e é solúvel em solventes orgânicos. Compostos extremamente hidrofóbicos que não possuem partes hidrofílicas suficientes e são insolúveis em solvente aquoso, tal como o corante Sudan Red, não são úteis como aditivos nessas formas de realização. O Sudan Red também é genotóxico.

Numa forma de realização, a densidade de concentração de pelo menos um agente terapêutico aplicado à superfície do dispositivo médico é de cerca de 1 a 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, ou mais preferencialmente de cerca de 2 a 6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Numa forma de realização, a concentração de pelo menos um aditivo aplicado à superfície do dispositivo médico é de cerca de

1 a 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. A proporção de aditivos para medicamento, em peso, na camada de revestimento em formas de realização da presente invenção é cerca de 20 e 0,05, de preferência cerca de 10 a 0,5, ou mais preferencialmente cerca de 5 a 0,8.

A quantidade relativa de agente terapêutico e do aditivo na camada de revestimento pode variar, dependendo das circunstâncias aplicáveis. A quantidade ideal de aditivo pode depender, por exemplo, do agente terapêutico particular, e aditivo selecionado, a concentração crítica de micelas do modificador de superfície se formar micelas, do equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB) de um tensioativo ou coeficiente de partição (P) octanol-água de um aditivo, do ponto de fusão do aditivo, da solubilidade em água do aditivo e/ou agente terapêutico, da tensão superficial de soluções aquosas do agente modificador de superfície, etc.

Os aditivos estão presentes nas composições de revestimento de formas de realização exemplificativas da presente invenção, em quantidades tais que, após a diluição com uma solução aquosa, o transportador forma uma dispersão ou emulsão ou solução clara, aquosa, contendo o agente terapêutico hidrofóbico em soluções aquosas e orgânicas. Quando a quantidade relativa do agente tensioativo é demasiado grande, a dispersão resultante é visivelmente "turva".

A claridade óptica da dispersão aquosa pode ser medida utilizando quantitativas técnicas padrão para a avaliação da turbidez. Um procedimento conveniente para medir a turbidez é medir a quantidade de luz de um determinado

comprimento de onda transmitida pela solução, utilizando-se, por exemplo, um espectrofotômetro de UV visível. Usando esta medida, a claridade óptica corresponde à transmitância elevada, uma vez que as soluções mais turvas irão espalhar mais da radiação incidente, resultando em medições de transmitância inferior.

Outro método de determinar a claridade óptica e difusividade do transportador através da camada limite aquosa é medir quantitativamente o tamanho das partículas das quais a dispersão é composta. Estas medições podem ser feitas num analisador de tamanho de partícula comercialmente disponível.

Outras considerações informarão ainda a escolha de proporções específicas de diferentes aditivos. Essas considerações incluem o grau de bioaceitação dos aditivos e a dosagem desejada do agente terapêutico hidrofóbico a ser fornecido.

Agente Terapêutico

Os fármacos ou materiais biologicamente ativos, que são utilizados na presente invenção, são aqueles agentes terapêuticos ou substâncias tal como definido na reivindicação 1. Os fármacos podem estar em vários estados físicos, por exemplo, distribuição molecular, formas cristalinas ou formas de agregados. Os fármacos lipofílicos substancialmente insolúveis em água, tais como paclitaxel, rapamicina, daunorubicina, doxorubicina, lapachona, as vitaminas D2 e D3, são particularmente adequados para utilização num revestimento sobre um

cateter de balão utilizado para tratar o tecido da vasculatura.

Outros fármacos que podem ser úteis em formas de realização da presente invenção incluem, sem limitação, os glucocorticóides (por exemplo, dexametasona, betametasona), hirudina, angiopeptina, aspirina, fatores de crescimento, agentes antissentido, agentes anticâncer, agentes antiproliferativos, oligonucleótidos, e, de modo mais genérico, os agentes antiplaquetas, agentes anticoagulantes, agentes antimitóticos, antioxidantes, agentes antimetabolitos, antiqumiotáticos, e agentes anti-inflamatórios.

São também úteis em formas de realização da presente invenção os polinucleótidos, antissentido, RNAi ou siRNA, por exemplo, que inibem a inflamação e/ou células de músculos lisos ou a proliferação de fibroblastos.

Os agentes antiplaquetas pode incluir fármacos, tais como a aspirina e o dipiridamol. A aspirina é classificada como um analgésico, antipirético, anti-inflamatório e antiplaquetas. O dipiridamol é um fármaco semelhante à aspirina na medida em que tem características antiplaquetárias. O dipiridamol é também classificado como um vasodilatador coronariano. Os agentes anticoagulantes para utilização em formas de realização da presente invenção podem incluir fármacos tais como a heparina, a protamina, e hirudina e proteína anticoagulante das carraças. Os agentes antioxidantes podem incluir o probucol. Os agentes antiproliferativos podem incluir fármacos tais como a amlodipina e doxazosina. Os agentes antimitóticos e os agentes antimetabolitos que podem ser

utilizados em formas de realização da presente invenção incluem fármacos tais como metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, 5-fluorouracil, adriamicina, e mutamicina. Os agentes antibióticos para utilização em formas de realização da presente invenção incluem a penicilina, a cefoxitina, a oxacilina, a tobramicina, e a gentamicina. Os antioxidantes adequados para utilização em formas de realização da presente invenção incluem o probucol. Além disso, os genes ou ácidos nucleicos, ou porções dos mesmos podem ser utilizados como agente terapêutico em formas de realização da presente invenção. Além disso, os inibidores da síntese do colagénio, tais como tranilast, podem ser utilizados como agente terapêutico em formas de realização da presente invenção.

Os agentes fotossensibilizadores para fotodinâmica ou terapêutica de radiação, incluindo diversos compostos de porfirina, tais como o porfímero, por exemplo, também são úteis como fármacos em formas de realização da presente invenção.

Os fármacos para utilização em formas de realização da presente invenção também incluem o everolímus, somatostatina, tacrolimus, roxitromicina, dunaimicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, claritromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, etoposido, teniposido, nimustina, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxiciclofosfamida, estramustina, melfalan, ifosfamida, trofosfamida, clorambucil, bendamustina, dacarbazina,

bussulfano, procarbazona, treosulfano, temozolomida, tiotepa, daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirrubicina, mitoxantrona, idarrubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, metotrexato, fludarabina, fludarabina-5'-di-hidrogenofosfato, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracilo, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, amsacrina, irinotecano, topotecano, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, aldesleucina, tretinoína, asparaginase, pegaspargase, anastrozol, exemestano, letrozol, formestano, aminoglutetimida, adriamicina, azitromicina, espiramicina, cefarantina, inibidor-2w de proliferação de smc, epotilona A e B, mitoxantrona, azatioprina, micofenolatomofetil, c-myc-antissentido, b-myc-antissentido, ácido betulínico, camptotecina, lapachol, beta-lapachona, podofilotoxina, betulina, 2-etil-hidrazida ácido podofílico, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferão a-2b, lenograstim (r-HuG-CSF), filgrastim, macrogol, dacarbazina, basiliximab, daclizumab, selectina (antagonista de citocinas), inibidor da CETP, cadherines, inibidores da citocinina, inibidor de COX-2, NFkB, angiopeptina, ciprofloxacina, camptotecina, fluroblastina, anticorpos monoclonais, os quais inibem a proliferação de células musculares, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1,11-dimethoxicantina-6-ona, 1-hidroxi-11-methoxicantina-6-ona, escopoletina, colchicina, dadores de NO tais como tetranitrato de pentaeritritol e sindnoeimas, derivados de S-nitroso, tamoxifeno, estaurosporina, beta-estradiol, a-estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoato de estradiol, tranilast, camebacaurina e outros terpenóides, que são aplicados na terapêutica do cancro, verapamil, inibidores de tirosina-

cinase (tirfostinas), ciclosporina A, 6-a-hidroxi-paclitaxel, bacatina, taxotere e outros oligómeros macrocíclicos de subóxido carbono (MCS) e seus derivados, mofebutazona, acetmetacina, diclofenac, lonazolac, dapsona, ácido o-carbamoilfenoxfacético, lidocaína, cetoprofeno, ácido mefenâmico, piroxicam, meloxicam, fosfato de clorocina, penicilamina, hidroxiclrorocina, auranofina, aurotiomalato de sódio, oxaceprol, celecoxib, beta-sitosterina, ademetionina, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, benzocaína, escina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, proteína S 100, bacitracina, antagonistas do receptor de vitronectina, azelastina, tecido estimulador da guanidilo ciclase inibidor de metal proteinase-1 e 2, ácidos nucleicos livres, ácidos nucleicos incorporados em transmissores de vírus, fragmentos de DNA e RNA, inibidor-1 do ativador de plasminogénio, inibidor-2 do ativador de plasminogénio, oligonucleótidos antissentido, inibidores de VEGF, IGF-1, agentes ativos do grupo de antibióticos tais como cefadroxil, cefazolina, cefaclor, cefotaxima, tobramicina, gentamicina, penicilinas tais como a dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, antitrombóticos tais como argatroban, aspirina, abciximab, antitrombina sintética, bivalirudina, coumadina, enoxaparina, heparina dessulfatada e N-reacetilada, ativador do plasminogénio tecidual, receptor de membrana de plaquetas GpIIb/IIIa, anticorpo inibidor do fator Xa, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, pró-urocinase, estreptocinase, warfarina, urocinase, vasodilatadores tais como dipiramidol, trapidil, nitroprussidas, antagonistas de PDGF tais como triazolopirimidina e seramina, inibidores de ACE tais como captopril, cilazapril, lisinopril,

