

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 939 113**

51 Int. Cl.:

**A61K 35/50** (2015.01)

**A61M 25/10** (2013.01)

**A61L 27/38** (2006.01)

**A61L 29/08** (2006.01)

**A61L 29/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2018 PCT/US2018/038815**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2018 WO18237179**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2018 E 18819951 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2022 EP 3641795**

54 Título: **Métodos y materiales para el tratamiento de vasos sanguíneos**

30 Prioridad:

**22.06.2017 US 201762523366 P**

**19.09.2017 US 201715708406**

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

**19.04.2023**

73 Titular/es:

**PETRUCCI, GARY M. (100.0%)**

**2975 County Road 24**

**Long Lake, MN 55356, US**

72 Inventor/es:

**PETRUCCI, GARY M.**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

ES 2 939 113 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Métodos y materiales para el tratamiento de vasos sanguíneos

## 5 Reivindicación de prioridad

Esta solicitud reivindica la prioridad para la Solicitud de Estados Unidos núm. 15/708,406, presentada el 19 de septiembre de 2017, que reivindica el beneficio de Solicitud provisional de Estados Unidos núm. de serie 62/523,366, presentada el 22 de junio de 2017.

10

Antecedentes de la invención

Campo técnico

15 Este documento se refiere a catéteres de balón de angioplastia recubiertos de amnios para tratar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos.

Información de los antecedentes

20 La angioplastia se usa con frecuencia para tratar la enfermedad cardíaca y la enfermedad arterial periférica (EAP). La enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte tanto para hombres como para mujeres, y la EAP afecta al menos de 8 a 12 millones de estadounidenses y la prevalencia aumenta con la edad (CDC, *Heart Disease Facts*. Disponible en línea en [cdc.gov/heartdisease/facts.htm](http://cdc.gov/heartdisease/facts.htm)). Cada año, más de 1 millón de pacientes en los Estados Unidos se someten a una angioplastia (Asociación Americana del Corazón. *Heart Disease and Stroke Statistics-Actualización de 2007*. Dallas, TX: American Heart Association; 2007), pero hasta una cuarta parte de las personas que se someten a una angioplastia deben repetirla o, en el caso de una enfermedad cardíaca, someterse a una cirugía de derivación en unos pocos años (Harvard Health Publications, "Angioplasty or bypass surgery?" *Harvard Heart Letter*, Abril 2008).

25

Resumen

30

Esta invención se refiere a un catéter con balón de angioplastia que comprende un balón de angioplastia, en donde dicho balón de angioplastia comprende un revestimiento que comprende como único ingrediente activo una preparación de tejido amniótico; o como únicos ingredientes activos, una preparación de tejido amniótico y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en un corticosteroide, un glucocorticoide, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, dexametasona, un antibiótico, un agente antifúngico, un fármaco antiproliferativo, o un fármaco inmunosupresor.

35

Este documento proporciona métodos y materiales para tratar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos, que no forman parte de la presente invención. Por ejemplo, los balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción (por ejemplo, un balón de angioplastia recubierto con una preparación de tejido amniótico) pueden usarse en la angioplastia con balón. En algunos casos, los balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción se pueden usar para tratar a un mamífero que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos. Normalmente, se coloca un stent en un vaso sanguíneo después de la angioplastia con balón para disminuir el retroceso (por ejemplo, reestenosis) del vaso sanguíneo. En algunos casos, los balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción pueden usarse en angioplastia con balón sin stent (por ejemplo, una angioplastia con balón en la que no se implanta un stent).

40

45

La preparación de tejido amniótico puede tener células viables o la preparación de tejido amniótico puede carecer de células viables. La preparación de tejido amniótico puede ser una preparación de tejido amniótico seco. Una preparación de tejido amniótico seco puede tener un contenido de agua inferior al 8 por ciento. Una preparación de tejido amniótico seco puede tener un tamaño de partícula que oscila de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ . La preparación de tejido amniótico puede ser el único ingrediente activo en el balón recubierto de amnios o el balón recubierto de amnios también se puede recubrir con uno o más agentes terapéuticos. El catéter con balón de angioplastia puede ser un catéter con balón de angioplastia sin stent.

