



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1015537-6 B1



(22) Data do Depósito: 26/04/2010

(45) Data de Concessão: 08/01/2019

(54) Título: CATETER-BALÕES REVESTIDOS COM GOMA LACA E PACLITAXEL

(51) Int.Cl.: A61L 29/16; A61L 29/08.

(30) Prioridade Unionista: 24/04/2009 EP 09075191.8.

(73) Titular(es): BIOSENSORS EUROPE SA.

(72) Inventor(es): MICHAEL ORLOWSKI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010002824 de 26/04/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/121840 de 28/10/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/10/2011

(57) Resumo: CATETER-BALÕES REVESTIDOS COM GOMA LACA E PACLITAXEL A presente invenção refere-se a um procedimento para revestir cateter-balões com o agente farmacológico paclitaxel e a composição polimérica biológica e biodegradável goma laca e opcionalmente mais componentes. Além disso, a presente invenção refere-se a cateter-balões revestidos com paclitaxel e goma laca obtidos de acordo com os procedimentos de revestimento revelados aqui, bem como ao uso de tais cateter-balões revestidos para a liberação a curto prazo do agente ativo farmacêutico paclitaxel para a profilaxia e o tratamento da restenose, particularmente da restenose causada por angioplastia. Os cateter-balões revestidos se podem usar sós ou em combinação com um stent" revestido ou não revestido montado sobre o cateter-balão antes ou depois do revestimento com goma laca e paclitaxel.

**"CATETER-BALÕES REVESTIDOS COM GOMA LACA E
PACLITAXCEL"**

Descrição

A presente invenção se refere a um método para revestir cateter-balões, preferivelmente cateter-balões texturizados com o agente farmacológico Paclitaxel e a composição polimérica biológica e biodegradável goma laca e opcionalmente outros componentes. Além disso, a presente invenção se refere a cateter-balões revestidos com Paclitaxel e goma laca obtidos por intermédio dos métodos de revestimento revelados aqui bem como ao uso de tais cateter-balões revestidos para a liberação a curto prazo do agente farmacologicamente ativo Paclitaxel para a profilaxia e o tratamento da restenose, especialmente da restenose causada por angioplastia. Os cateter-balões revestidos se podem usar sós ou em combinação com um stent revestido ou não revestido montado sobre o cateter-balão antes ou depois do revestimento com goma laca e Paclitaxel.

Hoje em dia, a implantação de endopróteses de vaso tais como stents tornou-se uma intervenção cirúrgica bem estabelecida para o tratamento de estenoses. Neste contexto, a chamada restenose (estenose recorrente), isto é a reoclusão do vaso é uma complicação que ocorre com frequência. Não se pode achar uma definição exata do termo restenose na literatura. A definição morfológica da restenose usada com mais frequência define a restenose como a redução do diâmetro do vaso para menos de 50% do valor

normal posterior a PTA (angioplastia percutânea transluminal) bem sucedida. Esta definição descreve um valor empiricamente determinado e o seu significado hemodinâmico e a associação com sintomas clínicos carecem de fundo científico. Na prática, a deterioração clínica em um paciente se considera muitas vezes como um sinal para a ocorrência de uma restenose na secção do vaso anteriormente tratada.

A restenose depois de uma implantação de um stent é uma das causas principais para uma hospitalização prolongada. Traumas de vasos induzidos durante uma implantação de stent causam reações inflamatórias que desempenham um papel decisivo no processo curativo durante os primeiros sete dias. No passado recente, mostrou-se também que os stents dotados de um revestimento que elui droga pode causar trombozes tardias, isto é, além de restenose o stent também pode levar a problemas a longo prazo como trombozes tardias.

Surgiram preocupações que a matriz polimérica bioestável ou bioabsorvível do stent na qual a droga está incorporada pode induzir uma inflamação sustentada com uma proliferação neointimal aumentada. Adicionalmente, a concentração da droga no tecido na área do stent não é homogênea: é mais alta na proximidade das ligações do stent, e mais baixa entre as ligações o que causa uma inibição não uniforme da proliferação das células musculares lisas e pode induzir uma reendotelização retardada não homogênea em diferentes segmentos do stent. Sugeriu-se que ambos os mecanismos contribuem significativamente para a trombose tardia e a restenose in-

stent. O problema da trombose tardia causada por stents que eluem drogas como stents que eluem Paclitaxel foi descrito como um problema sério que pode causar a morte do paciente. Em comparação com stents que eluem drogas que liberam a droga ao longo de um certo período de tempo os cateter-balões revestidos de droga precisam liberar a droga imediatamente já que a dilatação de um cateter-balão não pode levar mais de 60 segundos a fim de evitar um dano para o paciente e pode ser repetida duas ou três vezes. Entretanto, mesmo a dilatação repetida a fim de obter três ou quatro ou cinco minutos de tempo total de dilatação é ainda uma liberação a curto prazo da droga em comparação com stents que liberam a droga durante dias, semanas ou meses.

Para evitar tais problemas, um denominado "stenting biológico" pode ser realizado utilizando somente um cateter-balão revestido sem nenhum stent, isto é, os vasos são dilatados em um sítio constrito pela dilatação de um cateter-balão revestido, onde, embora o cateter-balão seja dilatado por um período de tempo curto, uma quantidade suficiente de agente farmacológico é transferida para a parede do vaso para evitar reconstrução ou reoclusão do vaso devido à dilatação do vaso e fornecimento de agentes ativos.

Tais cateter-balões revestidos já são conhecidos do documento WO 2005/08955 A1 e o pedido de patente internacional WO 2004/028582 A1 revela balões de várias dobras que são revestidos, especialmente no interior das dobras, com uma composição de um agente farmacológico e um

meio de contraste. Um método para revestir por pulverização cateter-balões é descrito no documento WO 2004/006976 A1.

Mostrou-se anteriormente (documento DE 102007003184 A1) que há concentrações mensuráveis de Paclitaxel no tecido da artéria coronária depois de um tratamento com um balão revestido com Paclitaxel (Paclitaxel em DMSO) na dilatação de uma artéria coronária porcina. No entanto, a desvantagem dos cateter-balões revestidos dilatáveis da tecnologia anterior é o tempo para inflação relativamente longo (60 s) que se precisa para alcançar uma penetração mensurável de Paclitaxel na parede arterial. O tempo de inflação usualmente recomendado de 60 s pode causar isquemia prolongada e lesão arterial.

Além disso, nós bem como outros grupos de investigação achamos que as concentrações de Paclitaxel medidas até agora na artéria coronária porcina depois de um tratamento com cateter-balões revestidos com Paclitaxel da tecnologia anterior não foram eficazes para exercer um efeito terapêutico sobre a inibição da restenose.

Dr. Cortese do Ospedale Misericordia di Grosseto (Itália) fez uma palestra na European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EuroPCR) em 2009 a respeito do estudo clínico PICCOLETO (www.europcr.com) na qual comparou a eficiência de um stent revestido com Paclitaxel com um cateter-balão revestido com Paclitaxel sem nenhum aditivo. O estudo clínico foi interrompido depois de 2/3 do tempo porque já era evidente que o cateter-balão revestido com Paclitaxel não apresentou qualquer efeito comparado com o stent revestido com Paclitaxel nas suas mãos. Deve-se esclarecer que um

cateter-balão revestido com Paclitaxel puro, isto é, Paclitaxel só sem nenhuma outra substância ou aditivo como reforçador de permeação, substâncias para formar micelas, solubilizantes, agentes de contraste, ureia, ácidos orgânicos, ésteres de ácidos orgânicos, substâncias oligoméricas ou poliméricas ou semelhantes evidentemente não foi eficaz na redução da restenose e por consequência terapeuticamente não foi útil.

Bruno Scheller & Ulrich Speck et al., *Circulation* 2004, 110, 810-814 demonstraram que cateter-balões revestidos com Paclitaxel puro não apresentaram qualquer efeito terapêutico. Obteve-se um efeito terapêutico somente quando o Paclitaxel foi combinado com a solução de agente de contraste ULTRAVIST®. ULTRAVIST® é uma solução com o agente de contraste iopromida. A mesma observação foi feita por Cremers et al., *Clin. Res. Cardiol.*, 2008. 97 - Suppl. 1. Compararam o cateter-balão PACCOATH® revestido com Paclitaxel e ULTRAVIST® com o cateter-balão DIOR® de 1ª geração revestido com Paclitaxel. A perda luminal tardia foi medida em suínos depois de tratamento com o cateter-balão PACCOATH® ou DIOR® de 1ª geração revestido com Paclitaxel somente em comparação com um grupo de controle. O tratamento com o PACCOATH® levou a uma redução significativa da perda luminal tardia, em que o grupo tratado com o cateter-balão DIOR® não apresentou uma redução significativa da perda luminal tardia nas suas mãos.

Devido ao fato de que o agente ativo Paclitaxel demonstrou ser particularmente útil na prevenção da restenose, como pode ser visto especialmente na patente

Europeia nº EP 0 706 376 B1, embora os stents revestidos sejam no entanto desvantajosos com relação às trombozes tardias descritas acima, é um objetivo da presente invenção aplicar o agente ativo Paclitaxel sobre um cateter-balão de tal modo que um revestimento seja criado o qual é facilmente desprendido do balão e pode ser eficazmente transferido para a parede do vaso de modo que um efeito terapêutico pode ser alcançado.

O referido objetivo é resolvido pelo ensinamento técnico das reivindicações independentes. Modalidades vantajosas adicionais da invenção resultam das reivindicações dependentes, da descrição e dos exemplos.

Surpreendentemente, verificou-se que um método de revestimento do tipo a seguir é especialmente adequado para resolver o referido objetivo.

O método para carregar ou revestir cateter-balões dilatáveis compreende as seguintes etapas:

- I) fornecer um cateter-balão não revestido;
- e
- IIA) fornecer uma solução de Paclitaxel e goma laca;
- ou
- IIB) fornecer uma solução de Paclitaxel e fornecer uma solução de goma laca;
- e
- IIIA) revestir a superfície do cateter-balão com a solução de Paclitaxel e goma laca;
- ou
- IIIB) revestir a superfície do cateter-balão com a solução de Paclitaxel e depois com a solução de goma laca ou revestir a superfície do cateter-

balão com a solução de goma laca e depois com a solução de Paclitaxel;

IV) secar a superfície do cateter-balão revestido.

A invenção é, além disso, dirigida a um cateter-balão que compreende um revestimento com Paclitaxel e goma laca. O termo "não revestido" como usado aqui se refere a um cateter-balão com uma superfície lisa ou estruturada ou áspera sem nenhum revestimento com droga, isto é, a superfície do balão não compreende um agente farmacologicamente ativo e especialmente nenhuma droga antiproliferativa, antiangiogênica ou antirrestenótica e nenhum revestimento que contém uma droga antiproliferativa, antiangiogênica ou antirrestenótica.

Surpreendentemente, verificou-se que o revestimento com Paclitaxel - goma laca é terapêuticamente muito útil para manter abertos vasos sanguíneos, para reduzir a perda luminal tardia e para reduzir restenose. Em comparação que o cateter-balão revestido com Paclitaxel puro (DIOR® 1ª geração) que não é eficaz em manter abertos vasos sanguíneos ou em reduzir a perda luminal tardia ou em reduzir restenose de acordo com o estudo do Dr. Cortese foi muito surpreendente que a combinação com Paclitaxel e goma laca leva a um cateter-balão muito útil. Desse modo, a presente invenção fornece um cateter-balão que compreende um cateter-balão revestido com uma combinação de Paclitaxel e goma laca que é terapêuticamente útil mesmo depois de períodos de dilatação curtos de 30 segundos para manter abertos vasos sanguíneos, para reduzir a perda luminal tardia e para reduzir a restenose.

Foi muito surpreendente que ao usar um cateter-balão no qual o cateter-balão é revestido com Paclitaxel e goma laca foram alcançadas concentrações eficazes depois de períodos de dilatação do balão de somente 30 segundos (s), o que causa menos lesão arterial e é melhor tolerado pelos pacientes no âmbito clínico. Depois de 30 seg o limite de saturação longitudinal/horizontal do tecido foi alcançado com outro aumento menor da concentração da droga no tecido somente na direção vertical. O tempo de inflação de 30 s para os cateter-balões revestidos com Paclitaxel e goma laca é tão eficaz quanto o tempo de inflação de 60 s ou 2 x 30 s, o que é normalmente recomendado para balões que eluem drogas. Um tempo de inflação mais longo leva a uma liberação não desejada da droga na circulação sistêmica. Uma exposição curta de Paclitaxel às paredes arteriais resulta em uma penetração da droga nas direções longitudinal e vertical. Em contraste com stents que eluem drogas, a administração da droga é rápida e homogênea ao usar o cateter-balão dilatável, alcançando a máxima concentração da droga no tempo do nível mais alto de lesão local no tecido induzido por procedimento que por sua vez desencadeia a cascata restenótica e trombótica.

O documento WO 2008/046641 revela implantes revestidos e se refere a stents em particular mostrando uma cinética de liberação *in vitro* de stents revestidos com 1,0% de rapamicina sem uma mistura de goma laca e um composto de 1,0% de rapamicina/0,5% de goma laca. A goma laca tem um efeito profundo sobre os stents à base de rapamicina pelo prolongamento da liberação da droga a longo prazo. Stents não revestidos com rapamicina liberaram a droga de uma

forma mais eficaz em contraste com stents revestidos com goma laca e rapamicina que liberaram a droga muito mais lentamente. A goma laca foi considerada como sendo útil para modular a cinética de liberação de um implante à base de composto, isto é, stent a base de composto para atrasar a cinética de liberação (mais de 60 dias) que é necessária para prevenir a restenose in-stent nos 6-9 meses seguintes.

Tal atraso da liberação da droga não é favorável para um cateter-balão onde é o maior objetivo, em contraste com o stent, de liberar o máximo possível da droga revestida em um intervalo de tempo o mais curto possível para reduzir o tempo de inflação a um mínimo absoluto. Desse modo, foi surpreendente e inesperado que o cateter-balão revestido com Paclitaxel e goma laca resultou em um aumento profundo da liberação da droga em comparação com um cateter-balão não revestido com goma laca. O documento WO 2008/046641 sugeriu que a goma laca combinada com uma droga leva a uma formulação estável que libera a droga muito lentamente por um longo período de tempo (meses) e não seria útil para uma liberação rápida de uma droga. Os cateter-balões revestidos com um método de acordo com a invenção resultaram em uma concentração até 20 vezes maior no tecido comparado com tipos de balões do estado da técnica (Posa et al., *Coron Artery Dis*, 2008, 19, 243-7), alcançando uma concentração ótima no tecido para a inibição da proliferação das células musculares lisas já depois de uma dilatação de 30 s. A eficácia de uma exposição curta de Paclitaxel sobre a parede vascular foi demonstrada por uma hiperplasia neointimal significativamente menor no modelo de lesão por extensão excessiva em comparação com um cateter-balão não

revestido (Fig. 4). Se aplicável o tempo de inflação poder ser reduzido ainda mais para controlar a quantidade da droga que é liberada no tecido. Alternativamente, a quantidade de revestimento de droga sobre o cateter-balão pode ser reduzida já que a liberação é muito mais eficaz, até 20 vezes, em comparação com cateter-balões revestidos conhecidos. Em consequência, não foi óbvio para um especialista na técnica que a goma laca iria aumentar a eficácia de um cateter-balão revestido com Paclitaxel e que iria permitir redução adicional do tempo de dilatação. Ao contrário, um especialista na técnica esperaria com base nos resultados revelados para o stent revestido de Paclitaxel e goma laca que a presença de goma laca prolongaria a liberação de Paclitaxel o que levaria a tempos de dilatação mais longos a fim de alcançar concentrações suficientes de Paclitaxel no tecido.