enalapril, losartan, inibidores de tiol protease, prostaciclina, vapiprost, interferão α , beta e γ , antagonistas da histamina, bloqueadores de serotonina, inibidores de apoptose, reguladores da apoptose tais como oligonucleótidos antissentido p65 de NF-kB ou Bcl-xL, halofuginona, nifedipina, tranilast, molsidomina, polifenóis do chá, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, ácidos Boswéllicos e seus derivados, leflunomida, anakinra, etanercept, sulfassalazina, etoposídeo, dicloxacilina, tetraciclina, triancinolona, mutamicina, procainamida, ácido retinóico, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotalol, amidorona, esteróides naturais e sinteticamente obtidos tais como briofillina A, inotodiol, maquirosida A, galacinosida, mansonina, estreblosida, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, substâncias não esteróides (NSAID), tais como o fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona e outros agentes antivirais tais como aciclovir, ganciclovir e zidovudina, antimicóticos, tais como clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, cetoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprozoários tais como cloroquina, mefloquina, quinino, além de terpenóides naturais, tais como hipocaesculina, de angelato barringtogenol-C21, 14-desidroagrostistaquina, agroscerina, agrostistaquina, 17-hidroxyagrostistaquina, ovatodiolides, ácido 4,7-oxicicloanisomérico, bacarinoides B1, B2, B3 e B7, tubeimosida, bruceanol A, B e C, bruceantinosida C, iadanziosidas N e P, isodesoxielefantopina, tomenfantopina A e B, coronarina A, B, C e D, ácido ursólico, ácido hiptático A, zeorina, iso-iridogermanal, maytenfoliol, efusantina A, excisanina A e B, longicaurina B, esculponeatina C, camebaunina, leucamenina A e B, 13,18-desidro-6-a-

senecioiloxichaparrina, taxamairina A e B, regenilol, triptolido, além disso cimarina, apocimarina, ácido aristolóquico, anopterina, hidroxianopterina, anemonina, protoanemonina, berberina, cloreto de cheliburina, cictoxina, sinococulina, bombrestatina A e B, cudraisoflavona A, a curcumina, di-hidronitidina, cloreto de nitidina, 12-beta-hidroxipregnadien-3,20-diona, bilobol, ginkgol, ácido ginkgólico, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, inotodiol, glicosídeo 1a, podofilotoxina, justicidina A e B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirosida A, marchantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancratistatina, liriodenina, bispartenolidina, oxoushinsunina, aristolactama-AII, bispartenolidina, periplocosida A, galaquinosida, ácido ursólico, desoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, esfateliacromena, estizofilina, mansonina, estreblosida, acagerina, di-hidrousambarensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnfilina, usambarina, usambarensina, berberina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, umbeliferona, afromosona, acetilvismiona B, desacetilvismiona A1 e vismiona A e B.

Pode também ser utilizada uma combinação de fármacos em formas de realização da presente invenção. Algumas das combinações têm efeitos aditivos, porque têm um mecanismo diferente, tal como paclitaxel e rapamicina, paclitaxel e vitamina D1 ativa, paclitaxel e lapachona, rapamicina e vitamina D ativa, rapamicina e lapachona. Devido aos efeitos aditivos, a dose do fármaco pode também ser reduzida. Estas combinações podem reduzir as complicações

provenientes da utilização de uma dose mais elevada do fármaco.

Camada Aderente

A camada aderente, que é uma camada opcional subjacente à camada de revestimento do fármaco, melhora a aderência da camada de revestimento do fármaco à superfície exterior do dispositivo médico e protege a integridade do revestimento. Se fármaco e aditivo diferem na sua aderência ao equipamento médico, a camada aderente pode evitar a perda diferencial (durante o transporte) ou eluição (no local alvo) de componentes da camada de fármaco a fim de manter consistente a proporção fármaco-para-fármaco ou aditivo-para-fármaco na camada de fármaco e libertação terapêutica no local alvo de intervenção. Além disso, a camada aderente pode funcionar para facilitar a libertação dos componentes da camada de revestimento que de outro modo poderiam aderir demasiado fortemente ao dispositivo para eluição durante o breve contacto com os tecidos no local alvo. Por exemplo, no caso em que um fármaco específico se liga ao dispositivo médico firmemente, mais componentes hidrofílicos são incorporados na camada aderente a fim de diminuir a afinidade do fármaco à superfície do dispositivo.

Como descrito acima, a camada aderente compreende um polímero ou um aditivo ou misturas de ambos. Os polímeros que são úteis para formar a camada aderente são aqueles que são biocompatíveis e evitam irritação do tecido corporal. Alguns exemplos de polímeros que são úteis para formar a camada aderente são polímeros que são bioestáveis, tal como poliuretanos, silicones, e

poliésteres. Outros polímeros que são úteis para formar a camada aderente incluem polímeros que podem ser dissolvidos e polimerizados no equipamento médico.

Alguns exemplos de polímeros que são úteis na camada aderente de formas de realização da presente invenção incluem poliolefinas, poli-isobutileno, copolímeros de etileno- α -olefinas, polímeros e copolímeros acrílicos, cloreto de polivinilo, polivinil metil éteres, fluoreto de polivinilideno e cloreto de polivinilideno, poliacrilonitrilo, cetonas polivinílicas, poliestireno, acetato de polivinilo, copolímeros de metacrilato de etileno-metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, nylon 12, e seus copolímeros em bloco, policaprolactona, polioximetilenos, poliéteres, resinas epoxi, poliuretanos, triacetato de rayon, celulose, acetato de celulose, butirato de celulose, celofane, nitrato de celulose, propionato de celulose, éteres de celulose, carboximetil celulose, quitinas, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico-óxido de polietileno, polietileno glicol, polipropileno glicol, álcool polivinílico e suas misturas e copolímeros em bloco.

Uma vez que o dispositivo médico é submetido a manipulação mecânica, isto é, de expansão e de contração, exemplos de polímeros que são úteis na camada aderente incluem polímeros elastoméricos, tais como silicones (por exemplo, polissiloxanos e polissiloxanos substituídos), poliuretanos, elastómeros termoplásticos, copolímeros de etileno vinil acetato, elastómeros de poliolefinas e borrachas EPDM. Devido à natureza elástica destes polímeros, quando estes polímeros são usados, o

revestimento adere melhor à superfície do dispositivo médico quando o dispositivo é submetido a forças ou tensão.

A camada aderente pode também compreender um ou mais dos aditivos anteriormente descritos, ou outros componentes, a fim de manter a integridade e a aderência da camada de revestimento ao dispositivo e para facilitar a aderência dos componentes do fármaco e do aditivo durante o trânsito e eluição rápida durante a implantação no local da intervenção terapêutica.