50

55

En otro aspecto, este documento presenta métodos para tratar vasos sanguíneos estenóticos en un mamífero. Los métodos pueden incluir, o consistir esencialmente en, insertar un balón de angioplastia en un vaso sanguíneo obstruido, donde el balón de angioplastia tiene un recubrimiento que incluye una preparación de tejido amniótico, e inflar el balón recubierto de amnios para realizar la angioplastia en el vaso obstruido. En algunos casos, se pueden reducir uno o más síntomas asociados con dicho vaso sanguíneo estenótico. Cuando el vaso sanguíneo estenótico es una arteria periférica, el síntoma puede ser claudicación, calambres, hormigueo, dolor, entumecimiento, heridas, disminución de la temperatura corporal y/o crecimiento deficiente de las uñas, en brazos y/o piernas. Cuando el vaso sanguíneo estenótico es una arteria coronaria estenótica, el síntoma puede ser apoplejía, ataque cardíaco, dolor torácico, dificultad para respirar, sudoración, náuseas, mareos o aturdimiento, palpitaciones y/o arritmias. Cuando el vaso sanguíneo estenótico es una arteria carótida estenótica, el síntoma puede ser debilidad, confusión, dificultad para hablar, mareos, dificultad para caminar, dificultad para pararse, visión borrosa, entumecimiento, dolor de cabeza

60

65

intenso y/o pérdida del conocimiento. Cuando el vaso sanguíneo estenótico es una estenosis de la arteria renal estenótica, el síntoma puede ser una disminución del flujo sanguíneo renal y/o una enfermedad renal crónica. En algunos casos, el vaso sanguíneo obstruido se ensancha. El vaso sanguíneo obstruido se puede ensanchar para que se abra entre un 20 % y un 100 %. En algunos casos, se reduce la obstrucción en dicho vaso sanguíneo obstruido. La obstrucción se puede reducir en aproximadamente un 20 % del volumen a aproximadamente un 100 % del volumen. En algunos casos, se puede aumentar el flujo de sangre en el vaso sanguíneo obstruido. El flujo de sangre se puede aumentar en aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 100 %. El flujo de sangre se puede aumentar entre aproximadamente 50 cm/s y aproximadamente 250 cm/s. El mamífero puede ser un humano. El balón recubierto con amnios se puede inflar de aproximadamente 5,1 bar (5 atmósferas (atm)) a aproximadamente 35,5 bar (35 atm) de presión. El balón recubierto con amnios se puede inflar a menos de aproximadamente 10,1 bar (10 atm) de presión. La angioplastia puede tener menos de aproximadamente un 50 % de retroceso. El balón de angioplastia se puede insertar a través de una punción percutánea en el brazo o la ingle. La obstrucción puede incluir una placa aterosclerótica (por ejemplo, una placa aterosclerótica calcificada). El método también puede incluir (por ejemplo, antes de dicha angioplastia) realizar una aterectomía en el vaso obstruido. El método puede ser una angioplastia con balón sin stent.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente descripción tienen el mismo significado que entienden comúnmente los expertos en la técnica a la que se refiere esta invención. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente descripción para poner en práctica la invención, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. En caso de conflicto, se controlará la descripción de la patente, que incluye las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son sólo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Los detalles de una o más modalidades de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y en la descripción que sigue. Otras características, otros objetivos y otras ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos y a partir de las reivindicaciones.

#### Descripción detallada

Este documento proporciona balones de angioplastia recubiertos con una preparación de tejido amniótico, así como métodos y materiales para fabricar y usar balones recubiertos de amnios. Por ejemplo, los balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción (por ejemplo, un balón de angioplastia recubierto con una preparación de tejido amniótico) pueden usarse en la angioplastia con balón. En algunos casos, los balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción se pueden usar para tratar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos. Por ejemplo, se puede usar un balón recubierto de amnios en la angioplastia con balón para tratar a un mamífero que tiene uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o más) vasos sanguíneos estenóticos. En algunos casos, los balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción pueden usarse en la angioplastia con balón para reducir los síntomas asociados con un vaso sanguíneo estenótico, ensanchar un vaso sanguíneo estenótico, reducir o eliminar una obstrucción de un vaso sanguíneo estenótico y/o aumentar el flujo sanguíneo en un vaso sanguíneo estenótico. En algunos casos, se puede usar un catéter con balón que tiene un balón recubierto de amnios para administrar una preparación de tejido amniótico a un vaso sanguíneo estenótico (por ejemplo, para promover la cicatrización en el vaso sanguíneo estenótico).