Ao usar o cateter-balão revestido com Paclitaxel e goma laca foi alcançada uma distribuição horizontal/longitudinal (segmentos adjacentes de referência) de Paclitaxel bem como uma penetração vertical da droga no tecido até uma profundidade de 2 mm; isto permite concentrações eficazes da droga mesmo na presença de uma placa espessa de uma artéria coronária aterosclerótica. O uso de um cateter-balão revestido com Paclitaxel e goma laca resultou em uma concentração 20 vezes mais alta no tecido em comparação com tipos de balões revestidos somente com Paclitaxel, alcançando uma concentração ótima no tecido para a inibição da proliferação das células musculares lisas. O estudo da dependência temporal da inflação do balão mostrou uma

concentração máxima de Paclitaxel no tecido depois de
tempos de inflação de 30 s, com um aumento mínimo adicional
na concentração da droga no tecido depois de 45 s, e uma
liberação da droga na circulação depois de um tempo de
inflação de 1 min. O tempo de inflação do balão de 30 s
causa menos lesão arterial e é melhor tolerado pelos
pacientes no âmbito clínico. Um estudo demonstrou também a
eficácia de uma curta exposição de Paclitaxel sobre a
parede vascular como demonstrado por uma hiperplasia
neointimal significativamente menor no modelo de lesão por
extensão excessiva em comparação com um balão convencional.
Os estudos foram conduzidos com cateter-balões revestidos
com Paclitaxel e goma laca em que a proporção de peso era
de 100:1 a 1:100. A liberação de Paclitaxel foi ótima em
proporções de 10:1 a 1:10, no entanto a liberação de
Paclitaxel podia ser medida desde 100:1 a 1:100 na
proporção de Paclitaxel para goma laca.

Em comparação com stents que eluem drogas em que cerca
de 85% da superfície da placa do stent não é coberta por
ligações, um cateter-balão revestido com Paclitaxel e goma
laca permite uma distribuição homogênea de uma substância
antiproliferativa que vai além da área coberta diretamente
pelas ligações do stent. Adicionalmente, esta uniformidade
de administração aumenta a eficácia da droga à parede
vascular. A concentração da droga dentro da parede vascular
é mais alta no momento da lesão quando os processos
inflamatórios e proliferativos são os mais fortes. Ao
comparar balões revestidos com um conjugado de Paclitaxel
fluorescente e um revestimento do stent com um suporte
polimérico poderíamos demonstrar que somente uma quantidade

pequena de Paclitaxel foi distribuída irregularmente sobre a parede vascular depois do uso de um stent que elui drogas; em contraste observamos uma distribuição uniforme de grandes quantidades de Paclitaxel quando o cateter-balão revestido de acordo com a invenção foi usado.

Ao usar o modelo de lesão de extensão excessiva de artérias coronárias o cateter-balão revestido com Paclitaxel e goma laca resultou em uma hiperplasia neointimal menor em comparação com um balão de uso convencional, mesmo sem implantação de um stent complementar. A escala de lesão foi relativamente baixa, com uma endotelização completa em ambos os grupos, apesar de uma proporção balão-artéria de 1,3:1, indicando um processo rápido de cicatrização depois da extensão excessiva do balão. Além disso, as escalas para a fibrina e a inflamação foram também relativamente baixas, e nenhuma reação a corpo estranho ou reação granulomatosa foi encontrada. Estas descobertas ressaltam a vantagem do uso exclusivo de um cateter-balão revestido com Paclitaxel e goma laca especialmente ao comparar as consequências histopatológicas de implantações de stents coronários.

Em uma modalidade o cateter-balão revestido com Paclitaxel e goma laca é ainda caracterizado pelo fato de que depois da inflação do balão por 30 s preferivelmente > 26% de Paclitaxel é liberado da superfície do balão, mais preferivelmente > 30%, mais preferivelmente > 40% ainda mais preferivelmente > 50%, ainda mais preferivelmente > 60% e mais preferivelmente > 70%. Em consequência, o tempo de dilatação para uma única dilatação de ≤ 30 segundos é

preferido. Além disso, um tempo de dilatação total de ≤ 60 segundo é preferido, o que significa que a dilatação única de ≤ 30 segundos é repetida uma vez.

Em outra modalidade o cateter-balão revestido com Paclitaxel e goma laca é ainda caracterizado pelo fato de que depois de um tempo de inflação por 30 s pode ser alcançada uma concentração de Paclitaxel no tecido de preferivelmente $> 10 \mu\text{M/L}$, mais preferivelmente $> 30 \mu\text{M/L}$, ainda mais preferivelmente $> 50 \mu\text{M/L}$, ainda mais preferivelmente $> 80 \mu\text{M/L}$, ainda mais preferivelmente $> 100 \mu\text{M/L}$, ainda mais preferivelmente $120 \mu\text{M/L}$, mais preferivelmente $> 140 \mu\text{M/L}$ no segmento dilatado 45 min pós-dilatação.

Em outra modalidade preferida o cateter-balão revestido com Paclitaxel e goma laca é ainda caracterizado pelo fato de que depois de um tempo de inflação de 15 s pode ser alcançada uma concentração de Paclitaxel no tecido de preferivelmente $> 1 \mu\text{M/L}$, mais preferivelmente $> 3 \mu\text{M/L}$, ainda mais preferivelmente $> 5 \mu\text{M/L}$, ainda mais preferivelmente $> 8 \mu\text{M/L}$, ainda mais preferivelmente $> 10 \mu\text{M/L}$, ainda mais preferivelmente $15 \mu\text{M/L}$, o mais preferivelmente $> 20 \mu\text{M/L}$ no segmento dilatado 45 min pós-dilatação.

Em outra modalidade o cateter-balão é revestido com Paclitaxel e goma laca, em que a proporção de peso de Paclitaxel para goma laca é de 100 : 1 a 1 : 100, preferivelmente 95 : 1 a 1:95, mais preferivelmente 90:1 a 1:90, mais preferivelmente 85:1 a 1:85, mais preferivelmente 80:1 a 1:80, mais preferivelmente 75:1 a 1:75, mais preferivelmente 70:1 a 1:70, mais

preferivelmente 65:1 a 1:65, mais preferivelmente 60:1 a 1:60, mais preferivelmente 55:1 a 1:55, mais preferivelmente 50:1 a 1:50, mais preferivelmente 45:1 a 1:45, mais preferivelmente 40:1 a 1:40, mais preferivelmente 35:1 a 1:35, mais preferivelmente 30:1 a 1:30, mais preferivelmente 25:1 a 1:25, mais preferivelmente 20:1 a 1:20, mais preferivelmente 15:1 a 1:15, ainda mais preferivelmente 10:1 a 1:10, e mais preferivelmente 5:1 a 1:5.

A concentração de Paclitaxel em paredes arteriais recentemente congeladas e superfície do balão foi medida por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Depois de degelo, os tecidos foram pesados à temperatura ambiente e, dependendo do peso volumes diferentes de etanol foram adicionados às amostras (suficiente etanol para cobrir o tecido completamente). As amostras foram tratadas então com ultrassom por 40 min, e alíquotas de 200 µL foram então centrifugadas e armazenadas para medições subsequentes. Uma linha de calibração foi gerada na faixa entre 50 e 5000 ng/mL. Para a medição da concentração restante de Paclitaxel sobre a superfície do balão o cateter-balão foi imerso em etanol (>96%) por 5 minutos. A solução obtida foi vortexada por mais 5 minutos e depois centrifugada. O sobrenadante foi usado para medição por meio de HPLC. As amostras para a linha de calibração foram preparadas por diluição de uma solução stock com uma concentração de 1000 µg/mL. Alíquotas de todas as amostras (amostras do tecido ou do balão ou da linha de calibração) foram transferidas para frascos auto-amostragem e o mesmo volume de 0,1% de ácido fórmico foi adicionado. A taxa de fluxo do sistema

HPLC foi de 0,2 mL/min através de uma coluna de ODS Hypersil (ThermoElectron Corporation), tamanho de partícula 5 μ , tamanho de poro 120 Å. A fase móvel isocrática consistiu em 70% de metanol e 30% de ácido fórmico a 0,1%. O Paclitaxel foi detectado por espectrometria de massa no modo de monitoramento de reações múltiplas com uma transição de Paclitaxel de 854 Para 105 AMU. A concentração de Paclitaxel no tecido foi expressa em μ M/L, cuja medida é independente do peso da amostra.

Qualquer cateter-balão dilatável comercialmente disponível pode ser utilizado como cateter-balão. Preferivelmente, os denominados balões de várias dobras são utilizados, conforme descrito, por exemplo, no pedido de patente internacional WO 94/23787 A1 de David H. Rammler, Labintelligence, EUA; ou o pedido de patente internacional WO 03/059430 A1 da Scimed Life Sciences, Inc., EUA; ou o pedido de patente internacional WO 2004/028582 A1 do Prof. Dr. Ulrich Speck ou a Patente Europeia N° EP 0519063 B1 de Medtronic Inc., EUA.

Tais balões são dotados de dobras ou asas que formam cavidades essencialmente fechadas quando o balão está em seu estado comprimido, porém flexionando para fora durante a dilatação e sendo capazes de liberar substâncias contidas nas dobras ou respectivamente de pressionar as substâncias contra a parede do vaso.

Tais balões são vantajosos uma vez que as substâncias encerradas nas dobras ou respectivamente Paclitaxel encerrado nas dobras são protegidas de serem desprendidas demasiadamente cedo durante a inserção do cateter.

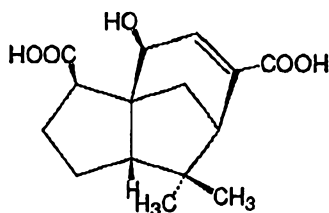
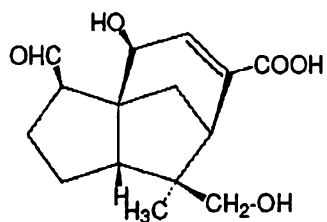
Para proteger o agente ativo Paclitaxel de desprendimento prematuro do cateter-balão, Paclitaxel também pode ser incorporado ou embutido em uma substância veículo, preferivelmente um veículo polimérico. Um veículo polimérico biodegradável mais preferido é a goma laca. Independentemente da origem da goma laca todos os tipos de goma laca obtidos de vários lugares ou de diferentes insetos foram capazes de alcançar os resultados inventivos de modo que se pode usar todo tipo ou sorte de goma laca na presente invenção. Desse modo, não há limitações em relação à goma laca.

A goma laca é uma resina natural produzida da secreção glandular de um número de espécies de insetos que produzem laca. Insetos laca pertencem à ordem dos Hemiptera, superfamília Coccoidea tal como Metatychardia, Laccifer, Tachordiella e outros, no entanto, membros de duas famílias - Lacciferidae e Tachardinidae - são mais importantes na secreção de laca. Uma que se cultiva comercialmente é a *Kerria lacca*, que se conhece também por sinônimos como *Laccifer lacca* Ker, *Tachardia lacca* e *Carteria lacca*. *Kerria lacca* é um inseto escamoso indiano que infesta ramos de inúmeras árvores das Índias Orientais como *Butea frondosa* Rosch, *Acacia arabica* Willd e *Ficus religiosa* Linn. A goma laca é a única resina comercialmente utilizada de origem animal e é bastante diferente de todas as outras resinas naturais. Mais recentemente, uma vez que é notável em toda parte uma nova consciência sobre o ambiente e a toxicidade de matérias primas químicas, a goma laca ou resina modificada de goma laca ganham importância devido às suas características interessantes e únicas. Ramos partidos são

vendidos como barra laca e depois de moer e lavar com água para eliminar a madeira e pigmentos vermelhos (corante lac) se obtêm sementes de laca. A purificação das sementes de laca rende o produto mais homogêneo conhecido como goma laca. O seu uso na Europa começou ao fim do século 16 sobretudo como verniz (melhor conhecido como "polimento francês") para objetos de madeira, instrumentos musicais e douração, como protetor para discos vinílicos e pinturas murais, como material isolante para os primeiros rádios e outras ferramentas eléctricas e como adesivo na restauração de cerâmicas.

A matéria prima da goma laca consiste em 70-80% de resina, 4-8% de corante, 6-7% de ceras de alto brilho, 3% de água, até 9% de impurezas vegetais e animais e substâncias aromáticas. A resina de goma laca é uma mistura complicada de ácidos alifáticos (60%) e sesquiterpenóides (32%) e os seus ésteres. Os ácidos sesquiterpenóides são ácido jalárico e laccijalárico (estrutura I e II) e os ácidos alifáticos são o ácido aleurítico (III) e butólico.

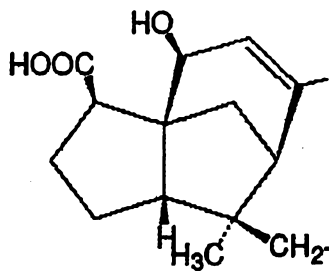
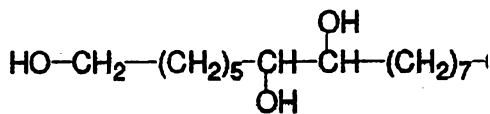
Uma opção para a descrição química da molécula de resina é um modelo de estrutura em que em cada caso 4 moléculas de ácido jalárico ou laccijalárico e ácido aleurítico estão conectadas por uma ligação de éster, alternadamente.



ácido galárico (I)

ácido laccigalárico (II)

A sua composição química é quase constante, embora a quantidade de alguns componentes varia dependendo da natureza das árvores hospedeiras nas quais os insetos crescem. Por disproportionação tipo Cannizzaro sob hidrólise alcalina serão sintetizados destes ácidos o ácido shelólico (IV) e compostos derivados. A goma laca purificada consiste em dois componentes principais. Estes componentes são o ácido 9,10,16-tri-hidroxipalmítico (ácido aleurítico) CAS [53-387-9] e ácido de shelólico (IV).



ácido aleurítico (III)

ácido de shelólico (IV)

Uma modificação com outras resinas naturais ou sintéticas ou co-polimerização com vários monómeros é

possível para vincular goma laca, resinas modificadas de goma laca e copolímeros de goma laca com ureia, melamina, formaldeído, isocianidos, outros processos químicos como polimerização, hidroxilação, extricação etc. são possíveis.

Os graus comerciais da goma loca são os seguintes:

- Goma laca de semente
- Goma laca produzida a mão
- Goma laca produzida a máquina
- Goma laca desparafinada
- Goma laca desparafinada branqueada
- Ácido aleurítico

As características principais da goma laca são:

- A goma laca é uma resina natural dura
- A goma laca tem boa resistência contra solvente
- A goma laca é baseada em hidrocarbonetos
- A goma laca não é tóxica
- A goma laca é termoplástico
- A goma laca é fisiologicamente inofensivo
- A goma laca está aprovada para diversas aplicações

na indústria alimentícia

- A goma laca não é resistente a UV
- A goma laca é solúvel em álcoois inferiores
- A goma laca tem propriedades dielétricas excelentes, resistência dielétrica muito alta, baixa constante dielétrica, uma boa resistência às correntes de fuga etc.

- A goma laca tem um ponto de fusão baixo (65-85°C)

- A goma laca é solúvel em água em soluções água alcalina

- Os revestimentos não trocam as suas características elétricas sob radiação UV

- A goma laca tem excelentes propriedades de formação de filmes

- A goma laca tem baixa condutividade térmica e um baixo coeficiente de expansão, forma filmes e superfícies lisas de alto brilho.

- O revestimento com goma laca tem uma aderência excelente a muitos revestimentos e pode ser polido.

- A goma laca pode ser reticulada para modificar outras resinas naturais/sintéticas

Exemplos para uso industrial:

- Revestimento de pílulas e comprimidos
- Revestimento de frutas
- Produtos cosméticos
- Revestimento de superfície com polimento francês, seladora
- Molduras ópticas

Os cateter-balões de acordo com a invenção foram revestidos com diferentes graus comerciais de goma laca bem como com lotes variados que eram diferentes nos insetos laca, e nos tipos de árvore hospedeiras bem como no tempo de colheita. Não se podia observar diferenças na liberação de Paclitaxel nos vários cateter-balões revestidos com Paclitaxel e goma laca.