Camada Superior

A fim de melhor proteger a integridade da camada de medicamento, uma camada superior opcional pode ser aplicada para evitar a perda de fármaco durante o trânsito através da anatomia tortuosa para o local alvo, ou durante a expansão inicial do dispositivo antes do revestimento entrar em contacto direto com o tecido alvo. A camada superior pode ser libertada lentamente no lúmen do corpo, protegendo a camada de fármaco. A camada superior irá erodir mais lentamente se for composta por aditivos mais hidrofóbicos, de peso molecular elevado. Os tensioativos são exemplos de estruturas mais hidrofóbicos com longas cadeias gordas, tais as Tween 20 e oleato de poliglicerilo. Aditivos de elevado peso molecular incluem óxido de polietileno, polietileno glicol, e polivinil pirrolidona. O próprio fármaco hidrofóbico pode atuar como um componente da camada superior. Por exemplo, o paclitaxel ou a rapamicina são hidrofóbicos. Os mesmos podem ser utilizados na camada superior. Por outro lado, a camada superior não pode erodir devagar demais ou poderia

na verdade retardar a libertação do fármaco durante a implantação no local alvo. Outros aditivos úteis no revestimento superior incluem aditivos que interagem fortemente com o fármaco ou com a camada de revestimento, tais 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, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, poligliceril-6 laurato, poligliceril-6 oleato, poligliceril-6 miristato, poligliceril-6 palmitato, poligliceril-10 laurato, poligliceril-10 oleato, poligliceril-10 miristato, poligliceril 10-palmitato, PEG monolaurato de sorbitano, PEG monolaurato de sorbitano, PEG mono-oleato de sorbitano, PEG estearato de sorbitano, PEG éter oleílico, PEG éter laurílico, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarose, monolaurato de sacarose, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosídeo, n-decil- β -D-maltopiranosídeo, n-dodecil- β -D-glucopiranosídeo, n-dodecil- β -D-maltosídeo, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosídeo, n-heptil- β -D-tiogluco-sídeo, n-hexil- β -D-glucopiranosídeo, nonanoil-N-metilglucamida, n-noyl- β -D-glucopiranosídeo, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosídeo, octil- β -D-tiogluco-piranosídeo; cistina, tirosina, triptofano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutâmico, e metionina; anidrido acético, anidrido benzóico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, carboxilato de pirrolidona sódica, dianidrido de etilenodiaminotetraacético, maleico e anidrido, anidrido succínico, anidrido diglicólico, anidrido

glutárico, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; cicotiamina, dexpanthenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bissulfito de menadiona sódico, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6, e vitamina U; albumina, imunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, imunoglobulinas, α -2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinogénios, lipases, cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio, brometo de dodecil trimetil amónio, docecilsulfatos de sódio, cloreto de dialquil metilbenzil amónio, e dialquilésters do ácido sulfonsuccínico sódico, ácido L-ascórbico e seu sal, ácido D-glucoascórbico e seu sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, álcoois de amina, ácido gluco-heptónico, ácido glucómico, hidroxil cetona, hidroxil lactona, gluconolactona, gluco-heptonolactona, lactona gluco-octanóica, lactona do ácido gulónico, lactona manóica, lactona do ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutâmico, álcool benzílico, ácido benzóico, ácido hidroxibenzóico, propil 4-hidroxibenzoato de metilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vanilina, metil parabeno, propil parabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxiopropil)-ciclodextrina, acetaminofeno, ibuprofeno, ácido retinóico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, cetamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sais de qualquer ácido orgânico e amina orgânica, poliglicidol, glicerol, multigliceróis, galactitol, oligómeros de di(etileno glicol), tri(etileno glicol), tetra(etileno glicol) e

penta(etileno glicol), poli(etileno glicol), oligómeros de di(propileno glicol), tri(propileno glicol), tetra(propileno glicol e penta(propileno glicol), oligómeros de poli(propileno glicol), um copolímero em bloco de polietileno glicol e polipropileno glicol, e seus derivados e suas combinações.

Solventes

Os solventes para a preparação da camada de revestimento podem incluir, como exemplos, qualquer combinação de uma ou mais das seguintes características: (a) água, (b) alcanos, tais como hexano, octano, ciclo-hexano, e heptano, (c) aromático solventes, tais como benzeno, tolueno, xileno e, (d) álcoois, tais como etanol, propanol, e isopropanol, dietilamida, etileno glicol éter monoetílico, Trascutol, e álcool benzílico (e) éteres, tais como dioxano, éter dimetílico e tetra-hidrofurano, (f) ésteres/acetatos, tais como acetato de etilo e acetato de isobutilo, (g) cetonas tais como acetona, acetonitrilo, dietil cetona e metil etil cetona, e (h) mistura de água e solventes orgânicos, tais como água/etanol, água/acetona, água/metanol, água/tetra-hidrofurano. Um solvente preferido, na camada superior de revestimento é a acetona.

Os solventes orgânicos, tais como álcool, dioxano, tetra-hidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, etc., de cadeia curta, são solventes particularmente úteis e preferidos em formas de realização da presente invenção, porque estes solventes orgânicos geralmente rompem os agregados coloidais e co-solubilizam todos os componentes da solução de revestimento.

O agente terapêutico e o aditivo ou aditivos podem ser dispersos em solvente solubilizado, ou então misturado no solvente. A percentagem em peso do fármaco e aditivos no solvente pode estar no intervalo de 0,1-80% em peso, de preferência 2-20% em peso.

Uma outra forma de realização da invenção refere-se a um método para preparar um dispositivo médico, em particular, por exemplo, um cateter de balão ou stent. Em primeiro lugar, é preparada uma solução ou suspensão de revestimento compreendendo pelo menos um solvente, pelo menos um agente terapêutico, e pelo menos um aditivo. Em pelo menos uma forma de realização, a solução ou suspensão de revestimento inclui apenas estes três componentes. O teor de agente terapêutico na solução de revestimento pode ser de 0,5-50% em peso com base no peso total da solução. O teor de aditivo na solução de revestimento pode ser de 1-45% em peso, 1 a 40% em peso, ou 1-15% em peso, com base no peso total da solução. A quantidade de solvente utilizada depende do processo de revestimento e da viscosidade. O solvente irá afetar a uniformidade do revestimento de fármaco aditivo mas será evaporado.

Noutras formas de realização, dois ou mais solventes, dois ou mais agentes terapêuticos, e/ou dois ou mais aditivos podem ser utilizados na solução de revestimento.

Noutras formas de realização, um agente terapêutico, um aditivo e um material polimérico podem ser utilizados na solução de revestimento, por exemplo num revestimento de stent. No revestimento, o agente terapêutico não é encapsulado em partículas de polímero.

Podem ser utilizadas várias técnicas para a aplicação de uma solução de revestimento a um dispositivo médico, tais como fundição, fiação, pulverização, submersão (imersão), impressão por jato de tinta, técnicas electrostáticas, e combinações destes processos. A escolha de uma técnica de aplicação depende principalmente da viscosidade e tensão superficial da solução. Em formas de realização da presente invenção, a imersão e a pulverização são os preferidos, porque torna mais fácil controlar a uniformidade da espessura da camada de revestimento, bem como a concentração do agente terapêutico aplicado ao dispositivo médico. Independentemente do facto do revestimento ser aplicado por pulverização ou por imersão ou por qualquer outro método ou combinação de métodos, cada camada é normalmente depositada sobre o dispositivo médico em múltiplas etapas de aplicação, a fim de controlar a uniformidade e a quantidade de substância terapêutica e aditivo aplicado ao dispositivo médico.

Cada camada aplicada tem de cerca de 0,1 micrómetros até 15 micrómetros de espessura. O número total de camadas aplicadas ao dispositivo médico é num intervalo de cerca de 2 a 50. A espessura total do revestimento é de cerca de 2 a 200 micrómetros.

Como discutido anteriormente, a pulverização e a imersão são técnicas de revestimento particularmente úteis para utilização em formas de realização da presente invenção. Em uma técnica de pulverização, uma solução ou suspensão de revestimento de uma forma de realização da presente invenção é preparada e, em seguida, transferida para um dispositivo de aplicação para a aplicação da solução de revestimento ou suspensão a um cateter de balão.

Um dispositivo de aplicação que pode ser utilizado é um frasco de tinta ligado a um aerógrafo, tal como um Modelo Badger 150, fornecido com uma fonte de ar pressurizado através de um regulador (Norgren, 0-160 psi). Ao utilizar um tal dispositivo de aplicação, uma vez que a mangueira do aerógrafo é ligada à fonte de ar comprimido a jusante do regulador, o ar é aplicado. A pressão é ajustada em cerca de 15-25 psi e o estado do bocal é verificado, pressionando o gatilho.

Antes da pulverização, as duas extremidades do balão relaxado são fixadas ao suporte por dois retentores resilientes, isto é, pinças de crocodilo, e a distância entre as pinças é ajustada de modo que o balão se mantenha num estado desinflado, dobrado, ou num estado inflado ou parcialmente inflado, desdobrado. O rotor é, então, energizado e a velocidade de centrifugação ajustada para a velocidade de revestimento desejada, cerca de 40 rpm.

Com o balão a girar num plano substancialmente horizontal, o bocal de pulverização é ajustado de modo que a distância entre o bocal e o balão é de cerca de 2,54-10,16 cm (1-4 polegadas). Em primeiro lugar, a solução de revestimento é pulverizada de modo substancialmente horizontal com o aerógrafo sendo dirigido ao longo do balão da extremidade distal do balão para a extremidade proximal e depois da extremidade proximal para a extremidade distal num movimento de varrimento, a uma velocidade tal que um ciclo de pulverização ocorre em cerca de três rotações de balão. O balão é repetidamente pulverizado com a solução de revestimento, seguido por secagem, até que uma quantidade eficaz do fármaco é depositado sobre o balão.