Un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción está recubierto con una preparación de tejido amniótico (por ejemplo, preparación de tejido amniótico humano). En algunos casos, un balón recubierto de amnios se puede recubrir por completo con una preparación de tejido amniótico. En algunos casos, un balón recubierto de amnios se puede recubrir parcialmente con una preparación de tejido amniótico. El término "preparación de tejido amniótico" como se usa en la presente descripción se refiere a una preparación de tejido amniótico o material amniótico. En algunos casos, una preparación de tejido amniótico puede ser una preparación líquida (por ejemplo, solución o suspensión) que se prepara a partir de una preparación de tejido amniótico seco. El término "preparación de tejido amniótico seco" como se usa en la presente descripción se refiere a una preparación de tejido amniótico o material amniótico que se seca para tener un contenido de agua inferior al 8 por ciento (por ejemplo, menos del 7 por ciento, menos del 6 por ciento, menos del 5 por ciento, menos del 4 por ciento, menos del 3 por ciento, menos del 2 por ciento o menos del 1 por ciento). En algunos casos, una preparación de tejido amniótico seco puede tener un contenido de agua que está entre alrededor del 0,1 por ciento y alrededor del 8 por ciento (por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 por ciento y aproximadamente 8 por ciento, entre aproximadamente 1 por ciento y aproximadamente 8 por ciento, entre aproximadamente 0,1 por ciento y aproximadamente 5 por ciento, entre aproximadamente 0,1 por ciento y aproximadamente 4 por ciento, entre aproximadamente 0,1 por ciento y aproximadamente 3 por ciento, entre aproximadamente 0,5 por ciento y aproximadamente 5 por ciento, o entre aproximadamente 1 por ciento y aproximadamente 4 por ciento).

Una preparación de tejido amniótico se puede secar usando cualquier técnica apropiada tal como micronización, secado al vacío, secado por pulverización, secado por congelación o sus combinaciones. En algunos casos, una preparación de tejido amniótico se puede secar como se describe en otra parte (por ejemplo, Patente de Estados Unidos No. 5,656,498). Una preparación de tejido amniótico seco puede tener cualquier tamaño de partícula

apropiado. Por ejemplo, una preparación de tejido amniótico seco puede tener un tamaño de partícula que oscila de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  (por ejemplo, de aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 0,75  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 7,5  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 0,75  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 7,5  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ ).

Una preparación de tejido amniótico o una preparación de tejido amniótico seco puede contener células viables, células no viables o una combinación de las mismas. Por ejemplo, una preparación de tejido amniótico o una preparación de tejido amniótico seco puede ser una preparación de tejido amniótico o material amniótico que tenga células viables. En algunos casos, una preparación de tejido amniótico puede ser una solución o suspensión de tejido amniótico o material amniótico que tenga células viables.

En algunos casos, una preparación de tejido amniótico o una preparación de tejido amniótico seco puede ser una preparación de tejido amniótico o material amniótico donde todas las células se extrajeron, destruyeron o lisaron de tal manera que la preparación de tejido amniótico o la preparación de tejido amniótico seco carecen de células viables. En algunos casos, una preparación de tejido amniótico o una preparación de tejido amniótico seco puede ser una preparación de tejido amniótico o material amniótico que se expuso a uno o más tratamientos físicos y/o químicos que mataron, fijaron o lisaron las células del tejido amniótico o material amniótico de tal manera que la preparación de tejido amniótico o la preparación de tejido amniótico seco carecen de células viables. Por ejemplo, la temperatura (por ejemplo, congelación rápida o congelación-descongelación rápida), la fuerza y la presión y/o la interrupción eléctrica pueden usarse para matar o lisar células dentro del tejido amniótico o material amniótico para producir una preparación de tejido amniótico o una preparación de tejido amniótico seco que carece de células viables.