A fim de aplicar o referido veículo de goma laca ou outro veículo adicional sobre a superfície do cateter-balão a substância de veículo pode ser adicionada à solução de Paclitaxel ou pode ser aplicada como uma segunda solução sem ou mesmo outra vez com Paclitaxel. Tais soluções que contêm Paclitaxel e/ou goma laca e opcionalmente outras substâncias veículo são então aplicadas sobre a superfície

do cateter-balão usando métodos de revestimento convencionais, em particular métodos de salpico, pulverização ou imersão. Veículos convenientes adicionais são tais substâncias que se usam também como material de balão, em particular substâncias poliméricas e polimerizáveis como listadas mais baixo.

Também em tais casos em que o revestimento, isto é, o Paclitaxel, não é protegido pelas dobras de um balão de muitas dobras ou em que o Paclitaxel não é incorporado em um excesso maior de goma laca uma quantidade suficiente do agente ativo puro Paclitaxel pode ser aplicada sobre o cateter-balão de modo que inclui mesmo uma quantidade calculada de

O Paclitaxel está incorporado na goma laca, preferivelmente na faixa de cerca de 30% da quantidade total separada prematuramente durante a inserção do cateter-balão, de modo que ainda haja uma quantidade terapeuticamente ativa suficientemente alta de Paclitaxel presente no balão uma vez que o mesmo tenha alcançado a sua posição alvo.

Desse modo, é preferido proteger o agente ativo Paclitaxel de uma separação prematura por incorporação na goma laca sobre a superfície do cateter-balão e opcionalmente por baixo das dobras do balão.

Geralmente, uma quantidade de 0,1 μg a 30 μg de Paclitaxel por mm^2 da superfície do cateter-balão a ser revestida pode ser aplicada sobre a superfície do cateter-balão, enquanto uma quantidade de 0,5 μg a 6 μg de Paclitaxel por mm^2 do cateter-balão é suficiente para alcançar o efeito desejado sobre a profilaxia de restenose.

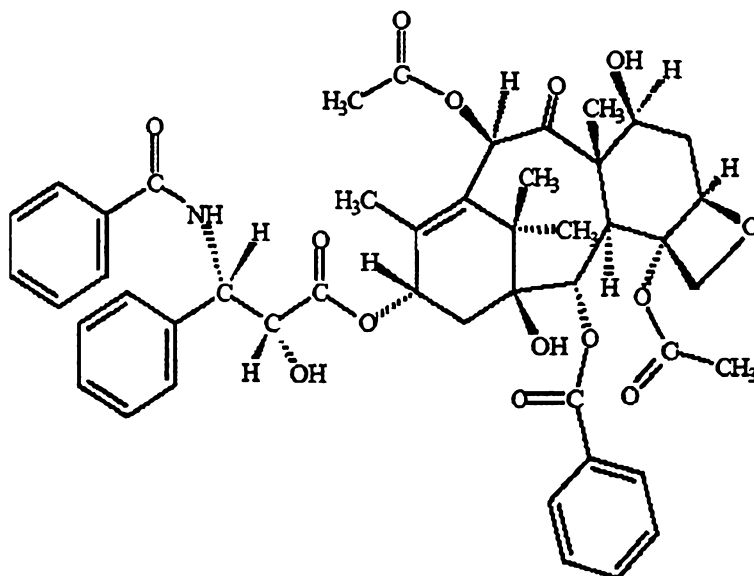
Preferivelmente, a quantidade total por mm^2 da superfície do balão é entre $1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ e $5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, mais preferivelmente entre $1,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ e $4,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, ainda mais preferivelmente entre $2,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ e $4,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, e mais preferivelmente entre $2,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, e $3,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$.

É também preferida uma quantidade total de 10 a 1000 μg de Paclitaxel por cateter-balão e mais preferivelmente 20 μ a 400 μg por balão de cateter.

O Paclitaxel está comercialmente disponível a partir de vários fornecedores. O Paclitaxel é conhecido sob o nome de marca registrada de Taxol® e também é designado com vários nomes sinônimos como:

BMS 181339-01, BMS-181339, BMS-181339-01, Capxol, DRG-0190, DTS-301, Ebetaxel, Genaxol, Genexol, Genexol-PM, HSDB 6839, Intaxel, Kbio2_002509, Kbio2_005077, Kbio2_007645, Kbio3_002987, KbioGR_002509, KbioSS_002517, LipoPac, MBT 0206, MPI-5018, Nanotaxel, NC160_000601, Nova-12005, NSC 125973, NSC-125973, NSC125973, Onxol, Pacligel, Paxceed, Paxene, Paxoral, Plaxicel, QW 8184, SDP-013, TA1, Tax-11-en-9-on, TaxAlbin, Taxol A, Xorane ou Yewtaxan.

Sua estrutura química é como a seguir:



A nomenclatura IUPAC é como a seguir: [2aR-[2a,4,4a,6,9(R*,S*),11,12,12a,12b]]-(benzoilamino)-hidroxi benzeno ácido propiônico 6,12b-bis(-acetiloxi)-12-(benzoiloxi)-2a-3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b-dodecaidro-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-9-il éster).

O Paclitaxel é altamente solúvel em sulfóxido de dimetila (DMSO) e metanol bem como em etanol anidro, porém é comparativamente pouco solúvel em água. O Paclitaxel é especialmente estável a um pH entre 3 e 5 e pode ser armazenado por longos períodos, ao passo que é comparativamente instável em pH alcalino.

Sulfóxido de dimetila (DMSO), acetona, etanol e metanol são utilizados como solvente para Paclitaxel. Materiais utilizados para o cateter-balão são materiais tais como os listados mais abaixo, onde os seguintes polímeros são particularmente preferidos: poliamidas, copolímeros de bloco de poliamida, poliéster e poliéster,

poliuretanos, poliésteres e poliolefinas.

O processo de revestimento inventivo se pode realizar em duas formas alternativas. É fornecido um cateter-balão e preferivelmente um cateter-balão não revestido ou um cateter-balão sem um agente ativo que pode ser liberado na sua superfície. Então se prepara uma solução de Paclitaxel junto com goma laca em um solvente adequado como acetona, acetato de etilo, etanol, metanol, DMSO, THF, clorofórmio, cloreto de metileno ou similares e se aplica usando métodos de revestimento convencionais como revestimento por pulverização, por imersão etc. a fim de obter depois da etapa de secar um revestimento sólido de Paclitaxel - goma laca sobre a superfície do cateter-balão (etapas I + IIA + IIIA + IV).

Um modo alternativo é preparar uma solução de Paclitaxel e uma segunda solução de goma laca e aplicar as duas soluções simultaneamente ou seguidamente a fim de obter depois da etapa de secar um revestimento sólido de Paclitaxel-goma laca sobre a superfície do cateter-balão (etapas I + IIB + IIIB + IV).

As etapas de revestimento IIIA) e IV) ou IIIB) e IV), respectivamente, podem ser repetidas várias vezes nos métodos inventivos de revestimento. Usualmente o processo de revestimento é repetido uma ou duas ou três vezes, mas a repetição não é obrigatória. Mesmo um só processo de revestimento pode ser suficiente para a aplicação da quantidade requerida de Paclitaxel e goma laca sobre o cateter-balão.

A etapa de secar IV) pode ser realizada à temperatura ambiente ou a temperaturas elevadas até 50°C e à pressão

atmosférica ou sob pressão reduzida a vácuo alto. Se as etapas de revestimento III [IIIA) ou IIIB)] forem repetidas, as etapas de secar são conduzidas à temperatura ambiente e à pressão atmosférica enquanto preferivelmente depois da última etapa de revestimento do ciclo a etapa de secar é mais intensa, isto é, mais longa ou com vácuo ou com temperaturas elevadas.

O cateter-balão é dilatável ou expansível e é mais preferivelmente um cateter-balão para angioplastia que pode ser usado sem stent montado ou com um stent montado. Como stent pode-se usar todos os tipos de stent como stents auto-expansíveis, stents não auto-expansíveis, stents metálicos, stents poliméricos, stents biodegradáveis, stents bifurcados, stents não revestidos (nus), stents revestidos com um polímero, stents revestidos com uma droga para ser liberada, stents revestidos com agente ativo puro etc.

Além disso, o stent pode ser montado sobre o cateter-balão antes do processo de revestimento inventivo ser levado a cabo de modo que o cateter-balão e o stent são revestidos juntos com um revestimento de goma laca-Paclitaxel. Se o cateter-balão for revestido primeiro e o stent for montado sobre o balão depois, pode-se usar o stent revestido de Paclitaxel ou o stent revestido de Paclitaxel-goma laca com a mesma concentração de Paclitaxel e/ou goma laca na superfície.

Entretanto, é preferido usar o cateter-balão revestido da presente invenção sem stent.

O cateter-balão fornecido é usualmente um cateter-balão de várias dobras que é revestido também embaixo ou no

interior das dobras. Além disso, é possível revestir seletivamente ou encher as dobras. O revestimento embaixo ou no interior das dobras tem a vantagem que durante a inserção do cateter-balão o revestimento e assim o Paclitaxel é protegido contra ser lavado pela corrente sanguínea.

Além disso, o cateter-balão pode ser revestido no seu estado expandido (inflado) ou desinflado.

Os solventes preferidos para goma laca e Paclitaxel são solventes voláteis que podem ser facilmente removidos como acetona, acetato de etila, etanol, metanol, DMSO (sulfóxido de dimetila), THF (tetra-hidrofurano), clorofórmio, cloreto de metileno.

A carga total da superfície com Paclitaxel e goma laca do cateter-balão é entre 1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ e 12 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Preferivelmente a quantidade de Paclitaxel e goma laca presente na superfície do balão revestido é entre 2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ e 10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ da superfície do balão, mais preferivelmente entre 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ e 9 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, ainda mais preferivelmente entre 4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ e 8 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, ainda mais preferivelmente entre 5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ e 7 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, e mais preferivelmente entre 5,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ e 6,5 de Paclitaxel e goma laca por mm^2 da superfície do balão ($\mu\text{g}/\text{mm}^2$).

O método inventivo de revestimento pode ainda compreender opcionalmente a etapa V):

V) Esterilização dos cateter-balões revestidos com Paclitaxel e goma laca.

A esterilização é realizada mais preferivelmente com oxido de etileno.

Além disso, o método inventivo de revestimento pode ainda compreender opcionalmente a etapa IB):

IB) Proteger as partes do cateter-balão que não devem ser revestidas com uma folha protetora removível.

Já que o cateter-balão é somente uma parte do cateter-balão as superfícies do cateter-balão que não devem ser revestidas com o compósito Paclitaxel-goma laca podem ser protegidas com uma folha protetora removível tal como um saco de plástico ou uma folha de plástico e somente o cateter-balão é deixado livre de modo que somente a parte livre será revestida. Depois de terminar o processo de revestimento a folha protetora é removida.

O método inventivo de revestir balões pode ainda compreender opcionalmente a etapa VI):

VI) Proteger o cateter-balão revestido com uma cobertura de proteção removível.

A cobertura de proteção removível é útil para proteger o cateter-balão e especialmente o revestimento sobre o cateter-balão.

Como descrito em seguido em detalhe a superfície do cateter-balão é texturizada, lisa, áspera, rígida, fornecida com cavidades ou fornecida com canais abertos para o exterior do balão.

A solução de revestimento que contém Paclitaxel pode conter opcionalmente pelo menos mais uma outra substância veículo. A referida pelo menos mais uma substância veículo é selecionada do grupo que consiste em:

Parylene C, Parylene D, Parylene N, Parylene F,
polivalerolactonas, poli- ϵ -decalactona, ácido
polilactônico, ácido poliglicólico, polilactídeos,

poliglicolídeos, copolímeros dos polilactídeos e
 poliglicolídeos, poli- ϵ -caprolactona, ácido poli-
 hidroxibutírico, poli-hidroxi butiratos, poli-hidroxi
 valeratos, poli-hidroxi butirato-co-valerato, poli(1,4-
 dioxano-2,3-diona), poli(1,3-dioxano-2-ona), poli-para-
 dioxanona, polianidridos, anidrido de ácido polimaleico,
 poli-hidroxi metacrilatos, fibrina, policianoacrilato,
 dimetil acrilatos de policaprolactona, ácido poli- β -
 maleico, butil acrilatos de policaprolactona, polímeros de
 multiblocos de oligocaprolactonadióis e
 oligodioxanonadióis, polímeros de multiblocos de éster de
 poliéter de PEG e poli(tereftalato de butileno),
 polipivotolactonas, carbonatos de trimetila de ácido
 poliglicólico, glicolídeos de policaprolactona, poli(γ -etil
 glutamato) poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-
 carbonato), poli(bisfenol A-iminocarbonato),
 poliortoésteres, carbonato de trimetila de ácido
 poliglicólico, carbonatos de politrimetila,
 poliiminocarbonatos, poli(N-vinil)-pirrolidona, álcoois de
 polivinila, amidas de poliéster, poliésteres glicolisados,
 polifosfoésteres, polifosfazenos, poli[(p-carboxifenoxi)
 propano], ácido poli-hidroxi pentanóico, polianidridos,
 óxido de polietileno óxido de propileno, poliuretanos
 macios, poliuretanos tendo resíduos de aminoácidos na
 estrutura, ésteres de poliéter, óxido de polietileno,
 oxalatos de polialceno, poliortoésteres bem como seus
 copolímeros, lipídeos, carrageninas, fibrinogênio, amido,
 colágeno, polímeros baseados em proteína, poliamino ácidos,
 poliamino ácidos sintéticos, zeína, poli-hidroxi
 alcanato, ácido péctico, ácido actínico, sulfato de

carboxi metila, albumina, ácido hialurônico, quitosana e derivados dos mesmos, sulfatos de heparano e derivados dos mesmos, heparinas, sulfato de condroitina, dextrano, β -ciclodextrinas, copolímeros com PEG e polipropileno glicol, goma arábica, guar, gelatina, colágeno N-hidroxi succinimida, fosfolipídeos, ácido poliacrílico, poliacrilatos, metacrilato de polimetila, metacrilato de polibutila, poliacrilamida, poliacrilonitrilas, poliamidas, poliéteramidas, polietileno amina, poliimidas, policarbonatos, policarbouretanos, polivinil cetonas, halogenetos de polivinila, halogenetos de polivinilideno, éteres de polivinila, poliisobutilenos, aromáticos de polivinila, ésteres de polivinila, polivinil pirrolidonas, polioximetileno, óxido de politetrametileno, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, uretanos de poliéter, uretanos de poliéter de silicone, poliuretanos de silicone, uretanos de policarbonato de silicone, elastômeros de poliolefina, gomas de EPDM, fluorossilicones, carboxi metil quitosanas, poliariléterétercetonas, poliéterétercetonas, tereftalato de polietileno, polivaleratos, carboxi metil celulose, celulose, raíom, triacetatos de raíom, nitratos de celulose, acetatos de celulose, hidroxí etil celulose, butiratos de celulose, butiratos de acetato de celulose, copolímeros de acetato de etil vinila, polissulfonas, resinas de epóxi, resinas ABS, silicones, polissiloxanos, polidimetil siloxanos, halogênios e copolímeros de polivinila, éteres de celulose, triacetatos de celulose, quitosanas e copolímeros e/ou misturas dos polímeros acima mencionados.

No caso que se deseja uma superfície texturizada sobre o cateter-balão a superfície do cateter-balão pode ser texturizada mecanicamente, quimicamente, eletronicamente e/ou por meio de radiação para permitir uma aderência melhorada de Paclitaxel e para assistir à precipitação ou cristalização do Paclitaxel.

Ao texturizar a superfície do cateter-balão a superfície do cateter-balão é modificada na faixa de nanômetros a micrômetros, isto é, é fornecida uma forma de estrutura de superfície micro-áspera. A texturização de superfície é aplicada preferivelmente a toda a área a ser revestida do cateter-balão e pode resultar em estruturas organizadas ou aleatórias.