Numa forma de realização da presente invenção, o balão é inflado ou parcialmente inflado, a solução de revestimento é aplicada ao balão inflado, por exemplo, por pulverização, e em seguida, o balão é esvaziado e dobrado antes da secagem. A secagem pode ser realizada sob vácuo.

Deve ser entendido que esta descrição de um dispositivo de aplicação, suporte, e técnica de pulverização é apenas exemplificativa. Qualquer outra pulverização apropriada ou outra técnica pode ser usada para revestir o dispositivo médico, especialmente para revestir o balão de um cateter de balão ou sistema de colocação de stent ou stent.

Depois do dispositivo médico ser pulverizado com a solução de revestimento, o balão revestido é submetido a uma secagem em que o solvente na solução de revestimento é evaporado. Isto produz uma matriz de revestimento sobre o balão contendo o agente terapêutico. Um exemplo de uma técnica de secagem é colocar um balão revestido dentro de um forno a cerca de 20 °C ou mais durante cerca de 24 horas. Pode ser utilizado qualquer outro método adequado de secagem da solução de revestimento. O tempo e a temperatura podem variar de acordo com determinados aditivos e agentes terapêuticos.

Pós-Tratamento Opcional

Depois de depositar a camada contendo fármaco-aditivo sobre o dispositivo de certas formas de realização da presente invenção, sulfóxido de dimetilo (DMSO) ou outros solventes podem ser aplicados, por imersão ou por pulverização ou por outro método, à superfície acabada do revestimento. O DMSO dissolve facilmente os fármacos e

penetra facilmente nas membranas e pode aumentar a absorção dos tecidos.

Entende-se que os dispositivos médicos das formas de realização da presente invenção têm aplicabilidade para o tratamento de obstruções e oclusões de quaisquer passagens corporais, incluindo, entre outras, a vasculatura, incluindo vasculatura coronária, periférica e cerebral, do trato gastrointestinal, incluindo esófago, estômago, intestino delgado e cólon, das vias aéreas pulmonares, incluindo a traqueia, brônquios, bronquíolos, do seio nasal, do trato biliar, do trato urinário, próstata e passagens cerebrais. Estes dispositivos médicos são especialmente adequados para o tratamento de tecidos da vasculatura, com, por exemplo, um cateter de balão ou um stent.

Ainda outra forma de realização da presente invenção refere-se a um método de tratamento de um vaso sanguíneo. O método inclui a inserção de um dispositivo médico que compreende um revestimento dentro de um vaso sanguíneo. A camada de revestimento compreende um agente terapêutico e um aditivo. Nesta forma de realização, o dispositivo médico pode ser configurado como tendo pelo menos uma porção expansível. Alguns exemplos de tais dispositivos incluem cateteres de balão, cateteres de balão de perfusão, cateter de perfusão, como cateteres de perfusão de medicamentos perfurados distais, um balão perfurado, balão duplo espaçado, balão poroso e balão exsutivo, cateteres de balão de corte, cateteres de balão de pontuação, stents auto-expandidos e stents expandidos por balão, cateteres-guia, fios-guia, dispositivos de proteção embólica, e vários dispositivos de imagem.

Como mencionado anteriormente, um exemplo de um dispositivo médico que é particularmente útil na presente invenção é um cateter de balão revestido. Um cateter de balão normalmente tem um tubo longo, estreito e oco com abas com um balão miniatura, desinflado. Em formas de realização da presente invenção, o balão é revestido com uma solução de medicamento. Em seguida, o balão é manobrado através do sistema cardiovascular até o local de uma obstrução, oclusão, ou outro tecido que requer um agente terapêutico. Uma vez na posição correta, o balão é inflado e entra em contacto com as paredes do vaso sanguíneo e/ou um bloqueio ou oclusão. É um objectivo das formas de realização da presente invenção libertar rapidamente o fármaco e facilitar a absorção pelo tecido alvo. É vantajoso libertar eficientemente fármaco no tecido num período de tempo tão breve quanto possível, enquanto o dispositivo é implantado no local alvo. O agente terapêutico é libertado nesses tecidos, por exemplo, nas paredes dos vasos, em cerca de 0,1 a 30 minutos, por exemplo, ou de preferência cerca de 0,1 a 10 minutos, ou mais preferencialmente cerca de 0,2 a 2 minutos, ou mais preferencialmente, cerca de 0,1 a 1 minutos de tempo de inflação do balão pressionando o revestimento de fármaco em contato com o tecido vascular doente.

Dado que uma quantidade terapêuticamente eficaz do fármaco pode ser libertada por formas de realização da presente invenção, por exemplo, na parede arterial, em alguns casos a necessidade de um stent pode ser eliminada, evitando as complicações de fratura e trombose associadas com o mesmo.

No caso da colocação de um stent ainda ser desejada, uma utilização particularmente preferida para formas de realização da presente invenção consiste em crimpar um stent, tal como um stent de metal nu (BMS), por exemplo, sobre o balão revestido de fármaco descrito nas formas de realização deste documento. Quando o balão é inflado para implantar o stent no local da vasculatura doente, uma quantidade eficaz do fármaco é libertada para dentro da parede arterial para prevenir ou diminuir a gravidade da reestenose ou outras complicações. Alternativamente, o stent e o balão podem ser revestidos juntos, ou o stent pode ser revestido e depois crimpado num balão.

Além disso, o cateter de balão pode ser utilizado para tratar o tecido vascular/doença sozinho ou em combinação com outros métodos para tratar a vasculatura, por exemplo, a terapia fotodinâmica ou aterectomia. A aterectomia é um procedimento para remover a placa das artérias. Especificamente, a aterectomia remove a placa de artérias periféricas e coronárias. O dispositivo médico utilizado para aterectomia periférica ou coronária pode ser um cateter a laser ou um aparelho de angioplastia rotacional (*rotablator*) um ou um dispositivo de aterectomia direta na extremidade de um cateter. O cateter é inserido dentro do corpo e avançado através de uma artéria para a área de estreitamento. Após a aterectomia ter retirado uma parte da placa, pode ser realizada a angioplastia de balão utilizando o balão revestido de formas de realização da presente invenção. Além disso, a colocação do stent pode ser realizada em seguida, ou em simultâneo com a expansão do balão revestido, como descrito anteriormente. A terapia fotodinâmica é um procedimento em que a luz ou a energia irradiada é utilizada para matar células alvo num doente.

Um fármaco fotossensibilizador ativado por luz pode ser libertado a áreas específicas de tecidos por formas de realização da presente invenção. Uma fonte de luz ou radiação alvo ativa seletivamente o fármaco para produzir uma resposta citotóxica e mediar um efeito antiproliferativo terapêutico.

Em algumas das formas de realização de revestimentos e camadas que contêm o fármaco de acordo com a presente invenção, o revestimento ou camada não inclui polímeros, óleos, ou lípidos. E, além disso, o agente terapêutico não é encapsulado em partículas de polímero, micelas ou lipossomas. Como descrito anteriormente, estas formulações têm desvantagens significativas e podem inibir a libertação rápida, eficiente, pretendida e penetração de tecidos do agente, especialmente no ambiente de tecido doente da vasculatura.

Embora várias formas de realização sejam especificamente ilustradas e descritas nesse documento, será entendido que modificações e variações da presente invenção estão abrangidas pelos ensinamentos acima e estão dentro do âmbito das reivindicações anexas sem afastamento do espírito e do âmbito pretendido da invenção.

Para além dos exemplos operativos, ou onde indicado em contrário, todos os números que expressam quantidades de componentes numa camada, condições de reação, e assim por diante utilizados na memória descritiva e reivindicações devem ser entendidos como sendo modificados em todos os casos pelo termo "cerca de". Por conseguinte, a menos que indicado em contrário, os parâmetros numéricos apresentados na presente memória descritiva e

reivindicações anexas são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas que se pretende obter pela presente revelação.

Preparação

O dispositivo médico e as camadas de revestimento de formas de realização da presente invenção podem ser feitos de acordo com vários métodos. Por exemplo, a solução de revestimento pode ser preparada por dispersão, dissolução, difusão, ou então pela mistura de todos os ingredientes, tais como um agente terapêutico, um aditivo, e um solvente, simultaneamente. Além disso, a solução de revestimento pode ser preparada por adição sequencial de cada componente com base na solubilidade ou quaisquer outros parâmetros. Por exemplo, a solução de revestimento pode ser preparada adicionando, em primeiro lugar, o agente terapêutico ao solvente e, em seguida, adicionando o aditivo. Alternativamente, o aditivo pode ser primeiro adicionado ao solvente e, em seguida, o agente terapêutico pode ser adicionado posteriormente. Se o solvente utilizado não dissolve suficientemente o fármaco, é preferível adicionar primeiro o aditivo ao solvente, depois o fármaco, uma vez que o aditivo irá aumentar a solubilidade do fármaco no solvente.