En algunos casos, se puede obtener tejido amniótico o material amniótico y luego tratarlo de una manera diseñada para lisar todas las células dentro del tejido amniótico o material amniótico. En estos casos, el material resultante (por ejemplo, material de matriz y restos celulares de células lisadas) se puede usar como una preparación de tejido amniótico que carece de células viables o puede secarse para formar una preparación de tejido amniótico seco que carece de células viables.

En algunos casos, se puede preparar una preparación de tejido amniótico o una preparación de tejido amniótico seco a partir de tejido amniótico humano. Por ejemplo, el tejido amniótico humano puede recolectarse, procesarse para mantener la viabilidad celular con o sin extracción de sangre y usarse como una preparación de tejido amniótico o secarse para formar una preparación de tejido amniótico seco.

En algunos casos, el tejido amniótico humano puede procesarse para eliminar la sangre antes de usarse como preparación de tejido amniótico o antes de secarse para formar una preparación de tejido amniótico seco. En algunos casos, el tejido amniótico humano puede procesarse sin eliminar células o sangre antes de formar una preparación de tejido amniótico o una preparación de tejido amniótico seco.

Un ejemplo de una preparación de tejido amniótico incluye, sin limitación, una preparación de tejido amniótico humano que incluye células viables. En algunos casos, se puede obtener una preparación de tejido amniótico de MiMedX<sup>®</sup> o un banco de tejidos (por ejemplo, un banco de tejidos humanos).

En algunos casos, una preparación de tejido amniótico también puede incluir uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, un agente terapéutico que se puede usar para tratar los depósitos de calcio), uno o más agentes inmunosupresores (por ejemplo, corticosteroides como los glucocorticoides), uno o más agentes antiinflamatorios (por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, dexametasona u otro tipo de esteroides glucocorticoides), uno o más factores de crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epitelial (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF2), o factor de células madre (SCF)), y/o uno o más agentes antimicrobianos (por ejemplo, antibióticos como kanamicina, neomicina, estreptomycinina o gentamicina, o un agente antifúngico).

En algunos casos, un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción se puede recubrir con una preparación de tejido amniótico (por ejemplo, preparación de tejido amniótico humano) como único ingrediente activo.

En algunos casos, un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción se puede recubrir con una preparación de tejido amniótico (por ejemplo, preparación de tejido amniótico humano) y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en un corticosteroide, un glucocorticoide, un anti-fármaco inflamatorio, dexametasona, un antibiótico, un agente antifúngico, un fármaco antiproliferativo o un fármaco inmunosupresor.

Una preparación de tejido amniótico se puede recubrir sobre un balón para producir un balón recubierto de amnios proporcionado en este documento usando cualquier método apropiado. Por ejemplo, en los casos en los que una preparación de tejido amniótico es una preparación líquida (por ejemplo, solución o suspensión), se puede sumergir o rociar un balón con la preparación líquida.

En algunos casos, los balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción se pueden usar para tratar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos. Por ejemplo, se puede usar un balón recubierto de amnios para tratar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tenga uno o más vasos sanguíneos estenóticos. En algunos casos, se puede usar un balón recubierto de amnios en la angioplastia con balón para reducir los síntomas asociados con un vaso sanguíneo estenótico, ensanchar un vaso sanguíneo estenótico, reducir o eliminar una obstrucción de un vaso sanguíneo estenótico y/o aumentar el flujo sanguíneo en un vaso sanguíneo estenótico. En algunos casos, un balón recubierto de amnios se puede utilizar en la angioplastia con balón para administrar una preparación de tejido amniótico (por ejemplo, una cantidad eficaz de una preparación de tejido amniótico descrita en este documento) a un vaso sanguíneo estenótico (por ejemplo, para promover la cicatrización en el vaso sanguíneo estenótico). Las cantidades efectivas de las preparaciones de tejido amniótico descritas en este documento pueden ser determinadas por un médico, teniendo en cuenta varios factores como el estado de salud general, el peso corporal, el sexo, la dieta, el tiempo y la vía de administración, otros medicamentos y cualquier otro factor clínico relevante. Como se usa en la presente descripción, una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de una composición proporcionada en la presente descripción es la cantidad que es suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al sujeto al que se administra la composición o las preparaciones. La cantidad efectiva puede ser la cantidad efectiva para lograr una mejora o eliminación de uno o más síntomas (por ejemplo, síntomas asociados con un vaso sanguíneo estenótico), ensanchar un vaso sanguíneo estenótico, reducir o eliminar una obstrucción de un vaso sanguíneo estenótico, y/o aumentar el flujo sanguíneo en un vaso sanguíneo estenótico.