Os cateter-balões podem ser compostos dos seguintes materiais:

Parylene C, Parylene D, Parylene N, Parylene F, polivalerolactonas, poli- ϵ -decalactona, ácido polilactônico, ácido poliglicólico, polilactídeos, poliglicolídeos, copolímeros dos polilactídeos e poliglicolídeos, poli- ϵ -caprolactona, ácido poli-hidroxibutírico, poli-hidroxi butiratos, poli-hidroxi valeratos, poli-hidroxi butirato-co-valerato, poli(1,4-dioxano-2,3-diona), poli(1,3-dioxano-2-ona), poli-para-dioxanona, polianidridos, anidrido de ácido polimaléico, poli-hidroxi metacrilatos, fibrina, policianoacrilato, dimetil acrilatos de policaprolactona, ácido poli- β -maleico, butil acrilatos de policaprolactona, polímeros de multiblocos de oligocaprolactonadióis e oligodioxanonadióis, polímeros de multiblocos de éster de

poliéter de PEG e poli(tereftalato de butileno),
 polipivotolactonas, carbonatos de trimetila de ácido
 poliglicólico, glicolídeos de policaprolactona, poli(γ -etil
 glutamato) poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-
 carbonato), poli(bisfenol A-iminocarbonato),
 poliortoésteres, carbonato de trimetila de ácido
 poliglicólico, carbonatos de politrimetila,
 poliiminocarbonatos, poli(N-vinil)-pirrolidona, álcoois de
 polivinila, amidas de poliéster, poliésteres glicolisados,
 polifosfoésteres, polifosfazenos, poli[(p-carboxifenoxi)
 propano], ácido poli-hidroxi pentanóico, polianidridos,
 óxido de polietileno óxido de propileno, poliuretanos
 macios, poliuretanos tendo resíduos de aminoácidos na
 estrutura, ésteres de poliéter, óxido de polietileno,
 oxalatos de polialceno, poliortoésteres bem como seus
 copolímeros, lipídeos, carrageninas, fibrinogênio, amido,
 colágeno, polímeros baseados em proteína, poliamino ácidos,
 poliamino ácidos sintéticos, zeína, poli-hidroxi
 alcanato, ácido péptico, ácido actínico, sulfato de
 carboxi metila, albumina, ácido hialurônico, quitosana e
 derivados dos mesmos, sulfatos de heparano e derivados dos
 mesmos, heparinas, sulfato de condroitina, dextrano, β -
 ciclodextrinas, copolímeros com PEG e polipropileno glicol,
 goma arábica, guar, gelatina, colágeno N-hidroxi
 succinimida, fosfolipídeos, ácido poliacrílico,
 poliacrilatos, metacrilato de polimetila, metacrilato de
 polibutila, poliacrilamida, poliacrilonitrilas, poliamidas,
 poliéteramidas, polietileno amina, poliimidas,
 policarbonatos, policarbouretanos, polivinil cetona,
 halogenetos de polivinila, halogenetos de polivinilideno,

éteres de polivinila, poliisobutilenos, aromáticos de polivinila, ésteres de polivinila, polivinil pirrolidonas, polioximetileno, óxido de politetrametileno, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, uretanos de poliéter, uretanos de poliéter de silicone, poliuretanos de silicone, uretanos de policarbonato de silicone, elastômeros de poliolefina, gomas de EPDM, fluorossilicones, carboxi metil quitosanas, poliariléterétercetonas, poliéterétercetonas, tereftalato de polietileno, polivaleratos, carboxi metil celulose, celulose, raíom, triacetatos de raíom, nitratos de celulose, acetatos de celulose, hidróxi etil celulose, butiratos de celulose, butiratos de acetato de celulose, copolímeros de acetato de etil vinila, polissulfonas, resinas de epóxi, resinas ABS, silicones, polissiloxanos, polidimetil siloxanos, halogênios e copolímeros de polivinila, éteres de celulose, triacetatos de celulose, quitosanas e copolímeros e/ou misturas dos polímeros acima mencionados.

Poliâmidas, co-polímeros de bloco de poliamida-poliéter-poliéster, poliuretanos, poliéster e poliolefinas são preferidos.

É importante evitar todo dano aos cateter-balões, enquanto a superfície do balão é texturizada e assegurar que sua capacidade de expandir não seja desvantajosamente afetada. Desse modo, os métodos para micro texturizar a superfície do balão não devem levar à formação de furos, microporos ou fissuras no material do balão. De modo ideal, somente a superfície externa do balão, isto é, até uma profundidade máxima de 1 μm , é texturizada.

O cateter-balão dilatável pode ser texturizado mecanicamente fazendo uso de um dispositivo semelhante à lima, uma lima ou um método de jato que emprega partículas sólidas, tal como um procedimento de jato de areia.

Em um procedimento químico-mecânico é utilizada uma suspensão ou uma dispersão de partículas sólidas em um solvente em particular em água. Tais métodos são também mencionados como métodos de polimento químico. Ao esfregar tais composições sobre a superfície do material de balão o material torna-se áspero sem a criação de fissuras ou furos profundos.

Em um método de texturizar puramente químico, são utilizados ácidos, bases, produtos químicos de corrosão e/ou produtos químicos de oxidação que corroem a superfície do material de balão. Tais produtos químicos, no entanto, devem ser utilizados com cuidado, visto que o material de balão poderia ser danificado se o período de exposição for demasiadamente longo ou demasiadamente intenso.

Quando um procedimento elétrico ou eletrônico é utilizado para texturizar a superfície do balão de cateter dilatável, a ação de texturizar é executada por intermédio de condutores que são aquecidos por fluxo de corrente. Por exemplo, uma agulha fina, morna, quente ou incandescente pode ser utilizada para fundir a superfície do material do balão, por meio da qual, certos padrões podem ser criados na superfície, especialmente quando a agulha é movida ao longo da superfície do balão de cateter.

Um método elegante para gerar texturas organizadas, especialmente na forma de microdepressões ou microcanais, pode consistir no uso de lasers ou basicamente de radiação

fortemente focalizada. Os referidos meios de radiação são muito precisos e podem ser especialmente utilizados para a geração de texturas definidas como grades, espirais ou linhas.

A superfície texturizada ou micromodificada para nanomodificada do cateter-balão bem como cateter-balões não texturizados pode ser umedecida antes da aplicação do revestimento utilizando todos os métodos comuns a fim de aumentar a aderência do revestimento sobre a superfície do balão.

Pode ser usado qualquer tipo de processo comum de revestimento para aplicar a solução de Paclitaxel-goma laca ou a solução de Paclitaxel e a solução de goma laca sobre a superfície do balão como revestimento por pulverização, por escovação, por imersão, deposição em fase vapor, por pipetagem e similares.

O teor de Paclitaxel na solução que contém Paclitaxel é entre 1 µg a 1 mg de Paclitaxel por mL de solução, preferivelmente entre 10 µg a 500 µg de Paclitaxel por 1 mL de solução, mais preferivelmente entre 30 µg a 300 µg de Paclitaxel por 1 mL de solução, e mais preferivelmente entre 50 µg a 100 µg de Paclitaxel por 1 mL de solução. Por exemplo, a solução de Paclitaxel em etanol, acetona, acetato de etilo ou DMSO pode ser aplicada sobre a superfície do balão por salpico, imersão, deposição de plasma, por escovação ou pulverização. Enquanto a superfície total do cateter-balão é usualmente revestida ao usar o método de imersão ou deposição de plasma, salpico, escovação ou pulverização pode ser usada quando somente uma porção da superfície do balão é para ser revestida.

De acordo com a invenção, o cateter-balão não tem de ser totalmente revestido. O revestimento parcial do cateter-balão ou o carregamento de certos elementos de textura sobre a superfície do balão do cateter pode ser suficiente. Um balão de cateter especial que inclui microagulhas ou microporos ou microcâmaras é revelado no pedido de patente internacional N° WO 02/043796 A2 publicado para a Scimed Life Systems, Inc., EUA, onde áreas infláveis e texturizadas estão presentes na superfície do balão. Na referida modalidade, a carga ou enchimento de certas porções da superfície do balão seria suficiente para obter o sucesso terapêutico desejado, onde também é possível, evidentemente, que a superfície inteira seja revestida.

Um exemplo onde é desejável revestir o cateter-balão só parcialmente é a valvuloplastia. Valvuloplastia de balão é um procedimento no qual uma válvula cardíaca restringida é estirada aberta usando um procedimento que não requer cirurgia de coração aberto. Em certas pessoas as válvulas são demasiado estreitas. A valvuloplastia de balão é realizada para melhorar a função das válvulas e do fluxo sanguíneo ampliando a abertura das válvulas. Isto é um tratamento para estenose aórtica, mitral e pulmonária. Na valvuloplastia de balão um cateter-balão fino é inserido através da pele na zona da virilha dentro de um vaso sanguíneo, e então empurrado para cima até a abertura da válvula cardíaca restringida. O balão é inflado para abrir a válvula e assim aliviar a obstrução da válvula. A prevenção de restenose também é uma preocupação, no

entanto, cateter-balões que são revestidos em toda a superfície não são adequados já que somente uma parte pequena no centro do cateter-balão está em contato com a válvula enquanto o restante do cateter-balão está no ventrículo e no átrio do coração. Depois de inflar o balão as paredes do ventrículo e do átrio do coração entram em contato também com o cateter-balão completamente revestido de droga, o que não é desejável e pode levar a efeitos laterais graves. O cateter-balão de acordo com a invenção é somente revestido na zona que entra em contato direto com a válvula e na qual se deseja a inibição da restenose. Assim, uma modalidade preferida da presente invenção é um cateter-balão revestido com goma laca e Paclitaxel somente à volta da parte do cateter-balão que entra em contato com a válvula cardíaca. Outra modalidade preferida da presente invenção se refere a um cateter-balão que é completamente revestido com goma laca mas que é revestido com Paclitaxel somente à volta da parte do cateter-balão que entra em contato com a válvula cardíaca.

Além disso, outra possibilidade consiste em revestir parcialmente o cateter-balão, isto é, certas seções do balão de cateter e, sucessivamente, áreas adicionais até que se obtenha um balão de cateter totalmente revestido, se desejado.

Verificou-se que o umedecimento completo ou parcial da superfície do cateter-balão que deve ser revestido tem um efeito vantajoso em que a aderência do revestimento Paclitaxel-goma laca à superfície do balão é aumentada se forem usados certos solventes ou concentrações para a solução que contém Paclitaxel e/ou goma laca.

Já que é difícil caracterizar o revestimento com Paclitaxel-goma laca a presente invenção se refere também a cateter-balões revestidos com Paclitaxel-goma laca obtidos de acordo com o método inventivo de revestimento revelado aqui, bem como a um cateter-balão e cateter de dilatação que compreende esse cateter-balão revestido com Paclitaxel-goma laca.

Além disso, outro agente ativo pode ser adicionado à solução de Paclitaxel. O referido agente ativo adicional pode ser selecionado do seguinte grupo que consiste em:

abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarrubicina, ademetionina, adriamicina, aescina, afromosona, acagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anakinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos, antitrombóticos, apocimarina, argatroban, aristolactam-All, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginase, aspirina, atorvastatina, auranofin, azatioprina, azitromicina, bacatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, combrestatina, ácidos Boswellic e seus derivados, bruceanol A, B e C, briofilina A, busulfan, antitrombina, bivalirudina, caderinas, camptotecina, capecitabina, ácido o-carbamóil fenoxi acético, carboplatina, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inibidores de CETP, clorambucil, fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatina, cladribina, claritromicina, colquicina, concanamicina, coumadina, peptídeo natriurético do tipo C (CNP), cudraisoflavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina,

dapsona, daunorrubicina, diclofenac, 1,11-dimetoxi cantin-6-ona, docetaxel, doxorrubicina, daunamicina, epirubicina, epotilona A e B, eritromicina, estramustina, etoposide, everolimus, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fludarabina-5'-di-hidrogenofosfato, fluorouracil, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, ghalakinoside, ginkgol, ácido ginkgólico, glicosídeo 1a, 4-hidroxioxíciclo fosfamida, idarrubicina, ifosfamida, josamicina, lapacol, lomustine, lovastatina, melfalan, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatina, irinotecano, topotecano, hidroxí carbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargase, exemestano, letrozol, formestano, micofenolato mofetil, β -lapacona, podofilotoxina, 2-etil hidrazida do ácido podofílico, molgramostim (rHuGM-CSF), peginterferon α -2b, lenograstim (r-HuG-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citocina), inibidores de citocinina, inibidor de COX-2, angiopeptina, anticorpos monoclonais inibindo proliferação de células de músculo, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1-hidroxí-11-metoxicantín-6-ona, escopoletina, doadores de NO, tetranitrato de pentaeritritila e sidnoiminas, derivados de S-nitroso, tamoxifen, estaurosporina, β -estradiol, α -estradiol, estriol, estrona, etinil estradiol, medroxi progesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, camebacaurina e outros terpenóides utilizados em terapia de câncer, verapamil, inibidores de tirosina cinase (tirfostinas), paclitaxel e derivados do mesmo, 6- α -hidroxí-paclitaxel, taxoteres, mofebutazona,

lonazolac, lidocaína, cetoprofen, ácido mefenâmico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxí cloroquina, aurotiomalato de sódio, oxaceprol, β -sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemid, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, bacitracina, antagonistas de receptores de vitronectina, azelastina, estimulador de guanidil ciclase, inibidor em tecido de proteinase de metal -1 e -2, ácidos nucleicos livres, ácidos nucleicos incorporados em transmissores de vírus, fragmentos de DNA e RNA, inibidor do ativador de plasminogênio 1, inibidor do ativador de plasminogênio 2, oligonucleotídeos anti-sentido, inibidores de VEGF, IGF-1, agentes ativos do grupo de antibióticos, cefadroxil, cefazolin, cefaclor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina, penicilinas, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina, hirudina, PPACK, protamina, prourocinase, estreptocinase, warfarina, urocinase, vasodilatadores, dipiramidol, trapidil, nitroprussiatos, antagonistas de PDGF, triazolopirimidina, seramina, inibidores de ACE, captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inibidores de tioprotease, prostaciclina, vapiprost, interferon α , β e γ , antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, inibidores de apoptose, reguladores de apoptose, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenóis do chá, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, leflunomide, etanercept, sulfassalazina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol,

esteróides naturais e sinteticamente obtidos como
 briofilina A, inotodiol, maquiroside A, ghalakinoside,
 mansonina, estreblosida, hidrocortisona, betametasona,
 dexametasona, substâncias não esteroidais (NSAIDs),
 fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxen, fenil
 butazona, agentes antivirais, aciclovir, ganciclovir
 zidovudina, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina,
 cetoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes
 antiprotozoários, cloroquina, mefloquina, quinina,
 terpenóides naturais, hipocaesculina, barringtogenol-C21-
 angelato, 14-desidroagrostistaquina, agroskerina,
 agrostistaquina, 17-hidroxi agrostistaquina, ovatodiolids,
 ácido 4,7-oxicicloanisomérico bacarinóides B1, B2, B3, e
 B7, tubeimoside, bruceantinoside C, yadanziosides N e P,
 isodesoxi elefantopina, tomenfantopina A e B, coronarina A,
 B, C e D, ácido ursólico, ácido hiptático A, iso-
 iridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A e
 B, longicaurina B, esculponeatina C, camebaunina,
 leucamenina A e B, 13,18-desidro-6-a-senecioiloxi
 caparrina, taxamairina A e B, regenilol, triptolide,
 cimarina, hidroxi anopterina, protoanemonina, cloreto de
 cheliburina, sinococulina A e B, di-hidronitidina, cloreto
 de nitidina, 12- β -hidroxi pregnadien-3,20-diona,
 helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina,
 inotodiol, podofilotoxina, justicidina A e B, larreatina,
 maloterina, malotocromanol, isobutiril malotocromanol,
 marcantina A, maitansina, licoridicina, margetina,
 pancratistatina, liriodenina, oxoushinsunina, periplocoside
 A, desoxipsorospermina, psicorrubina, rícino A,
 sanguinarina, ácido de trigo manwu, metil sorbifolina,

cromonas de spathelia, estizofilina, di-hidrousambaraensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, liriodenina, dafnoretina, lariciresinol, metoxil ariciresinol, siringaresinol, sirolimus (rapamicina), somatostatina, tacrolimus, roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, teniposide, vinorelbina, trofosfamida, treosulfan, temozolomida, tiotepa, tretinoína, espiamicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A e B, zeorina.