Nos exemplos a seguir, as formulações 19 e 20 são utilizadas para preparar formas de realização da invenção. Outras formulações são fornecidas para fins de referência.

EXEMPLOS**Exemplo 1**

Preparação de soluções de revestimento:

Formulação 1 - foram misturados 50-150 mg (0,06-0,18 mmole) de paclitaxel, 2-6 mL de acetona (ou etanol), 25-100 mg de palmitato de ascorbilo, de 25-100 mg de ácido L-ascórbico e 0,5 mL de etanol.

Formulação 2 - foram misturados 50-150 mg (0,05-0,16 mmole) de rapamicina, 2-6 mL de acetona (ou etanol), 50-200 mg de poliglicerilo-10 oleato e 0,5 mL de etanol.

Formulação 3 - foram misturados 50-150 mg (0,06-0,18 mmole) de paclitaxel, 2-6 mL de acetona (ou etanol), 50-200 mg de octoxinol-9 e 0,5 mL de etanol.

Formulação 4 - foram misturados 50-150 mg (0,05-0,16 mmole) de rapamicina, 2-6 mL de acetona (ou etanol), 50-200 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol e 0,5 mL de etanol.

Formulação 5 - foram misturados 50-150 mg (0,06-0,18 mmole) de paclitaxel, 2-6 mL de acetona (ou etanol), 50-200 mg de tiloxapol e 0,5 mL de etanol.

Formulação 6 - 50-150 mg (0,05-0,16 mmole) de rapamicina em 2-6 mL de acetona (ou etanol), 50-150 mg de ácido L-ascórbico em 1 mL de água ou etanol, ambos, em seguida, foram misturados.

Formulação 7 - foram misturados 50-150 mg (0,06-0,18 mmole) de paclitaxel, 2-6 mL de acetona (ou etanol), 50-150 mg de niacinamida em 1 mL de água ou etanol.

Formulação 8 - foram misturados 50-150 mg (0,05-0,16 mmole) de rapamicina, 2-6 mL de acetona (ou etanol), 50-200 mg de ácido nicotínico em 1 mL de água ou etanol.

Formulação 9 - 50-150 mg (0,06-0,18 mmole) de paclitaxel, foram misturados 2-6 mL de etanol (ou acetona), 150 mg de cloridrato de tiamina em 1 mL de água, e 0,5 mL.

Formulação 10 - foram misturados 50-150 mg (0,05-0,16 mmole) de rapamicina, 2-6 mL de acetona ou etanol, 150 mg de ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico em 1 mL de água ou etanol.

Formulação 11 - foram misturados 50-150 mg (0,06-0,18 mmole) de paclitaxel, 2-6 mL de acetona (ou etanol), 75 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol, 75 mg de niacinamida em 1 mL de água ou etanol, e 0,5 mL de etanol.

Formulação 12 - foram misturados 50-150 mg (0,05-0,16 mmole) de rapamicina, 2-6 mL de acetona (ou etanol), 75 mg de Octoxinol-9, 75 mg de cloridrato de tiamina em 1 mL de água ou etanol, e 0,5 mL de etanol.

Formulação 13 - foram misturados 50-150 mg (0,06-0,18 mmole) de paclitaxel, 2-6 mL de acetona (ou etanol), 75 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol, 75 mg de ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico em 1 mL de água ou etanol, e 0,5 mL de etanol.

Formulação 14 - foram misturados 50-150 mg (0,06-0,18 mmole) de paclitaxel, 2-6 mL de acetona (ou etanol), 75 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol, 75 mg de ácido nicotínico em 1 mL de água ou etanol, e 0,5 mL de etanol.

Formulação 15 - foram misturados 50-150 mg (0,06-0,18 mmole) de paclitaxel, 2-6 mL de acetona (ou etanol), 75 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol, 75 mg de ácido L-ascórbico em 1 mL de água ou etanol, e 0,5 mL de etanol.

Formulação 16 - 50-150 mg (0,06-0,18 mmole) de paclitaxel foram dissolvidos em 5-10 mL de cloreto de metileno. A solução foi adicionada a 30 mL de solução de albumina sérica humana (5% p/v). A solução foi, em seguida, homogeneizada durante 5 minutos a uma velocidade baixa para formar uma emulsão. A emulsão foi então sonicada a 40 kHz com 50-90% de energia a 0 a 5 °C durante 1 a 5 minutos.

Formulação 17 - 50-150 mg (0,05-0,16 mmole) de rapamicina foram dissolvidos em 5-10 mL de cloreto de metileno e 10-30 mg de p-isononilfenoxipoliglicidol. A solução foi adicionada a 30 mL de solução de albumina sérica humana (5% p/v). A solução foi, em seguida, homogeneizada durante 5 minutos a uma velocidade baixa para formar uma emulsão. A emulsão foi então sonicada a 40 kHz, com 50-90% de energia a 0 a 5 °C durante 1 a 5 minutos.

Formulação 18 - foram misturados 50-100 mg (0,06-0,12 mmole) de paclitaxel, 1-1,6 mL de acetona, 1-1,6 mL de etanol, 0,4-1,0 mL de água, e 50-200 mg de gluconolactona.

Formulação 19 - foram misturados 35-70 mg (0,042-0,084 mmole) de paclitaxel, 0,5-1,0 mL de acetona, 0,5-1,0 mL de etanol, 35-70 mg de Tween® 20, e 35-70 mg de N-octanoíl N-metilglucamina.

Formulação 20 - foram misturados 35-70 mg (0,042-0,084 mmole) de paclitaxel, 0,4-1,0 mL de acetona, 0,4-1,0 mL de etanol, 0,2-0,4 mL de água, 35-70 mg de Tween® 20, e 35-70 mg de sorbitol.

Formulação 21 - foram misturados 40-80 mg (0,048-0,096 mmole) de paclitaxel, 0,5-1,0 mL de acetona, 0,5-1,0 mL de etanol, 40-80 mg de meglumina, e 32-64 mg de ácido gnsítico (proporção molar igual com meglumina).

Formulação 22 - foram misturados 35-70 mg (0,042-0,084 mmole) de paclitaxel, 0,4-0,8 mL de acetona, 0,4-0,8 mL de etanol, 0,25-0,50 mL de água, 35-70 mg de ácido lactobiónico, e 10-20 mg de dietanolamina (proporção molar igual com ácido lactobiónico).

Formulação 23 - foram misturados 35-70 mg (0,042-0,084 mmole) de paclitaxel, 0,5-1,0 mL de acetona, 0,5-1,0 mL de etanol, e 70-140 mg de N-octanoíl N-metilglucamina.

Formulação 24 - foram misturados 35-70 mg (0,042-0,084 mole) de paclitaxel, 0,4-0,8 mL de acetona, 0,4-0,8 mL de etanol, 0,2-0,4 mL de água, 35-70 mg de meglumina, e 18-36 mg de ácido láctico (proporção molar igual com meglumina).

Formulação 25 - foram misturados 50-100 mg (0,06-0,12 mmole) de paclitaxel, 0,8-1,6 mL de acetona, 0,8-1,6 mL de etanol, 0,4-1,0 mL de água, ácido gnsítico 50-100 mg, e

30-60 mg de dietanolamina (proporção molar igual com ácido gentsítico).

Formulação 26 - foram misturados 50 mg (0,06 mmole) de solução de comparação de paclitaxel, 1 mL de etanol, 0,2 mL de acetona, 0,042 mL de Ultravist 370.

Formulação 27 - foram misturados 40 mg (0,048 mmole) de solução de comparação de paclitaxel, 0,5 mL de etanol, 0,5 mL de acetona.

Formulação 28 - foram misturados 35-70 mg (0,042-0,084 mmole) de paclitaxel, 0,5-1,0 mL de acetona, 0,5-1,0 mL de etanol, 35-70 mg de Triton X-100, e de N-metilglucamina de 35-70 mg de N-heptanilo.

Exemplo 2

5 cateteres de balão PTCA (3 mm de diâmetro e 20 mm de comprimento) foram dobrados com três asas sob vácuo. O balão dobrado sob vácuo foi pulverizado ou imerso numa formulação (1-17) no exemplo 1. O balão dobrado foi então seco, pulverizado ou imerso novamente, seco novamente, e pulverizado ou imerso novamente até ser obtida uma quantidade suficiente de fármaco no balão (3 microgramas por milímetro quadrado). O balão dobrado revestido foi então novamente embalado e esterilizado para ensaios em animais.