Além disso, a presente invenção se refere a cateter-balões dilatáveis e expandíveis e em particular a balões de várias dobras para catéteres revestidos de acordo com um método inventivo.

Os cateter-balões são revestidos com Paclitaxel essencialmente puro. Desse modo, os cateter-balões contêm uma camada que consiste em agente ativo na forma de Paclitaxel incorporado ao biopolímero de goma laca, em que na referida camada só estão presentes traços dos solventes, enquanto opcionalmente outro agente ativo e/ou outra substância veículo pode estar presente numa mesma quantidade ou quantidade diferente do Paclitaxil ou goma laca.

Devido ao método de revestimento inventivo, o compósito Paclitaxel-goma laca seco na superfície do balão de cateter tem uma consistência especial, que é difícil de caracterizar, porém parece ser essencial para a transferência para a parede da célula e incorporação, especialmente nas células de músculo liso.

No caso de balões de várias dobras, uma parte do revestimento contendo Paclitaxel-goma laca é fornecida embaixo das dobras quando o balão está em seu estado comprimido, isto é desinflado. A referida quantidade é suficiente para obter o sucesso terapêutico desejado mesmo se a superfície do balão não coberta restante não for revestida com o agente ativo Paclitaxel.

Desse modo, a presente invenção também se refere a catéteres que compreendem um cateter-balão revestido de acordo com a presente invenção com Paclitaxel e goma laca e opcionalmente outro agente ativo e/ou opcionalmente outra substância veículo ou substância de matriz.

Tais catéteres são preferivelmente utilizados para tratar segmentos de vasos constringidos, particularmente de vasos sanguíneos e para o tratamento e profilaxia de estenose, restenose, arteriosclerose, aterosclerose e constrição de vaso fibrótico.

Além disso, os cateter-balões que são revestidos de acordo com a invenção são adequados para o tratamento e/ou profilaxia de restenose in-stent, isto é, uma constrição de vaso que ocorre novamente em um stent já implantado em tais casos onde a colocação de um stent adicional em um stent já implantado seria muito problemático ou mesmo impraticável a partir do ponto de vista médico. Tais reestenoses in-stent podem ser tratadas de forma eficaz sem um stent adicional ter de ser implantado por meio da aplicação de agente ativo com o auxílio de um cateter revestido de acordo com a presente invenção ou respectivamente um cateter-balão de um cateter de dilatação cujo balão é revestido de acordo com a presente invenção.

Além disso, os cateter-balões revestidos de acordo com a invenção são particularmente apropriados para o tratamento de vasos pequenos, preferivelmente tais vasos que têm um diâmetro inferior a 2,25 mm.

Os cateter-balões revestidos de acordo com a invenção são preferivelmente utilizados na área cardiovascular, porém os cateter-balões revestidos de acordo com a invenção são também apropriados para o tratamento de constrições de vaso dos tratos biliares, esôfago, tratos urinários, pâncreas, tratos renais, tratos pulmonares, traqueia, intestino delgado e intestino grosso.

Os exemplos a seguir ilustram modalidades em potencial da invenção sem limitar o escopo da invenção aos referidos exemplos precisos.

Exemplos

Exemplo 1a

É fornecido um cateter de dilatação comercialmente disponível com balão expansível composto de uma poliamida.

A superfície do cateter-balão de cateter é tornada áspera na faixa de nanômetros a micrômetros por meio de jato de areia.

Paclitaxel (comercialmente disponível da Sigma, Fermentek, BC Biotech ou Arianna International) é dissolvido em acetona junto com goma laca em uma concentração de 50 µg de Paclitaxel e 100 µg de goma laca por mL de acetona.

A solução de Paclitaxel e goma laca em acetona é pulverizada sobre o cateter-balão e é repetida três vezes mais depois de secar a superfície do balão revestido. O

processo de secagem é realizado à temperatura ambiente e pressão atmosférica.

Depois da etapa final de revestimento o cateter-balão é seco a pressão reduzida e esterilizado com óxido de etileno. Então a superfície revestida do balão é protegida com uma cobertura de proteção e embalada para expedição ou armazenagem.

Exemplo 1b

É fornecido um cateter de dilatação comercialmente disponível com balão expansível composto de uma poliamida.

Paclitaxel (comercialmente disponível da Sigma, Fermentek, BC Biotech ou Arianna International) é dissolvido em etanol junto com goma laca em uma concentração de 50 µg de Paclitaxel e 100 µg de goma laca por mL de etanol.

A solução de Paclitaxel e goma laca em etanol é aplicada sobre o cateter-balão com uma micropipeta.

Depois da etapa de revestimento o cateter-balão é seco a pressão reduzida e esterilizado com óxido de etileno. Então a superfície revestida do balão é protegida com uma cobertura de proteção e embalada para expedição ou armazenagem.

Exemplo 1c

É fornecido um cateter de dilatação comercialmente disponível com balão expansível composto de uma poliamida.

Paclitaxel (comercialmente disponível da Sigma, Fermentek, BC Biotech ou Arianna International) é dissolvido em etanol junto com goma laca em uma concentração de 50 µg de Paclitaxel e 100 µg de goma laca por mL de etanol.

A solução de Paclitaxel e goma laca em etanol é aplicada sobre o cateter-balão imergindo o cateter-balão na solução (revestimento por imersão).

Depois da etapa de revestimento o cateter-balão é seco a pressão reduzida e esterilizado com Óxido de etileno. Então a superfície revestida do balão é protegida com uma cobertura de proteção e embalada para expedição ou armazenagem.

Exemplo 2

É fornecido um balão de dobras múltiplas como descrito, por exemplo, nos documentos WO 2004/028582 A1, WO 94/23787 A1 ou WO 03/059430 A1. O balão de dobras múltiplas é fornecido com um total de 5 dobras encerrando uma cavidade quando o balão está no estado comprimido e flexionando para fora quando está no estado expandido de modo que o balão em seu estado expandido tem um formato essencialmente similar a um tubo.

O balão de dobras múltiplas é expandido e, então, sua superfície é tornada áspera por meio de um processo denominado "polimento químico", em uma suspensão de partículas finas, preferivelmente na faixa de micrômetros, é utilizada no referido processo e a suspensão é esfregada sobre a superfície do balão de cateter expandido de tal modo que seja criada uma superfície áspera.

Uma solução de 80 mg de Paclitaxel em 1,0 mL de acetato de etila e uma solução de 100 mg de goma laca em THF são fornecidas.

O cateter-balão expandido, tornado áspero é imerso na solução de Paclitaxel em acetato de etila e seco à

temperatura ambiente e pressão atmosférica depois de cada imersão.

Então a solução de goma laca em THF é colocada em uma pipeta e aplicada sobre o revestimento seco de Paclitaxel sobre a superfície do balão.

O carregamento total de Paclitaxel sobre a superfície do balão é entre 1 µg a 5 µg de Paclitaxel por mm² da superfície do balão.

Depois de esterilização, o balão é fornecido com uma folha protetora destinada a proteger o agente ativo sobre o cateter-balão dilatável revestido durante o transporte e a armazenagem cuja folha é removida antes da inserção do cateter pelo cardiologista.

Exemplo 3

É fornecido um cateter de dilatação comercialmente disponível com balão expansível feito de um polímero. O cateter-balão consiste em um copolímero de bloco de poliamida, poliéter e poliéster ou de poliuretano, um poliéster ou uma poliolefina. A superfície do balão é lisa e não texturizada e sem canais ou cavidades.

Uma solução de 70 µg de Paclitaxel e de 50 µg de goma laca em 1,0 mL de etanol com um teor de água de aproximadamente 3 por cento em volume é preparada e aplicada sobre a área horizontal da superfície do cateter-balão por escovação ou salpico.

Subsequentemente, o cateter-balão é seco completamente e esterilizado com óxido de etileno. Depois de esterilização o balão é fornecido com uma folha protetora destinada a proteger o agente ativo sobre o cateter-balão dilatável revestido durante o transporte e a armazenagem,

cuja folha é removida antes da inserção do cateter pelo cardiologista.

Exemplo 4

Um cateter-balão revestido é fabricado com um revestimento de Paclitaxel de 3 μg Paclitaxel/ mm^2 da superfície do balão.

A tecnologia descrita embaixo é usada para revestir um balão de cateter PTCA para aplicação em estenose coronária. O revestimento consiste em um composto degradável de goma laca-Paclitaxel que elui uma droga com uma carga de superfície que é normalmente no total de 4 a 8 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ enquanto a porção de massa nominal do componente de Paclitaxel é preferivelmente 1 a 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Esta camada de revestimento é aplicada com a intenção de liberar uma porção efetiva de Paclitaxel à parede local da artéria na estenose dilatada. Na liberação a prazo curto de Paclitaxel durante a dilatação do balão o efeito adequado do inibidor de mitose se combinará com a liberação rápida do veículo biológico biodegradável de goma laca.

Descrição do processo

1 Conduta geral:

O processo completo de garantia de qualidade, revestimento e embalagem é feito sob condições similares à sala limpa usando um gabinete de segurança citostático e uma caixa de fluxo laminar.

2 Diluição de revestimento:

A diluição de revestimento é uma mistura de Paclitaxel e goma laca em uma proporção 1:1 em uma porção necessária de álcool etílico. Todas as matérias primas são submetidas

a uma inspeção de entrada e estão definidas como sendo especificação de matéria.

3 Processo de revestimento:

Antes do processo de revestimento a quantidade de revestimento deve ser calculada. A quantidade de revestimento é o produto da superfície do balão e a carga específica de 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Depois de desembalar o cateter o tubo protetor deve ser removido. Em um gabinete de segurança citostática o cateter deve ser inserido no tubo de trabalho e ajustado. Depois da remoção da cobertura de proteção o cateter deve ser inserido no dispositivo de revestimento. Então o cateter é fixado por um acionador pneumático e é feita uma inspeção visual por uma câmara microscópica. Depois a quantidade requerida de diluição de revestimento é aplicada por uma pipeta ao suporte de distribuição. O suporte de distribuição trabalha sob influência de um ventilador morno até a diluição ser distribuída sobre a superfície do balão. Depois da evaporação de álcool etílico o revestimento é fixado com alta aderência à superfície. O pós-processamento é feito por uma etapa de secar com ar morno e o controle visual da superfície por uma câmara microscópica.

O processo de revestimento é agora completo e o cateter deve ser removido da fixação, o balão será protegido por uma cobertura de proteção e inserido ao tubo de proteção. A armazenagem dos produtos revestidos antes de desembalar é feita em uma caixa de fluxo laminar.

O processo de revestimento com Paclitaxel-goma laca é exclusivamente executado com equipamento calibrado e qualificado e matérias primas certificadas.

A carga total de Paclitaxel e goma laca por mm² de superfície de balão é de 5 µg/mm², enquanto o teor de Paclitaxel por mm² da superfície da balão é de 1 µg/mm².

4 Processo de embalagem

Os catéteres PTCA revestidos são embalados sob uma caixa de fluxo laminar em bolsas estéreis que são adequadas para esterilização com óxido de etileno. Um indicador de óxido de etileno é adicionado a cada bolsa. Depois as bolsas são devidamente rotuladas de acordo com a encomenda. Todas as etapas seguintes de embalagem são separadas da área de produção. O processo de esterilização com Eto (esterilização com óxido de etileno) é suportado por uma validação de esterilização.

5 Controles de Qualidade

Ambas as matérias primas para revestimento são submetidas a uma inspeção de entrada e serão encomendadas e aceitadas com certificado. Produtos de entrada serão controlados severamente em respeito à cor, defeitos de superfície e arranhões por inspeção óptica. Antes e depois do revestimento com Paclitaxel-goma laca há um controle visual de qualidade meticoloso por uma câmara microscópica. Para determinar a massa do revestimento com goma laca-Paclitaxel por balão um peso diferencial é instalado para uma amostra fictícia. Isto seria feito para cada novo tipo de tamanho de balão e/ou solução precursora de revestimento. A carga de goma laca-Paclitaxel por superfície é substanciada por um processo de validação.

Exemplo 5: Testes biológicos

MÉTODOS:

1. Localização do balão de dilatação:

Os locais do balão de dilatação estão apresentados na tabela 1.

2. Modelo De Balão De Dilatação Coronário Porcino:

Sete suínos domésticos (peso 18-30 kgs) foram sedados com 12 mg/kg de cloridrato de cetamina, 1 mg/kg xilazina e 0,04 mg/kg de atropina depois de jejum de um dia para o outro. Um dose de carga de clopidogrel (300 mg via oral) e aspirina (250 mg via oral) foram administradas 24 h antes do procedimento. Depois de uma intubação intratraqueal foram realizadas arteriotomias das artérias femorais direita em condições estéreis e uma folha de introdução 6F foi inserida.

Depois da administração de 200 IU/kg de heparina sódica uma angiografia seletiva das artérias coronárias esquerdas e direitas foi realizada e um fio de guia foi introduzido na parte distal da artéria coronária descendente anterior esquerda (LAD), artéria circunflexa esquerda (LCx) e coronária direita (RCA). Um cateter-balão revestido de Paclitaxel-goma laca (3,0 mm em diâmetro, 20 mm de largura) (Eurocor, Bonn, Alemanha) foi inserido na LAD e LCx depois da origem da primeira ramificação diagonal maior ou na RCA proximal.

O balão revestido de Paclitaxel-goma laca foi inflado por 30 s com 709,27 - 810,59 kPa (7-8 atm), seguido de uma deflação do balão, depois foi realizada inflação repetida por 30 s com 709,27 - 810,59 kPa (7-8 atm). Uma angiografia coronária confirmou a oclusão com contato completo do balão com a parede vascular em cada dilatação. Adicionalmente, em 2 artérias LCx e 1 LAD com uma obtusa marginal relativamente grande ou ramificação diagonal (diâmetro

vascular pelo menos 2 mm na angiografia quantitativa), foi realizada uma intervenção de bifurcação: em primeiro lugar, o ramo principal (MB) foi dilatado com o balão inventivo revestido de Paclitaxel-goma laca 2 x 30 s 709,27 - 810,59 kPa (7-8 atm), depois o ramo lateral (SB) com o balão inventivo revestido de Paclitaxel-goma laca (2 x 30 s, 607,94 - 810,59 kPa (6-8 atm)) seguido de uma dilatação de balão tipo beijo com os mesmos balões inventivos revestidos de Paclitaxel-goma laca.

Tabela 1: Localização do balão de dilatação revestido com Paclitaxel-goma laca

	LAD		LCX		RCA	RCA
ID (tempo de sobre- vivência)	MB	SB	MB	SB	Proximal	Distal
Balão PS-1 (12h)	balão PS- 3,0/20 mm		balão PS- 3,0/20 mm	balão PS- 2,5/20 mm	balão PS- 3,0/20 mm	
Balão PS-2 (12h)	balão PS- 3,0/20 mm	balão PS- 2,5/20 mm	balão PS- 3,0/20 mm	balão PS- 2,5/20 mm	balão PS- 3,0/20 mm	balão PS- 3,0/20 mm
Balão PS-3 (<1 h)	balão PS- 3,0/20 mm (LAD med) balão PS- 3,0/20 mm (LAD prox)		balão PS- 3,0/20 mm	balão PS- 2,5/20 mm		
Balão PS-4	balão PS-	balão PS-	balão PS-	balão PS-	balão PS-	balão PS-

(<1h)	3,0/20 mm	2,5/20 mm	3,0/20 mm	2,5/20 mm	3,0/20 mm	3,0/20 mm
ESTUDO DE EFICÁCIA						
Balão PS-5 (2 semanas)	balão PS- 3,0/20 mm (LAD prox) Allegro 2,5/20 mm (LAD dist)		balão PS- 3,0/20 mm (LCx prox) Allegro 2,5/20 mm (LCx dist)			
Balão PS-6 (2 semanas)	balão PS- 3,0/20 mm (LAD prox) Allegro 2,5/20 mm (LAD dist)		balão PS- 3,0/20 mm (LCx prox) Allegro 2,5/20 mm (LCx dist)			
Balão PS-7 (2 semanas)	balão PS- 3,0/20 mm (prox LAD) Expleo 3,0/20 mm (dist LAD)		balão PS- 3,0/20 mm (LCx prox) Allegro 2,5/20 mm (LCx dist)			

O termo balão PS se refere ao cateter-balão inventivo revestido com Paclitaxel-goma laca.

LAD: artéria coronária descendente anterior esquerda

LCx: artéria coronária circunflexa esquerda

RCA: artéria coronária direita

Os últimos 3 suínos (balão PS 5-7) foram submetidos a uma dilatação com balão PS das artérias LAD proximal e LCx (2 x 30 s) e parte distal das LAD e LCx foram dilatadas com

balões não revestidos. A arteriotomia femoral foi reparada e se permitiu que os suínos se recuperassem.

Realizou-se uma eutanásia com cloreto de potássio saturado aproximativamente 5 min depois de última dilatação de balão (balão PS 3 e 4) e 12 h depois (balão PS 1 e 2). Três suínos (balão PS 5, 6 e 7) têm um tempo de acompanhamento de 2 semanas (estudo de eficácia). O coração foi extirpado e os segmentos das artérias coronárias dilatadas LAD, LCx e RCA (orientação segundo os marcos anatômicos, como ramos laterais etc.) foram preparados da superfície epicardiaca. As artérias dilatadas do balão PS 1-4 foram cortadas com os segmentos de referência proximal e distal (pelo menos 10 mm da ponta do balão) e congeladas em nitrogênio líquido para determinação das concentrações de Paclitaxel no tecido.

Os suínos do balão PS 5-7 foram submetidos a uma angiografia de controle 2 semanas depois da dilatação do balão das artérias coronárias esquerdas e depois foi realizada uma eutanásia. As artérias coronárias foram preparadas e armazenadas em formalina para uma análise histomorfométrica e imuno-histoquímica.

As experiências foram conduzidas no Institute of Diagnostics and Oncoradiology, University of Kaposvar, Hungria. "*Principle of laboratory animal care*" (publicação NIH N° 86-23, revista em 1985) e foram seguidas as leis húngaras específicas.

3. Medição dos níveis de Paclitaxel no tecido

A concentração de Paclitaxel no plasma, LAD, LCx e RCA foi medida por HPLC (Anakat Institut für Biotechnologie GmbH, Berlim, Alemanha). Em resumo, depois de degelar os

tecidos à temperatura ambiente os mesmos foram pesados e dependendo do peso volumes diferentes de etanol foram adicionados às amostras (etanol suficiente para cobrir o tecido completamente). As amostras foram tratadas com ultrassom por 40 minutos. 200 µL das amostras foram centrifugados.

A linha de calibração foi fornecida na faixa entre 50 ng/mL até 5000 ng/mL. As amostras para a linha de calibração foram preparadas por diluição de uma solução stock com uma concentração de 1000 µg/mL. Uma alíquota de todas as amostras (amostras do tecido e da linha de calibração) foram transferidas em frascos de auto-amostragem e o mesmo volume de 0,1% de ácido fórmico foi adicionado. A taxa de fluxo do sistema HPLC foi de 0,2 mL/min e da coluna foi de 0,2 mL/min e a coluna era ODS Hypersil de ThermoElectron Corporation, tamanho de partículas 5 µ, tamanho de poro 120 Å. A fase móvel isocrática consistiu em 70% de metanol e 30% de ácido fórmico a 0,1%. O Paclitaxel foi detectado por espectrometria de massa operando no modo MRM (MRM = multiple reaction monitoring) com uma transição de Paclitaxel de 854 para 105 AMU.

4. Sinais físicos/Sintomas

O ECG e a pressão sanguínea foram registrados durante as dilatações do balão e na angiografia coronária de acompanhamento.

5. Angiografia coronária quantitativa no estudo de eficácia:

Mediu-se a pré e a pós-dilatação do balão e no acompanhamento de 2 semanas os parâmetros quantitativos

foram medidos por meio de um algoritmo de detecção do limite arteriográfico coronário quantitativo assistido por computador (ACOMPC, Siemens, Alemanha). Para minimizar as variações nas dimensões dependentes do ciclo cardíaco foram escolhidos marcos diastólicos finais para a avaliação da pré ou pós-dilatação e acompanhamento do lúmen mínimo (MLD) e diâmetros de referência (RD) e porcentagens de diâmetro de estenose (%DS) dos segmentos dilatados.

6. Histopatologia e histomorfometria das artérias dilatadas:

Observadores experimentados analisaram todos as lâminas das artérias coronárias, sem conhecimento dos grupos. Os segmentos dilatados arteriais com os segmentos de referência distal e proximal foram explantados. Três secções de cada segmento arterial foram coradas com hematoxilina-eosina e elastina Verhoeff-van Gieson para determinar a localização e a extensão da lesão.

A análise quantitativa incluiu:

Área luminal (área do lúmen vascular, mm^2),

Área neointimal (área do tecido neointimal, mm^2),

Área IEL (lâmina interna elástica) (área no interior da IEL, mm^2),

Área média (área da artéria média, mm^2),

Área EEL (lâmina externa elástica) (área no interior da EEL, mm^2),

Área adventícia (área adventícia do vaso, mm^2),

Espessura neointimal máxima (em cada sítio de ligação do stent, mm),

Porcentagem da área de estenose (área neointimal / área IEL, expresso como porcentagem, %AS)

Para cada segmento arterial os seguintes parâmetros histopatológicos foram descritos: grau inflamatório (adventícia, média, neointimal, total, grau para cada um: 0-3), depósitos de fibrinóide/fibrina (grau 0-3), hemorragia (grau 0-3), necrose (grau 0-3).

RESULTADOS:

Não foram observadas quaisquer alterações no ECG, pressão sanguínea e sintomas clínicos durante o acompanhamento. Não foi registrada doença concomitante ou febre.

7. Implantações de balão

balão PS - 1:

1. balão: LAD med

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm), tempo para a inflação do balão: 30 s e 31 s; tempo para a deflação: 15 s e 13 s.

espasmo pós-dilatação do balão, 1 mL de nitroglicerina intracoronária

angio final: OK

2. balão: LCX MB (bifurcação)

balão PS 3,0 mm diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm), tempo para a inflação do balão: 30 s e 27 s; tempo para a deflação: 15 s e 10 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

3. balão: LCX SB

balão PS 2,5 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 607,94 kPa (6 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 10 s e 10 s.

dilatação do balão tipo beijo final com os mesmos
balões: 30 s + 30 s

espasmo pós-dilatação do balão, 1 mL de nitroglicerina
intracoronária

angio final: OK

4. balão: RCA prox.

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 1013,24 kPa (10 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 5 s e 5 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

balão PS - 2:

1. balão: LAD med (bifurcação)

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm),
tempo para a inflação do balão: 32 s e 30 s; tempo para a
deflação: 10 s e 10 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

2. balão: LAD ramo diagonal

balão PS 2,5 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm),
tempo para a inflação do balão: 22 s e 22 s; tempo para a
deflação: 5 s e 5 s.

dilatação do balão tipo beijo final com os mesmos
balões: 30 s + 30 s

espasmo pós-dilatação do balão, 1 mL de nitroglicerina intracoronária

angio final: OK

3. balão: LCX MB (bifurcação)

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm) e 607,94 kPa (6 atm), tempo para a inflação do balão: 25 s e 30 s; tempo para a deflação: 10 s e 10 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

4. balão: LCX marginal

balão PS 2,5 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm), tempo para a inflação do balão: 30 s (2 x); tempo para a deflação: 7 s e 10 s.

dilatação do balão tipo beijo final com os mesmos balões: 30 s + 30 s

espasmo pós-dilatação do balão, 1 mL de nitroglicerina intracoronária

angio final: OK

5. balão: RCA proximal

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 1013,24 kPa (10 atm), tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a deflação: 5 s e 7 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

6. balão: RCA distal

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 1013,24 kPa (10 atm),
tempo para a inflação do balão: 39 s e 30 s; tempo para a
deflação: 5 s + 5 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

balão PS - 3:

1. balão: LAD central

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm),
911,92 kPa (9 atm) tempo para a inflação do balão: 30 s e
30 s; tempo para a deflação: 10 s e 10 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

2. balão: LAD proximal

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm),
1013,24 kPa (10 atm) tempo para a inflação do balão: 30 s e
30 s; tempo para a deflação: 2 s (2 x).

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

3. balão: LCX MB (bifurcação)

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 607,94 kPa (6 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 5 s (2 x).

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

4. balão: LCX SB

balão PS 2,5 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 607,94 kPa (6 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s (2 x); tempo para a
deflação: 7 s e 10 s.

dilatação do balão tipo beijo final com os mesmos
balões: 30 s + 30 s

espasmo pós-dilatação do balão, 1 mL de nitroglicerina
intracoronária

angio final: OK

balão PS - 4:

1. balão: LCX MB (bifurcação)

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 10 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

2. balão: LCX SB

balão PS 2,5 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 607,94 kPa (6 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s (2 x); tempo para a
deflação: 5 s (2 x).

dilatação do balão tipo beijo final com os mesmos
balões: 30 s + 30 s

espasmo pós-dilatação do balão, 1 mL de nitroglicerina
intracoronária

angio final: OK

3. balão: LAD MB (bifurcação)

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 607,94 kPa (6 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 33 s; tempo para a
deflação: 5 s e 5 s.

dilatação do balão tipo beijo final com os mesmos
balões: 30 s + 30 s

nenhuma complicação durante a dilatação do balão
angio final: OK

4. balão: LAD SB diagonal

balão PS 2,5 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 1013,24 kPa (10 atm),
607,94 kPa (6 atm), tempo para a inflação do balão: 30 s (2
x); tempo para a deflação: 5 s (2 x).

dilatação do balão tipo beijo final com os mesmos
balões: 30 s + 30 s

espasmo pós-dilatação do balão, 1 mL de nitroglicerina
intracoronária

angio final: OK

5. balão: RCA distal

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 911,92 kPa (9 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 5 s + 7 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

6. balão: RCA proximal

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm),
tempo para a inflação do balão: 29 s e 30 s; tempo para a
deflação: 5 s + 5 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

balão PS - 5:

1. balão: LCX proximal

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 911,92 kPa (9 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 5 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

2. balão: LCX distal

balão PS 2,5 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm),
607,94 kPa (6 atm), tempo para a inflação do balão: 30 s (2
x); tempo para a deflação: 11 s.

dilatação do balão tipo beijo final com os mesmos
balões: 30 s + 30 s

espasmo pós-dilatação do balão, 2 x 1 mL de
nitroglicerina intracoronária

angio final: OK

3. balão: LAD proximal

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 5 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

4. balão: LAD distal

Allegro 2,5 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 607,94 kPa (6 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 13 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão
angio final: OK

balão PS - 6:

1. balão: LCX proximal

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento
pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 5 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão
angio final: OK

2. balão: LCX distal

balão PS 2,5 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento
pressão para a inflação do balão 607,94 kPa (6 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 10 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão
angio final: OK

3. balão: LAD proximal

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento
pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 5 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão
angio final: OK

4. balão: LAD distal

balão PS 2,5 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 607,94 kPa (6 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s (2 x); tempo para a
deflação: 10 s.

dilatação do balão tipo beijo final com os mesmos
balões: 30 s + 30 s

espasmo pós-dilatação do balão, 2 x 1 mL de
nitroglicerina intracoronária, 5000 IU heparina ic

angio final: OK

balão PS - 7:

1. balão: LCX proximal

balão PS 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 5 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

2. balão: LCX distal

balão Allegro 2,5 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm) e
607,94 kPa (6 atm), tempo para a inflação do balão: 30 s e
30 s; tempo para a deflação: 12 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

3. balão: LAD proximal

balão PS 3,0 mm diâmetro, 20 mm largura

pressão para a inflação do balão 810,59 kPa (8 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 5 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão

angio final: OK

4. balão: LAD distal

balão Expleo 3,0 mm de diâmetro, 20 mm de comprimento
pressão para a inflação do balão 405,29 kPa (4 atm),
tempo para a inflação do balão: 30 s e 30 s; tempo para a
deflação: 12 s.

nenhuma complicação durante a dilatação do balão
angio final: OK

8. Concentração de Paclitaxel no tecido

A concentração de Paclitaxel no tecido foi muito alta, em umas bifurcações mais de 1000 $\mu\text{M/L}$. A curva de calibração e as amostras de tecido foram controladas, mas nenhum erro foi encontrado nas medições. Alguns outros tecidos medidos em paralelo continham quantidades muito pequenas de Paclitaxel o que confirmou a precisão das medições. Além disso, 5 amostras foram enviadas 1 semana mais tarde, mostraram a mesma concentração alta de Paclitaxel com a nova curva de calibração. A Tabela 2 apresenta o valor médio e os desvios padrão dos valores em um vaso único e dilatação de bifurcação.

Houve uma dispersão grande dos dados mas os dados são consequentes; já que os valores são menores a 12 h em comparação com os valores de 45 min, e os valores da bifurcação são 2 - 3 x mais altos que os valores do vaso único (tabela 2).

Tabela 2. Concentração de Paclitaxel no tecido da artéria coronária depois da dilatação do balão com o cateter-balão inventivo revestido de Paclitaxel e goma laca.

Concentração de Paclitaxel no tecido ($\mu\text{M/L}$)	Tempo depois da dilat. do balão	Tempo depois da dilat. do
	Média 45	balão
	min	Média 12h
Vaso único	(n=4)	(n=4)
Segmento dilatado ($\mu\text{M/L}$)	184,4 $\pm$ 178,4	39,3 $\pm$ 48,7
Segmento proximal de referência	111,0 $\pm$ 79,5	38,8 $\pm$ 74,3
Segmento distal de referência ($\mu\text{M/L}$)	62,1 $\pm$ 77,3	38,1 $\pm$ 33,1
Bifurcação	(n=3)	(n=3)
Bifurcação ramo princ ($\mu\text{M/L}$)	498,1 $\pm$ 339,9	267,8 $\pm$ 297,3
Bifurcação ramo princ proximal segmento de referência ($\mu\text{M/L}$)	196,2 $\pm$ 320,4	161,2 $\pm$ 139,8
Bifurcação ramo princ distal segmento de referência ($\mu\text{M/L}$)	224,5 $\pm$ 170,4	100,0 $\pm$ 134,1
Bifurcação ramo lateral ($\mu\text{M/L}$)	220,7 $\pm$ 306,4	26,1 $\pm$ 42,1
Bifurcação ramo lateral distal segmento de referência ($\mu\text{M/L}$)	42,1 $\pm$ 61,7	37,0 $\pm$ 63,5

Exemplo 6: testes biológicos II

Preparação dos animais

Depois de jejum da noite para o dia 33 suínos domésticos (peso 18-30 kg) foram pré-medicados com uma injeção intramuscular de 12 mg/kg de cloridrato de cetamina, 1 mg/kg de xilazina, 0,04 mg/kg de atropina. A anestesia foi aprofundada com isoflurano e O_2 por meio de uma máscara, seguido de uma intubação intratraqueal. A anestesia foi mantida com 1,5 - 2,5% em vol de isoflurano,

16 - 1,8% de O₂ e 0,5% em vol de N₂O. Saturação de O₂. A pressão sanguínea e o eletrocardiograma foram monitorados continuamente. Foram realizadas arteriotomias em condições estéreis e uma folha de introdução 6F foi insertada. Depois da administração de 200 IU/kg de heparina sódica foi realizada uma angiografia seletiva das artérias coronárias esquerdas e direitas e um fio guia foi introduzido na parte distal da artéria coronária descendente anterior esquerda (LAD), artéria circunflexa esquerda (LCx). Os cateter-balões (2,75-3,0 mm em diâmetro, 20 mm de comprimento) foram insertados na LAD depois da origem da primeira ramificação diagonal maior e na LCx depois do origem da primeira ramificação marginal maior, e uma dilatação de balão foi realizada. A angiografia coronária confirmou o contato completo do balão com a parede vascular durante cada inflação do balão. O tempo de inflação foi escolhido de acordo com o protocolo, isto é, a segurança ou a fase de eficácia do estudo. Depois os animais foram submetidos a eutanásia para o estudo de segurança ou foram deixados recuperar para o estudo de eficácia. As experiências foram conduzidas no Institute of Diagnostics and Oncoradiology, University of Kaposvar, Hungria. As investigações dos animais foram conformes a "Position of the American Heart Association on Research Animal Use", adotados pela AHA em 11 de novembro de 1984). Foram seguidas as leis húngaras específicas.