Exemplo 3

5 cateteres de balão PTCA (3 mm de diâmetro e 20 mm de comprimento) foram dobrados com três asas sob vácuo. O

balão dobrado sob vácuo foi pulverizado ou imerso numa formulação (1-5) no exemplo 1. O balão dobrado foi então seco, pulverizado ou imerso novamente numa formulação (6-10), seco, e pulverizado ou imerso novamente até ser obtida uma quantidade suficiente de fármaco no balão (3 microgramas por milímetro quadrado). O balão dobrado revestido foi então novamente embalado e esterilizado para ensaios em animais.

Exemplo 4

5 cateteres de balão PTCA crimpados com stent coronário de metal nu (3 mm de diâmetro e 20 mm de comprimento) foram pulverizados ou imersos numa formulação (1-5) no exemplo 1. O sistema de colocação do stent foi então seco, pulverizado ou imerso novamente numa formulação (6-10), seco e pulverizado ou imerso novamente até ser obtida uma quantidade suficiente de fármaco no stent e do balão (3 microgramas por milímetro quadrado). O sistema de colocação de stent revestido dobrado foi, em seguida, esterilizado por ensaios em animais.

Exemplo 5

Cateteres de balão revestidos com fármaco e cateteres de balão não revestidos (como controle) foram inseridos em artérias coronárias de suínos. O balão foi sobre-dilatado (1:1,2), e o balão inflado foi mantido no vaso durante 60 segundos para libertar o fármaco e o aditivo, em seguida desinflado e retirado do suíno. Os animais foram submetidos a angiografia após 3 dias, 31 dias, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses. A quantidade de fármaco nos tecidos da artéria do animal sacrificado foi medida após

60 minutos, 3 dias, 31 dias, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses.

Exemplo 6

5 stents coronários (3 mm de diâmetro e 18 mm de comprimento) foram revestidos por pulverização ou por imersão com a formulação (1-17) no exemplo 1. Os stents foram então secos, pulverizados ou mergulhados novamente, e secos novamente até ser obtida uma quantidade suficiente de fármaco no stent (3 microgramas por milímetro quadrado). O stent revestido foi então crimpado em cateteres de balão PTCA (3 mm de diâmetro e 20 mm de comprimento). Os stents revestidos com cateteres de balão foram então esterilizados para ensaios em animais.

Exemplo 7

O stent revestido de fármacos e o stent não revestido (como controlo) foram inseridos em artérias coronárias em suínos, em seguida, o balão foi sobre-dilatado (1:1,2). O stent foi implantado e o fármaco e o aditivo foram libertados, e o balão foi desinflado e retirado do suíno. Os animais foram então submetidos a angiografia após 5, 30, 60 minutos, 3 dias, 31 dias, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses. A quantidade de fármaco nos tecidos da artéria do animal sacrificado foi medida após 60 minutos, 1 dia, 3 dias, 31 dias, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses.

Exemplo 8

5 cateteres de balão PTCA foram pulverizados ou imersos na formulação (1-17) no exemplo 1, secos, e pulverizados ou imersos e secos novamente até ser obtida uma quantidade

suficiente de fármaco no balão (3 microgramas por milímetro quadrado). Um stent coronário de metal nu (3 mm de diâmetro e 20 mm de comprimento) foi crimpado em cada balão revestido. Os balões revestidos com stents de metal crimpados foram então embalados e esterilizados para ensaios em animais.

Exemplo 9

5 cateteres de balão PTCA foram pulverizados ou imersos numa formulação (1-5) no exemplo 1, secos, e pulverizados ou imersos novamente numa formulação (6-10). Os balões foram, então, secos e pulverizados ou imersos novamente até ser obtida uma quantidade suficiente de fármaco no balão (3 microgramas por milímetro quadrado). Um stent coronário de metal nu (3 mm de diâmetro e 20 mm de comprimento) foi crimpado em cada balão revestido. Os balões revestidos com stents metálicos crimpados foram então embalados e esterilizados para ensaios em animais.

Exemplo 10

O balão revestido com fármaco-stent de metal nu expansível dos Exemplos 8 e 9 e balão simples-stent expansível de metal nu (como controle) foram inseridos em artérias coronárias de suínos, e o balão é sobre-dilatado (1:1,2). O stent é implantado, e o balão foi mantido inflado durante 60 segundos para libertar o fármaco e o aditivo, e o balão foi desinflado e retirado do suíno. Os animais foram então submetidos a angiografia após 5, 30, 60 minutos, 3 dias, 31 dias, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses. A quantidade de fármaco nos tecidos da artéria do

animal sacrificado é medida após 60 minutos, um dia, 3 dias, 31 dias, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses.

Exemplo 11

Foram misturados 150 mg (0,18 mmole) de paclitaxel, 5 mL de acetona (ou acetato de etilo ou metil etil cetona), 150 mg de anidrido acético ou anidrido maleico ou anidrido diglicólico e 0,5 mL de etanol, em seguida, agitou-se até se obter uma solução. 5 cateteres de balão PTCA foram pulverizados ou imersos na solução, secos, e pulverizados ou imersos novamente até ser obtida uma quantidade suficiente de fármaco no balão (3 microgramas por milímetro quadrado). O balão revestido foi então tratado em condições de pH elevado para hidrolisar o anidrido (intervalo de pH de 8-11,5). Isto pode ser confirmado pelo método de IV. A hidrofiliabilidade do revestimento foi agora aumentada. Os balões revestidos foram então esterilizados para ensaios em animais.

Exemplo 12

Cateteres de balão revestidos com fármacos e cateteres de balão não revestidos (como controle) foram inseridos através de um broncoscópio na via aérea pulmonar em suínos. O balão foi dilatado, e o balão inflado foi mantido expandido no lúmen durante 60 segundos para libertar o fármaco e do aditivo. O balão foi desinflado e retirado do suíno. Os animais foram então examinados por broncoscopia e amostras de tecidos foram levados para exame patológico e quantificação da absorção de fármaco após 3 dias, 31 dias, 3 meses, 6 meses, 9 meses e 12 meses.

Exemplo 13

Os cateteres de libertação de stent não revestido foram inseridos no lúmen vascular em suínos. O balão foi dilatado, o stent foi implantado e o balão vazio foi retirado. A formulação farmacêutica 1-15 do exemplo 1 (10-100 mL) foi injetada (cerca de 5-15 mg de fármaco por suíno) no local de implantação do stent. O fármaco foi então absorvido pelo tecido lesionado. Os animais foram então examinados e amostras de tecidos foram levadas para a exame patológico.

Exemplo 14

O tecido doente (cancro da mama ou da próstata ou ateroma ou estenose) foi cirurgicamente removido de um corpo humano. A formulação farmacêutica 1-15 do exemplo 1 (10-100 mL) foi depois injetada no interior ou sobre as cavidades cirúrgicas criadas pela intervenção cirúrgica (cerca de 5 - 20 mg de fármaco). A libertação de fármaco local incluiu injeção de agulha longa, cateteres-guia, bainha introdutora, tubo de perfusão de fármacos e outros cateteres de libertação de fármaco. O fármaco foi então absorvido pelo tecido no local alvo.

Exemplo 15

6 cateteres de balão PTCA (3,5 e 3,0 mm de diâmetro e 20 mm de comprimento) foram inflados em 1-3 atm. O balão inflado foi carregado com uma formulação 18-28 no exemplo 1. Foi obtida uma quantidade suficiente de fármaco no balão (3 microgramas por milímetro quadrado). O balão inflado foi dobrado e, em seguida seco. O balão dobrado

revestido foi então novamente embalado e esterilizado para ensaios em animais.

O cateter de balão de PTCA revestido foi inserido num sítio alvo da vasculatura coronária (LAD, LCX e RCA) de um suíno de 11,339-20,411 kg (25-45 libras). O balão foi inflado para cerca de 12 atm. A taxa de sobre-estiragem (a proporção do diâmetro do balão para o diâmetro dos vasos) era de cerca de 1,15-1,20. O fármaco foi libertado no tecido alvo durante 30-60 segundos de inflação. O cateter de balão foi então desinflado e retirado do corpo do animal. O vaso sanguíneo alvo foi colhido 0,25-24 horas após o procedimento. O teor de fármaco no tecido alvo, e o fármaco residual que permaneceu no balão foram analisados por extração de tecidos e HPLC.

Em alguns destes estudos em animais, um stent foi crimpado nos cateteres de balão revestidos com fármaco antes da implantação. Em testes com animais crónicos, foi realizada angiografia antes e depois de todas as intervenções e aos 28-35 dias após o procedimento. Os diâmetros luminais foram medidos e a perda luminal tardia foi calculada. A perda luminal tardia é a diferença entre o diâmetro luminal mínimo medido após um período de tempo de acompanhamento (geralmente semanas ou meses após uma intervenção, como a angioplastia e colocação de stent no caso deste exemplo) e o diâmetro luminal mínimo medido imediatamente após a intervenção. A reestenose pode ser quantificada pela estenose do diâmetro, que é a diferença entre os diâmetros luminais médios no acompanhamento e imediatamente após o procedimento, dividido pelo diâmetro médio do lúmen imediatamente após o procedimento. Os resultados dos ensaios com animais para as formulações 18-

28 são relatados adiante. Todos os dados são uma média de cinco ou seis pontos de dados experimentais.