Dispositivo para a administração local da droga

O cateter-balão de Paclitaxel-goma laca DIOR (Eurocor GmbH) é um balão para a dilatação coronária para uso humano com um revestimento de Paclitaxel- goma laca de 3,0 µg/mm²

da superfície do balão. A droga é dissolvida em goma laca que é composta de um rede de ésteres de ácidos graxos hidroxí e ésteres de ácido sesquiterpênico com um peso molecular de cerca de 1000; ácido aleurítico e ácido jalárico e/ácido shelólico são os principais constituintes da goma laca. A mistura 1:1 de Paclitaxel e goma laca é revestida sobre a estrutura da superfície microporosa do balão DIOR. Durante a inserção do cateter-balão com Paclitaxel e goma laca DIOR (Eurocor GmbH) e o seguimento da lesão coronária o cateter-balão com Paclitaxel-goma laca de três dobras DIOR protege a droga carregada de um efeito de lavado prematuro.

Estudo de segurança

Para medições da concentração de Paclitaxel no tecido depois da inflação do balão, o cateter-balão com Paclitaxel-goma laca DIOR (Eurocor GmbH) foi inserido na LAD e LCx. Para determinar o aumento nas concentrações de Paclitaxel no tecido como uma função dos tempos de inflação do balão os cateter-balões com Paclitaxel-goma laca DIOR foram inflados por 15 s em 10 segmentos coronários, por 20 s em 6 segmentos coronários, por 30 s em 6 segmentos coronários, por 45 s em 7 segmentos coronários e 2 x 30 s em 6 segmentos coronários e a 607,94 - 1418,53 kPa (6-14 atm) (1,3:1 relação balão/artéria). Amostras de sangue foram tomadas 5, 10 e 30 min depois da inflação do balão. Foi realizada uma eutanásia com cloreto de potássio saturado a 45 min ou 12 h depois da inflação do cateter-balão com Paclitaxel-goma laca DIOR (Eurocor GmbH). Os balões foram então armazenados para medições da quantidade residual de Paclitaxel na superfície. Os segmentos

dilatados das artérias coronárias LAD e LCx foram preparados com segmentos proximais e distais adicionais de referência (max. 10 mm proximal ou distal do segmento dilatado), e congelados para a determinação das concentrações de Paclitaxel no tecido. Foram preparadas amostras de tecido (tecido conjuntivo, gordura e miocárdio) 1, 2 e 3 mm abaixo da artéria para a determinação da profundidade da penetração vertical de Paclitaxel no tecido.

Medição das concentrações de Paclitaxel no tecido, na superfície do balão e no plasma

A concentração de Paclitaxel nas paredes arteriais, no tecido subjacente em camadas de profundidade de 1, 2 e 3 mm, na superfície do balão e no plasma foi medida por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Depois de degelo o tecido foi pesado à temperatura ambiente e, dependendo do peso volumes diferentes de etanol foram adicionados às amostras (suficiente etanol para cobrir o tecido completamente). As amostras foram tratadas então com ultrassom por 40 min, e alíquotas de 200 µL foram então centrifugadas e armazenadas para medições subsequentes. Uma linha de calibração foi gerada na faixa entre 50 e 5000 ng/mL. As amostras para a linha de calibração foram preparadas por diluição de uma solução stock com uma concentração de 1000 µg/mL. Alíquotas de todas as amostras (amostras do tecido ou do balão ou da linha de calibração) foram transferidas para frascos de auto-amostragem e o mesmo volume de 0,1% de ácido fórmico foi adicionado. A taxa de fluxo do sistema HPLC foi de 0,2 mL/min através de uma coluna de ODS Hypersil (ThermoElectron Corporation),

tamanho de partícula 5 μ , tamanho de poro 120 Å. A fase móvel isocrática consistiu em 70% de metanol e 30% de ácido fórmico a 0,1%. O Paclitaxel foi detectado por espectrometria de massa no modo de monitoração de reações múltiplas com uma transição de Paclitaxel de 854 a 105 AMU. A concentração de Paclitaxel no tecido foi expressa em $\mu\text{m/L}$, que é uma medida independente do peso da amostra. A quantidade de Paclitaxel no plasma foi dada em ng/mL .

Estudo de eficácia

A proliferação neointimal causada por lesão por extensão excessiva (1,3:1 relação balão/artéria) foi comparada usando cateter-balões não revestidos AMADEUS Supercross (n=6) ou o cateter-balão com Paclitaxel-goma laca DIOR (n=6) na LAD e LCx. A dose de carga de clopidogrel (300 mg via oral) e ácido salicílico (250 mg via oral) foi administrada 24 h antes do procedimento. Continuou-se a medicação com uma dosagem diária de 75 mg de clopidogrel e 100 mg de ácido salicílico durante um acompanhamento (FUP) de 2 semanas. Cada suíno foi tratado com o cateter-balão não revestido AMADEUS Supercross ou o cateter-balão com Paclitaxel-goma laca DIOR de uma maneira randomizada (cateter-balão Paclitaxel-goma laca DIOR na LAD ou LCx). Os balões (2,75-3 mm de diâmetro, 15 mm de comprimento) foram inflados com 1013,24-1823,84 kPa (10-18 atm) por 30 s para alcançar uma relação balão:artéria de 1,3:1. Uma angiografia de controle foi realizada em FUP de 2 semanas, seguido de eutanásia. Para análises histopatológicas e histomorfométricas as artérias coronárias foram lavadas com 100 mL de solução salina, seguido por uma fixação por pressão em formaldeído

tamponado 4% por 30 min a 100-110 mmHg. As artérias foram então cortadas da superfície epicardíaca e a localização da dilatação prévia foi identificada meteticulosamente com base nos marcos anatômicos (ramos laterais). O segmento dilatado (dividido em três seções, como segmentos dilatados proximal, central e distal), os segmentos proximal e distal de referência (max. 10 mm proximal ou distal do segmento dilatado) foram fixados então em formalina tamponada 2%. Subsequentemente à esta preparação, as seções arteriais foram imersas em parafina e cortadas em pedaços de 4-6 µm e coradas rotineiramente com hematoxilina-eosina e elastina Verhoeff-van Gieson.

Histopatologia e histomorfometria das artérias 2 semanas depois da lesão por extensão excessiva

A análise histológica foi realizada por investigadores experimentados cegos aos tratamentos e focados na lesão arterial, e medições da hiperplasia neointimal. Os seguintes parâmetros histopatológicos foram medidos: grau da lesão, grau graus de fibrina e inflamação e endotelização. A lesão do vaso foi determinada pelas estruturas anatômicas do vaso, similar ao grau de lesão depois da colocação do stent (Schwartz et al., *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19, 267-74), e somente adaptado para lesão de balão (Rosenthal et al., *Circulation*, 2001, 104, 2222-2227). Um valor numérico foi atribuído de acordo com a gravidade da lesão: grau 0: (nenhuma lesão): lâmina elástica interna (IEL) e externa (EEL) e média intacta; Grau 0,05: ruptura mínima da IEL, média e EEL intacta; Grau 1: IEL lacerada, média e EEL intacta; Grau 1,5: IEL lacerada, média lacerada < a meia espessura, EEL intacta;

Grau 2: IEL lacerada, média lacerada > a meia espessura, EEL intacta; Grau 2,5: IEL e média (espessura completa) lacerada, EEL ruptura mínima; Grau 3: IEL e média (espessura completa) e EEL lacerada. O grau inflamatório foi 0 para nenhuma inflamação até quantidade mínima de células inflamatórias intercaladas na média ou adventícia; 1 para infiltração inflamatória mínima ou focalmente moderada em < 25% da área vascular na média ou adventícia; 2 para infiltração inflamatória moderada ou focalmente marcada em 25-50% da área vascular na média ou adventícia; 3 para uma infiltração inflamatória massiva ou focalmente marcada em > 50% da área vascular na média ou adventícia, e 4 para uma reação inflamatória granulomatosa em qualquer camada da artéria. O grau de fibrina foi de 0 a 3 com nenhuma deposição de fibrina ou deposição de fibrina leve, moderada ou massiva, envolvendo < 10%, 10-25% ou > 25% da circunferência vascular, respectivamente. A endotelização foi avaliada com um sistema de graus que compreende ausente, parcial ou completa. Os seguintes parâmetros histomorfométricos quantitativos do segmento dilatado, e dos segmentos proximal e distal de referência foram medidos: 1) área luminal, 2) área IEL, 3) área EEL e 4) espessura neointimal máxima. Os parâmetros histomorfométricos calculados foram os seguintes: 1) área neointimal (diferença entre a área IEL e luminal), 2) área média (diferença entre a área EEL e IEL), 3) % da área de estenose ((área neointimal/área IEL)*100), 4) índice de remodelação (área EEL do segmento arterial dilatado / área EEL do segmento proximal de referência).

Distribuição de Paclitaxel no tecido usando um stent que elui Paclitaxel e o cateter-balão com Paclitaxel-goma laca DIOR

Foi comparada a distribuição de Paclitaxel no tecido depois de uma intervenção coronária com um stent revestido com um conjugado fluorescente-Paclitaxel (conjugado fluorescente-Paclitaxel Oregon Green 488) e o cateter-balão DIOR (os dois 3,0 mm de tamanho e 15 mm de comprimento, tempo de inflação do balão 30 s com 1013,24 kPa (10 atm). As artérias da superfície epicárdica foram preparadas. O stent foi removido cuidadosamente, e as artérias foram cortadas longitudinalmente e desdobradas. A superfície intimal foi exibida com microscopia de fluorescência.

Resultados

Não houve complicação procedural ou pós-procedural depois do uso do cateter-balão com Paclitaxel-goma laca DIOR para a dilatação das artérias coronárias. As concentrações do estudo de segurança no tecido arterial 45 min e 12 h pós-dilatação foram aumentadas com uma duração aumentada de tempos de inflação do balão (15, 20, 30 e 45 s), alcançando um patamar com 30 s (Fig. 1), sem aumento adicional mesmo depois de 60 s de tempo de inflação. As concentrações medidas de Paclitaxel no tecido arterial foram de $29 \pm 3 \mu\text{M/L}$, $52 \pm 6 \mu\text{M/L}$, $196 \pm 44 \mu\text{M/L}$, $202 \pm 36 \mu\text{M/L}$ e $184 \pm 59 \mu\text{M/L}$ depois de 15, 20, 30, 35 e 60 s de inflação, respectivamente, 45 min depois da exposição da artéria à droga. As concentrações de Paclitaxel foram detectadas também nos segmentos proximal e distal de referência (Fig. 1). Houve uma quantidade residual de Paclitaxel sobre as superfícies do balão que diminuiu gradualmente depois de

tempos de inflação de 15 (182 ± 12 μg), 20 (144 ± 10 μg), 30 (131 ± 12 μg), 45 (85 ± 4 μg) e 60 (73 ± 6 μg) s com uma liberação de 75 ± 7 e $81 \pm 6\%$ da droga da superfície do balão depois de uma duração da inflação do balão de 30 ou 45 s, respectivamente. A concentração de Paclitaxel no tecido arterial diminuiu até $1 \pm 0,1$ $\mu\text{M/L}$, 31 ± 3 $\mu\text{M/L}$, 50 ± 8 $\mu\text{M/L}$, 47 ± 9 $\mu\text{M/L}$ e 48 ± 7 $\mu\text{M/L}$ 12 h pós-dilatação, de acordo com um tempo aumentado da inflação do balão (Fig. 1). Os tecidos debaixo as artérias continham Paclitaxel em uma quantidade aumentada até 60 s de tempo de inflação em uma profundidade vertical de 1 e 2 mm 45 min pós-dilatação (Fig. 2), com concentrações mínimas de Paclitaxel de $12,4 \pm 3,2$ e $7,3 \pm 1,9$ $\mu\text{M/L}$, respectivamente, enquanto nenhum Paclitaxel foi detectado a uma profundidade de 3 mm. As concentrações de Paclitaxel no plasma (até 85,8 ng/mL; médio 45 ± 28 ng/mL) só puderam ser detectadas depois de um tempo de inflação do balão de 60 s, 50 min pós-exposição. Dez minutos depois do uso do cateter-balão com Paclitaxel-goma laca DIOR nenhum Paclitaxel pode ser medido no plasma, mesmo depois de 60 s de tempo de inflação.

Estudo de eficácia

Duas semanas depois da lesão por expansão excessiva as análises histopatológicas revelaram um grau de fibrina e um grau de lesão similar nos grupos. O grau de inflamação foi um pouco mais alto no grupo do cateter-balão não revestido AMADEUS Supercross, sem diferença significativa entre os grupos (Fig. 3). Não foram encontradas células gigantes ou reação granulomatosa em nenhum dos grupos. A endotelização foi completa nos dois grupos. A histomorfometria mostrou uma hiperplasia neointimal e espessura neointimal

significativamente menor no grupo do cateter-balão com Paclitaxel-goma laca DIOR em comparação com o grupo do cateter-balão não revestido AMADEUS Supercross (Fig. 4). Em consequência, a área luminal nas artérias aumentou e foi maior no cateter-balão com Paclitaxel-goma laca DIOR em comparação com o cateter-balão não revestido AMADEUS Supercross (Fig. 5). Não foi encontrada remodelação vascular relevante em nenhum dos grupos (Fig. 3).

Distribuição de Paclitaxel no tecido

Um revestimento com fluorescência derivada de Paclitaxel do balão DIOR apresentou uma distribuição homogênea da droga sobre o vaso, em contraste com uma distribuição desigual causada pelo stent revestido com fluorescência derivada de Paclitaxel.

Lista de referência:

1. Lúmen
2. Neointimal
3. Lâmina elástica interna
4. Média
5. Lâmina elástica externa

Descrição das figuras:

Figura 1

Concentrações de Paclitaxel no tecido e na superfície do balão dependente do tempo de inflação

Cateter-balões revestidos com Paclitaxel-goma laca DIOR foram dilatados no tecido de artérias coronárias por 15 s, 20 s, 30 s, 45 s e 60 s. A concentração de Paclitaxel no segmento proximal, dilatado e distal foi medida depois de 45 min pós-dilatação (A) ou depois de 12 h pós-dilatação (B) e está indicada em $\mu\text{M/L}$. O Paclitaxel residual na

superfície dos cateter-balões depois de 15 s, 20 s, 30 s, 45 s e 60 s de inflação foi medido e está indicado em μg (C).

A. Concentrações de Paclitaxel no tecido das artérias coronárias de segmentos dilatados (coluna central), segmento proximal (coluna da esquerda) bem como os segmentos distais de referência (coluna da direita) medidas 45 min depois de 15 s, 20 s, 30 s, 45 s e 60 s de inflação de balão.

B. Concentrações de Paclitaxel no tecido das artérias coronárias de segmentos dilatados (coluna central), segmento proximal (coluna da esquerda) bem como os segmentos distais de referência (coluna da direita) medidas 12 h depois de 15 s, 20 s, 30 s, 45 s e 60 s de inflação de balão.

C. Quantidade residual de Paclitaxel na superfície do balão depois de 15 s, 20 s, 30 s, 45 s e 60 s de inflação de balão.

Figura 2

Concentrações de Paclitaxel no tecido e no plasma dependente do tempo de inflação

Cateter-balões revestidos de Paclitaxel-goma laca DIOR foram dilatados no tecido de artérias coronárias para 15 s, 20 s, 30 s, 45 s e 60 s e a penetração vertical (A) bem como a concentração de Paclitaxel no plasma foi medida (B).

A. Penetração vertical de Paclitaxel a 1 mm (coluna esquerda) e 2 mm (coluna direita) de profundidade dependente do tempo de inflação do balão medida a 45 min pós-dilatação.

B. Concentração de Paclitaxel no plasma 5 min depois da inflação do balão. Paclitaxel pode ser medido somente com um tempo de inflação do balão de 60 s. Não se detectou Paclitaxel 10 min pós-dilatação (não mostrado).

Figura 3

Parâmetro histomorfométrico de artérias dilatadas 2 semanas pós-dilatação do balão com o cateter-balão não revestido AMADEUS Supercross ou o cateter-balão Paclitaxel-goma laca DIOR. Usou-se um tempo de dilatação de 30 segundos.

Figura 4

Lesão por expansão excessiva depois do uso do balão com o cateter-balão Paclitaxel-goma laca DIOR ou o cateter-balão não revestido AMADEUS Supercross.

Lâminas histológicas representativas 2 semanas depois da lesão por expansão excessiva com um cateter-balão convencional (A) ou o cateter-balão Paclitaxel-goma laca DIOR (B).

Figura 5

Diferenças entre o cateter-balão Paclitaxel-DMSO DIOR ou o cateter-balão Paclitaxel-goma laca DIOR.

REIVINDICAÇÕES

1. Cateter-balão, **caracterizado pelo fato de** compreender um revestimento com Paclitaxel e goma laca, o revestimento sendo aplicado ao balão isento de revestimento com uma quantidade de 1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ a 12 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

2. Cateter-balão de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo fato de**, depois de inflar o balão por 30 s, mais de 26% de Paclitaxel se liberam da superfície do balão.

3. Cateter-balão de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado pelo fato de**, depois de inflar o balão por 30 s, a concentração de Paclitaxel no tecido ser maior que 10 $\mu\text{M}/\text{L}$ no segmento dilatado 45 minutos depois da dilatação.

4. Cateter-balão de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo fato de** a relação de peso de Paclitaxel para goma laca ser de 10 : 1 a 1 : 10.

5. Procedimento para revestir um cateter-balão, **caracterizado pelo fato de** compreender as seguintes etapas:

I) fornecer um cateter-balão isento de revestimento; e

IIA) fornecer uma solução de paclitaxel e goma laca; ou

IIB) fornecer uma solução de paclitaxel e fornecer uma solução de goma laca; e

IIIA) revestir a superfície do cateter-balão com a solução de paclitaxel e goma laca; ou

IIIB) revestir a superfície do cateter-balão com a solução de paclitaxel e depois com a solução de goma

laca, ou revestir a superfície do cateter-balão com a solução de goma laca e depois com a solução de paclitaxel;

IV) secar o cateter-balão revestido.

5 6. Procedimento de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo fato de** a solução de paclitaxel e a solução de goma laca, ou a solução de paclitaxel e goma

laca, se prepararem em acetona, acetato etílico, etanol, metanol, DMSO, THF, clorofórmio, cloreto metilénico ou misturas dos solventes acima mencionados.

10 7. Procedimento de acordo com a reivindicação 5 ou 6, **caracterizado pelo fato de** o carregamento total da

superfície do cateter-balão com paclitaxel e goma laca ser entre $1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ e $12 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ e/ou o carregamento total da superfície do cateter-balão com paclitaxel ser entre $0,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ e $6 \mu\text{g}/\text{mm}^2$.

15 8. Procedimento de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo fato de** compreender além disso a etapa IB):

20 IB) Proteger com uma folha protetiva desmontável as partes do cateter-balão que não devem ser revestidas.

9. Procedimento de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo fato de** compreender além disso a etapa VI):

25 VI) Proteger o cateter-balão revestido com uma cobertura protetiva desmontável.

10. Procedimento de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, **caracterizado pelo fato de** pelo menos uma substância de veículo ser adicionada à solução de revestimento que contém paclitaxel.

30

11. Cateter de dilatação **caracterizado pelo fato de** compreender o cateter-balão revestido de acordo com a reivindicação 1.

Fig. 1

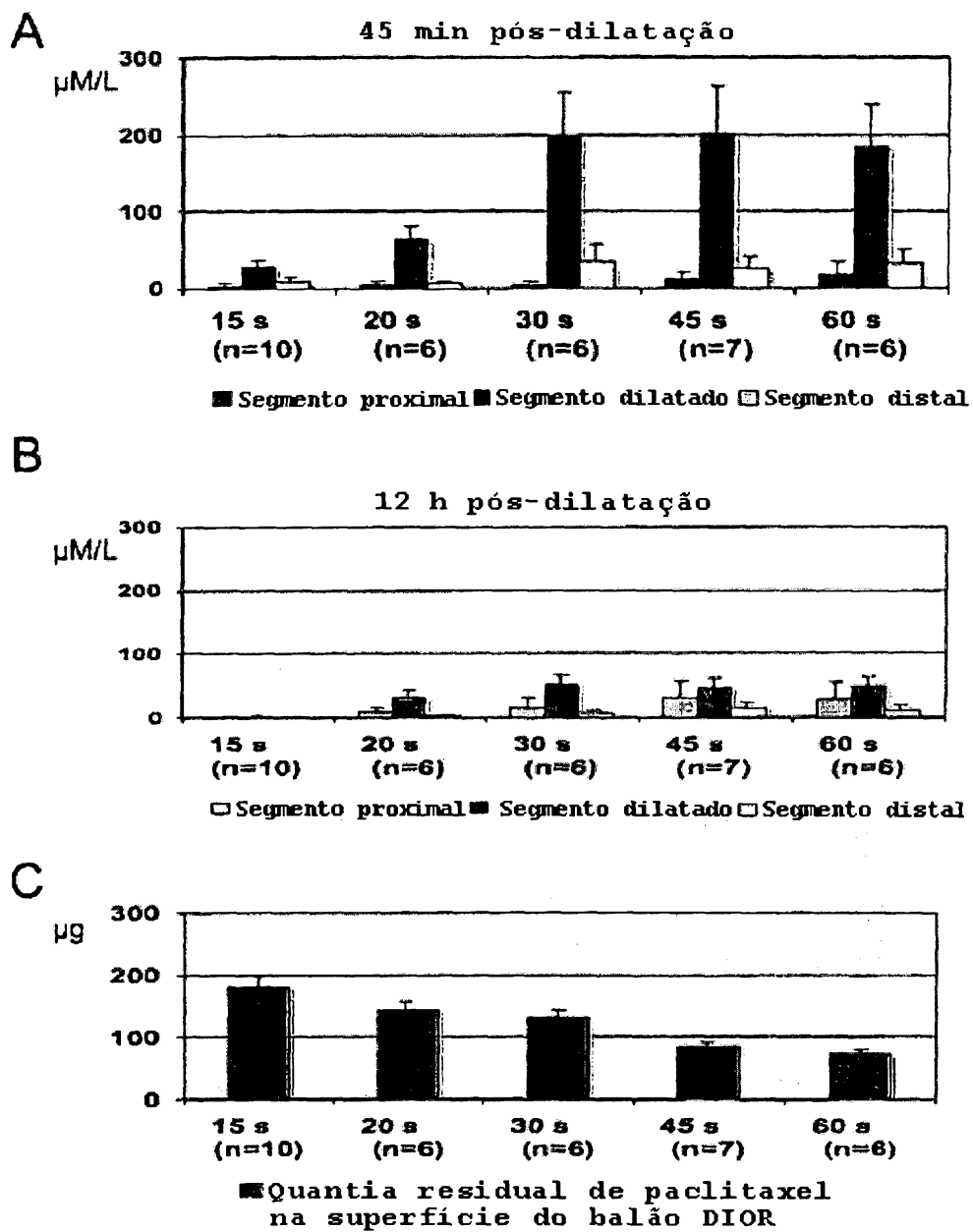
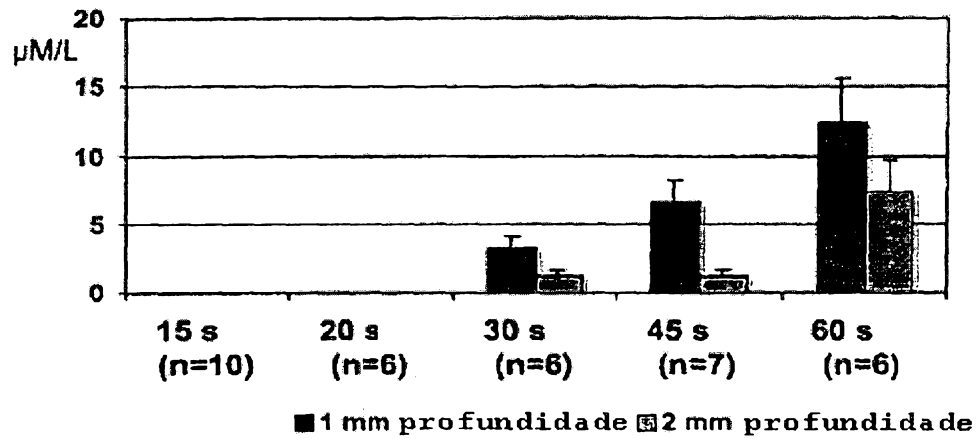


Fig. 2

A



B

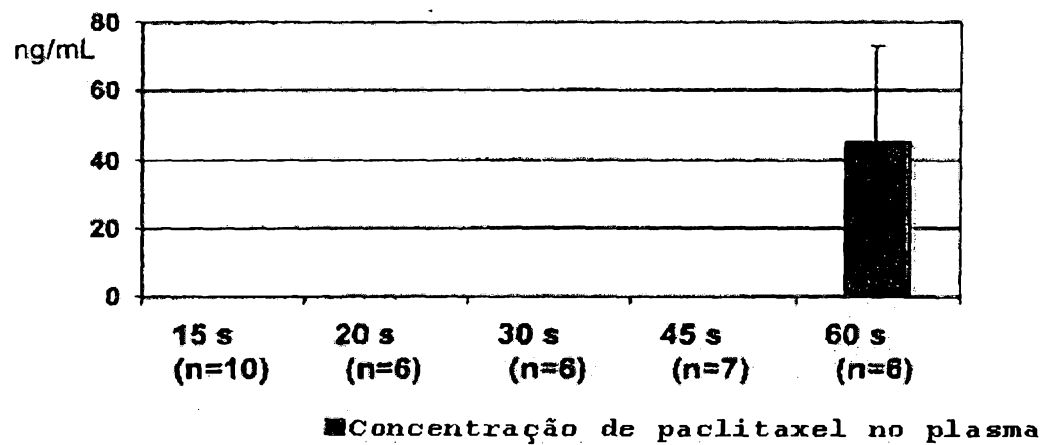


Fig. 3

	DIOR balão paclitaxel- goma laca (n=6)	AMADEUS Supercross balão não revestido (n=6)	valor p
Parâmetro histopatológico			
Grau de lesão	1,00±0,89	0,83±0,75	0,734
Grau de fibrina	0,50±0,55	0,33±0,52	0,599
Grau de inflamação	0,17±0,41	0,50±0,84	0,401
Endotelização completa	6/6 (100%)	6/6 (100%)	1,0
Parâmetro histomorfométrico			
Área do lúmen (mm ²)	1,20±0,27	0,59±0,22	<0,001
Área neointimal (mm ²)	0,19±0,04	0,70±0,66	0,045
Área da lâmina elástica interna (mm ²)	1,39±0,26	1,28±0,72	0,366
Área média (mm ²)	1,14±0,35	1,10±0,59	0,443
Área da lâmina elástica externa (mm ²)	2,50±0,55	2,38±1,24	0,417
% Área estenose (%)	14,44±3,80	44,81±22,93	0,005
Espessura neointimal máxima (mm)	0,13±0,06	0,29±0,19	0,039
Índice de remodelação de vasos	0,86±0,14	0,86±0,16	0,977

Fig. 4

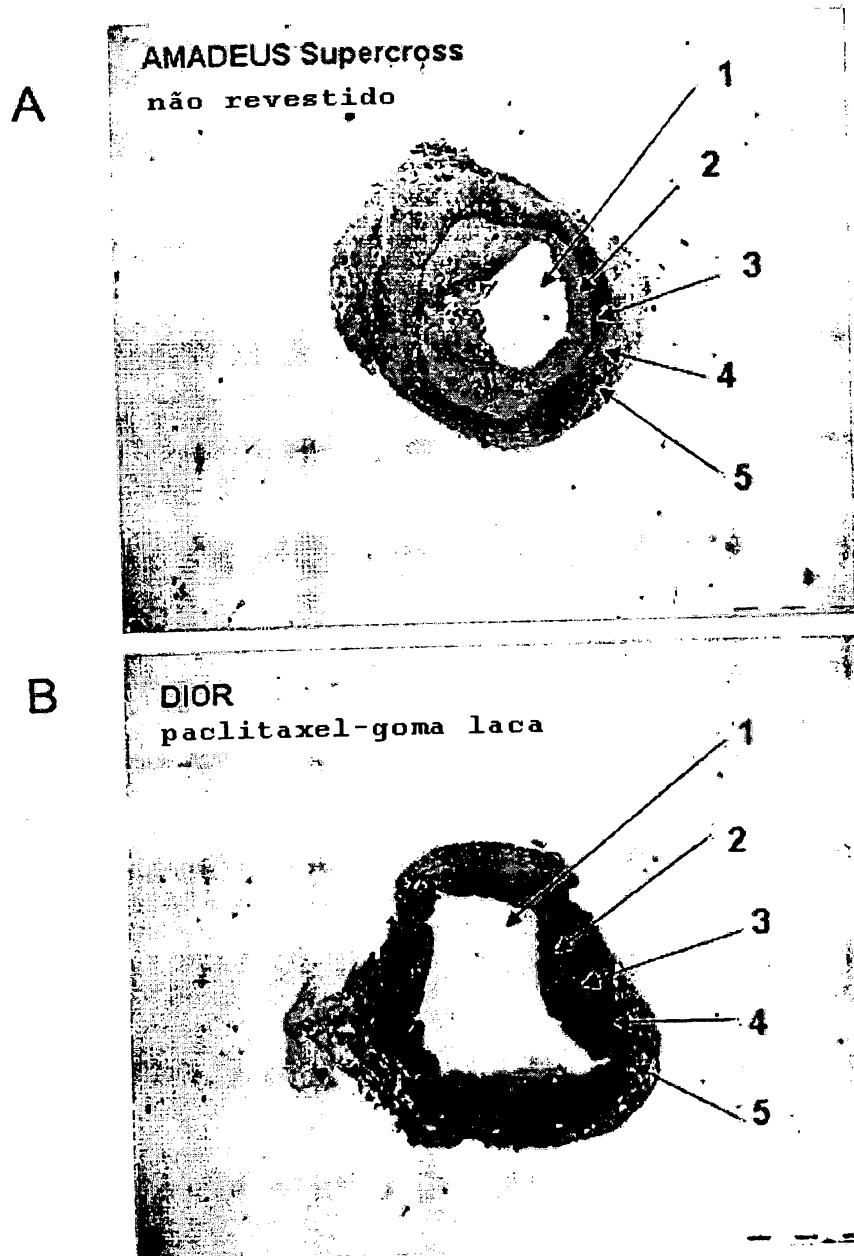


Fig. 5

	DIOR Paclitaxel-DMSO	DIOR Paclitaxel-goma laca
Carga de Fármaco	3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$	3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$
Revestimento Físico	Paclitaxel	Paclitaxel
Revestimento Técnico	DMSO	Goma Laca
Cor do Revestimento	Branco	Transparente
Aparência do Revestimento	Cristalina	Resinosa
Tipo de Dobras	3-vezes	3-vezes
Liberação de fármaco da superfície do balão aos		
30 s tempo inflação	20%	75%
60 s tempo inflação	25%	85%