O teor de fármaco da formulação 18 sobre os cateteres de balão de 3,5 milímetros foi $3,26 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. Após o procedimento, o fármaco residual sobre o balão era de $15,92 \mu\text{g}$, ou 2,3% do total de fármaco carregado no balão. O teor de fármaco em tecido colhidos 15-30 minutos após o procedimento era de $64,79 \mu\text{g}$, ou 9,2% do teor total do fármaco inicialmente carregado no balão. Quando um stent de 18 mm foi implantado pelo balão revestido, o fármaco residual no balão era de $31,96 \mu\text{g}$, ou 4,5% da carga de fármaco, e o teor de fármaco nos tecido colhidos 15-30 minutos após o procedimento era de $96,49 \mu\text{g}$, ou 13,7% da carga de fármaco. A taxa de estiragem é de 1,3 no procedimento. A perda luminal tardia após 28-35 dias foi de 0,10 mm (dp 0,2). A estenose do diâmetro de é de 3,3%.

O teor de fármaco da formulação 19 sobre os cateteres de balão 3,5 milímetros era de $3,08 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. Após o procedimento, o fármaco residual sobre o balão era de $80,58 \mu\text{g}$ ou 11,4% da carga total de fármaco. O teor de fármaco em tecido colhido 15-30 minutos após o procedimento era de $42,23 \mu\text{g}$, ou 6,0% da carga total de fármaco. Após 28-35 dias a perda luminal tardia foi de 0,30 mm (dp 0,23). A estenose do diâmetro era de 5,4%.

O teor de fármaco da formulação 20 sobre os cateteres de balão de 3,5 mm foi $3,61 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. Após o procedimento, o fármaco residual sobre o balão era de $174,24 \mu\text{g}$ ou 24,7% da carga total de fármaco. O teor de fármaco em tecido colhido 15-30 minutos após o procedimento era de $83,83 \mu\text{g}$ ou 11,9% da carga total de fármaco. Quando implementado

com um stent pré-crimpado de 18 mm, o fármaco residual no balão é de 114,53 µg, ou 16,1% da carga total de fármaco, e o teor de fármaco no tecido colhido 15-30 minutos após o procedimento era de 147,95 µg ou 18,1% da carga total de fármaco. A taxa de estiramento era de 1,3 no procedimento. A perda luminal tardia após 28-35 dias foi de 0,10 (dp 0,1) mm. A estenose do diâmetro foi de 3,4%.

O teor de fármaco da formulação 21 sobre os cateteres de balão de 3,5 mm era de 4,71 µg/mm². Após o procedimento, o fármaco residual no balão era de 44,39 µg, ou 6,3% da carga total de fármaco. O teor de fármaco no tecido colhido 15-30 minutos após o procedimento era de 77,87 µg ou 11,0% da carga total de fármaco. Após 28-35 dias a perda luminal tardia foi de 0,23 mm (dp 0,44). A estenose do diâmetro foi de 7,3%.

O teor de fármaco da formulação 22 sobre os cateteres de balão de 3,5 mm era de 3,85 µg/mm². Após o procedimento, o fármaco residual no balão era de 24,59 µg, ou 3,5% da carga total de fármaco. O teor de fármaco no tecido colhido 15-30 minutos após o procedimento era de 37,97 µg, ou 5,4% da carga total de fármaco. Após 28-35 dias a perda luminal tardia foi de 0,33 mm (dp 0,14). A estenose do diâmetro foi de 6,7%.

O teor de fármaco da formulação 23 sobre os cateteres de balão de 3,5 mm era de 3,75 µg/mm². Após o procedimento, o fármaco residual no balão era de 0,82 µg, ou 0,1% da carga total de fármaco. O teor de fármaco no tecido colhido 60 minutos após o procedimento era de 45,23 µg, ou 5,5% da carga total de fármaco. Após 28-35 dias a perda luminal

tardia foi de 0,49 mm (dp 0,26). A estenose do diâmetro foi de 11,3%.

O teor de fármaco da formulação 24 sobre os cateteres de balão de 3,5 mm era de 3,35 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Após o procedimento, o fármaco residual no balão era de 62,07 μg , ou 7,5% da carga total de fármaco. O teor de fármaco no tecido colhido 60 minutos após o procedimento era de 40,55 μg , ou 4,9% da carga total de fármaco. Após 28-35 dias a perda luminal tardia foi de 0,47 mm (dp 0,33). A estenose do diâmetro foi de 9,9%.

O teor de fármaco da formulação 25 sobre os cateteres de balão de 3,5 mm era de 3,41 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Após o procedimento, o fármaco residual no balão era de 50,0 μg , ou 6,0% da carga total de fármaco. O teor de fármaco no tecido colhido 60 minutos após o procedimento era de 26,72 μg , ou 3,2% da carga total de fármaco. Após 28-35 dias a perda luminal tardia foi de 0,36 mm (dp 0,41). A estenose do diâmetro foi de 9,3%.

O teor de fármaco da formulação 28 sobre os cateteres de balão de 3,5 mm era de 3,10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Após o procedimento, o fármaco residual no balão era de 1,9% da carga total de fármaco. O teor de fármaco no tecido colhido 2 horas após o procedimento era de 34,17 μg , ou 5,0% da carga total de fármaco. No tecido colhido 24 horas após o procedimento, o teor de fármaco no tecido era de 28,92 μg , ou 4,2% da carga total de fármaco.

O teor de fármaco da formulação de controlo (balão sem revestimento) sobre os cateteres de balão de 3,5 mm era de 0,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Após o procedimento, o fármaco residual no

balão era de 0% da carga total de fármaco. O teor de fármaco em tecido colhida 15 minutos após o procedimento era de 0 µg. No tecido colhido 24 horas após o procedimento, o teor de fármaco no tecido era de 0 µg. Após 28-35 dias a perda luminal tardia foi de 0,67 mm (dp 0,27). A estenose do diâmetro foi de 20,8%. No segundo experimento de repetição, a taxa de estiramento foi de 1,3. A perda luminal tardia foi de 1,1 (dp 0,1). A estenose do diâmetro foi de 37,5%.

O teor de fármaco da formulação de comparação 26 sobre os cateteres de balão de 3,5 mm era de 3,21 µg/mm². Após o procedimento, o fármaco residual no balão era de 13,52 µg, ou 1,9% da carga total de fármaco. O teor de fármaco no tecido era de 28,32 µg, ou 4,0% da carga total de fármaco. Quando o balão foi implantado com um stent pré-crimpado de 18 mm, o fármaco residual no balão era de 26,45 µg, ou 3,7% da carga total de fármaco. O teor de fármaco no tecido era de 113,79 µg, ou 16,1% da carga de fármaco. Após 28-35 dias, a perda luminal tardia foi de 0,27 mm (dp 0,15). A estenose do diâmetro foi de 7,1%.

O teor de fármaco da formulação 27 (sem aditivo) nos cateteres de balão de 3,5 mm era de 4,22 µg/mm². Após o procedimento, o fármaco residual no balão era de 321,97 µg ou 45,6% da carga total de fármaco. O teor de fármaco no tecido era de 12,83 µg, ou 1,8% da carga total de fármaco.

Surpreendentemente, a concentração de fármaco absorvido pelo tecido da artéria coronária porcina após a implantação de balões revestidos com as formulações 18-25 e 28 de acordo com formas de realização da presente invenção foi mais elevada que a libertada por balões

revestidos com a formulação de comparação 26 e maior do que aquelas revestidas só com o fármaco, formulação 27. A perda luminal tardia após 28-35 dias de acompanhamento foi menor do que o controlo (balão não revestido).

Exemplo 16

6 cateteres de balão PTCA (3,5 e 3,0 mm de diâmetro e 20 mm de comprimento) foram inflados em 1-3 atm. O balão inflado foi carregado com uma formulação 18-25, e 28 no exemplo 1. Foi obtida uma quantidade suficiente ($3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) do fármaco sobre a superfície do balão. O balão inflado foi seco. O balão revestido de fármaco foi então carregado com uma camada superior. A formulação de revestimento superior em acetona ou etanol, foi selecionada a partir de ácido gentísico, metil parabeno, ácido acético, o Tween 20, vanilina e aspirina. O balão dobrado revestido foi seco, depois novamente embalado e esterilizados para ensaios em animais.

Uma experiência flutuante foi concebida para testar quanto de fármaco é perdido durante a inserção do cateter de balão e o trânsito para o local de destino antes da inflação. Um cateter de balão de controlo foi revestido com a formulação 18. Cateteres com revestimento superior também foram preparados com revestimento superior de propil parabeno. Para os cateteres com revestido superior, o cateter de balão foi revestido com a formulação 18, depois foi seco, revestido com 25-50 mg de propil parabeno (cerca de 50% de paclitaxel em peso) em acetona sobre o revestimento da formulação 18. Cada um dos cateteres de balão de controlo e com revestimento superior foi inserido em artérias de suíno. O tempo de flutuação na vasculatura

arterial do suíno foi de 1 minuto. O fármaco, aditivo e revestimento superior foram libertados. O cateter foi então retirado. O fármaco residual nos cateteres de balão foi analisado por HPLC. O teor de fármaco residual dos cateteres de balão de controlo foi de 53% da carga total de fármaco. O teor de fármaco residual do cateter de balão com revestimento superior foi de 88%. A camada superior reduziu a perda de fármaco na vasculatura durante condições que simulam o trânsito do dispositivo para um local de intervenção terapêutica. Foram realizados os mesmos ensaios em animais, tal como no Exemplo 15 com a formulação 18 primeiro revestida sobre o balão, e propil parabeno como uma camada de revestimento superior que se sobrepõe à primeira camada de revestimento. O teor de fármaco no cateter de balão de 3,5 mm era de 3,39 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Após o procedimento, o fármaco residual no balão era de 64,5 μg , ou 8,6% da carga total de fármaco. O teor de fármaco no tecido era de 28,42 μg , ou 4% da carga total de fármaco.

Exemplo 17

6 componentes de balão de PTCA (3,5 e 3,0 mm de diâmetro e 20 mm de comprimento) foram carregados com a formulação 18 no Exemplo 1. Uma quantidade suficiente de fármaco (3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) foi obtida na superfície do balão. O balão foi seco.

Foi então preparada uma formulação para uma camada de revestimento superior. A formulação da camada de revestimento superior era paclitaxel, e um aditivo escolhido de Tween® 20, Tween® 80, polipropileno glicol-425 (PPG-425), e polipropil glicol-1000 (PPG-1000), em

acetona. A superfície do balão dos cateteres de controlo foi carregada apenas com a formulação 18. 25-50 mg da formulação de revestimento superior (cerca de 50% de paclitaxel em peso) em acetona foram revestidos sobre a camada de revestimento da formulação 18 nas superfícies dos outros balões. Os balões revestidos foram secos para ensaio de libertação de fármacos *in vitro*.

A experiência de libertação foi concebida para testar quanto de fármaco é perdido durante a inflação do balão. Cada um dos balões revestidos foi inflado a 12 atm. em solução de BSA a 1% a 37 °C durante 2 minutos. O fármaco, aditivo e revestimento superior foram liberados. O fármaco residual nos cateteres de balão foi analisado por HPLC. O teor de medicamento residual do cateter de balão de controlo era de 34% da carga total de fármaco. O teor residual de fármaco do cateter de balão que incluía uma camada de revestimento superior com Tween® 20, Tween® 80, polipropileno glicol-425 (PPG-425) ou polipropil glicol-1000 (PPG-1000) foi de 47%, 56%, 71% e 81%, respectivamente. Desse modo, a camada de revestimento superior reduziu a perda de fármaco nos ensaios *in vitro*, durante a inflação dos componentes do balão.

Lisboa, 14 de Julho de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo médico para administrar um agente terapêutico a um tecido, o dispositivo compreendendo uma camada que se sobrepõe a uma superfície exterior do dispositivo médico, a camada compreendendo um agente terapêutico e um aditivo, em que o aditivo inclui uma combinação ou mistura de um tensioativo e um composto químico,
em que o agente terapêutico é selecionado de paclitaxel, rapamicina, daunorubicina, doxorubicina, lapachona, vitamina D2 e vitamina D3;
em que o tensioativo é selecionado de ésteres gordos de PEG, ésteres e álcoois gordos de PEG omega-3, ésteres gordos de PEG glicerilo, ésteres gordos de PEG sorbitano, ésteres de açúcar PEG; e
em que o composto químico é selecionado de N-octanoil N-metilglucamina, meglumina, sorbitol, ácido lactobiônico, xilitol, 2-etoxietanol, galactose, glicose, ribose, manose, xilose, sacarose, lactose, maltose, di(etileno glicol), tri(etileno glicol), e tetra (etileno glicol).
2. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 1, em que o tecido inclui tecido de um de vasculatura coronária, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vias respiratórias, seios nasais, traqueia, cólon, trato biliar, trato urinário, próstata, e passagens do cérebro.
3. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 1, em que o dispositivo inclui um de um cateter de balão, um

cateter de balão de perfusão, um cateter de perfusão, um cateter de balão de corte, um cateter de balão de pontuação, um cateter a laser, um dispositivo de aterectomia, um cateter de descompactação um stent, um filtro, um enxerto de stent, um stent revestido, um adesivo, um arame, e uma válvula.

4. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 1, em que o agente terapêutico é paclitaxel ou rapamicina.
5. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 1, em que o éster gordo de PEG sorbitano é selecionado de Tween® 20, Tween® 40, Tween® 60 ou Tween® 80.
6. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 1, em que o tensioativo é Tween 20 e o composto químico é selecionado de sorbitol ou ácido lactobiônico.
7. Dispositivo médico de acordo com a reivindicação 1, que pode ser obtido por pulverização de uma solução de revestimento sobre um cateter de balão e em seguida submeter o balão revestido a uma etapa de secagem na qual o solvente na solução de revestimento é evaporado, em que a solução de revestimento é preparada pela pulverização de uma solução de revestimento sobre o cateter de balão e em seguida submeter o balão revestido a uma etapa de secagem na qual o solvente na solução de revestimento é evaporado, em que a solução de revestimento é preparada pela mistura de 35-70 mg de paclitaxel, 0,4-1,0 mL de acetona, 0,4-1,0 mL de etanol, 0,2-0,4 mL de água, 35-70 mg de Tween 20, e 35-70 mg de sorbitol.

Lisboa, 14 de Julho de 2014

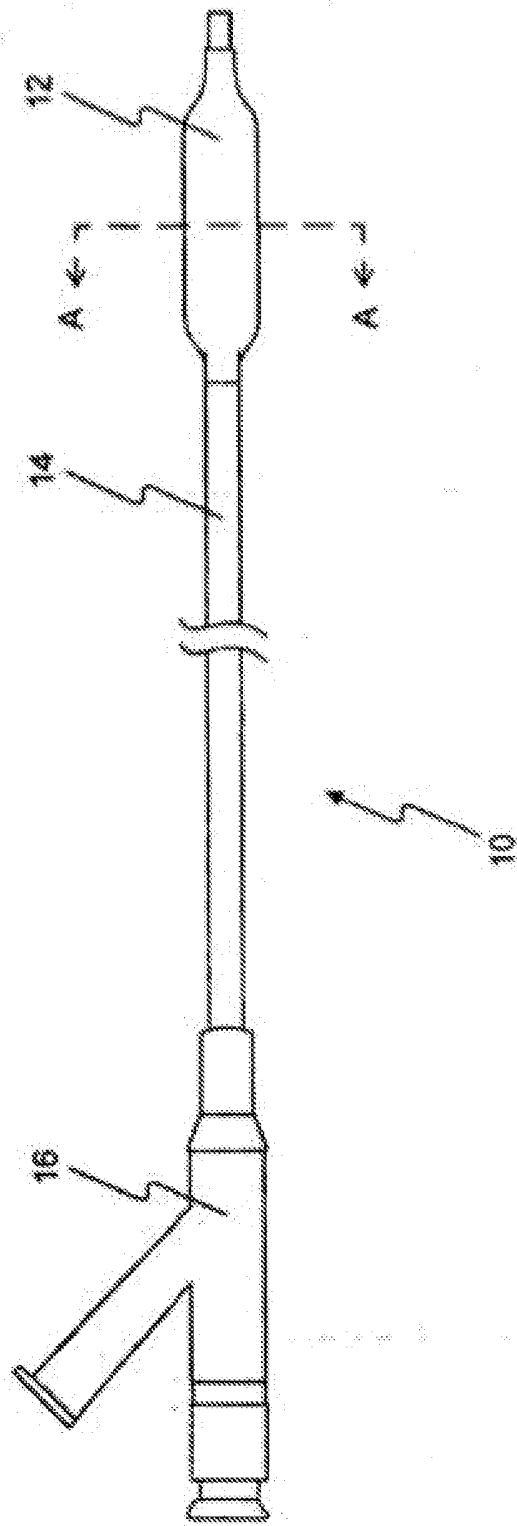


FIG. 1