En algunos casos, los balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción pueden usarse en angioplastia con balón (por ejemplo, angioplastia coronaria, angioplastia periférica, angioplastia carotídea, angioplastia venosa, angioplastia femoral, angioplastia poplítea y angioplastia tibial). En algunos casos, los balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción pueden usarse en angioplastia con balón sin stent (por ejemplo, una angioplastia con balón en la que no se implanta un stent). En algunos casos, los balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción pueden usarse en angioplastia con balón que incluye la implantación de un stent. En los casos en los que la angioplastia con un balón recubierto de amnios incluye la implantación de un stent, el stent puede implantarse durante el procedimiento de angioplastia. Por ejemplo, el stent se puede proporcionar en el mismo catéter de balón que tiene un balón recubierto de amnios proporcionado aquí. En los casos en los que la angioplastia con un balón recubierto de amnios incluye la implantación de un stent, el stent puede implantarse después del procedimiento de angioplastia. Por ejemplo, el stent se puede proporcionar independientemente de un balón recubierto de amnios proporcionado en este documento. En los casos en los que la angioplastia con un balón recubierto de amnios incluye implantar un stent, el stent puede ser cualquier stent apropiado. Un stent puede estar hecho de cualquier material apropiado (por ejemplo, metales [como níquel (por ejemplo, níquel titanio), hierro, magnesio, zinc y/o sus aleaciones] y/o polímeros (como poli(L-lactida) (PLLA); poli-D, L-lactida (PDLLA); policarbonato de tirosina y/o poli(ésteres de anhídrido)-salicilatos)). Los ejemplos de tipos de stents incluyen, sin limitación, stents desnudos, stents liberadores de fármacos, stents bioabsorbibles, stents recubiertos y sus combinaciones. En los casos en que la angioplastia con un balón recubierto de amnios incluye la implantación de un stent liberador de fármacos, el stent puede eluir cualquier fármaco adecuado (por ejemplo, fármacos inmunosupresores (como rapamicina y everolimus) y fármacos antiproliferativos (como paclitaxel)). En los casos en los que la angioplastia con un balón recubierto de amnios incluye implantar un stent recubierto, el stent se puede recubrir (por ejemplo, completamente o parcialmente recubierto) con una preparación de amnios descrita en este documento.

Los métodos para usar balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción pueden incluir insertar un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción en un vaso sanguíneo estenótico e inflar el balón recubierto de amnios. Por ejemplo, un balón recubierto de amnios provisto en este documento se puede inflar a una presión de aproximadamente 4 atm a aproximadamente 35 atm (por ejemplo, de aproximadamente 4 atm a aproximadamente 30 atm, de aproximadamente 4 atm a aproximadamente 25 atm, de aproximadamente 4 atm a aproximadamente 20 atm, de aproximadamente 4 atm a aproximadamente 15 atm, de aproximadamente 4 atm a aproximadamente 10 atm, de aproximadamente 6 atm a aproximadamente 35 atm, de aproximadamente 8 atm a aproximadamente 35 atm, de aproximadamente 10 atm a aproximadamente 35 atm, de aproximadamente 15 atm a aproximadamente 35 atm, de aproximadamente 20 atm a aproximadamente 35 atm, de aproximadamente 5 atm a aproximadamente 30 atm, de aproximadamente 6 atm a aproximadamente 25 atm, de aproximadamente 8 atm a aproximadamente 23 atm, o de aproximadamente 10 atm a aproximadamente 20 atm), en donde 1 bar = 1,01325 atm.

En algunos casos, un balón recubierto de amnios se puede inflar a baja presión (por ejemplo, una presión más baja que la que se usa típicamente con la angioplastia con balón que incluye la implantación de un stent). Por ejemplo, un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción inflado a baja presión puede inflarse a una presión de menos de 10 atm (por ejemplo, menos de 9 atm, menos de 8 atm, menos de 7 atm, menos de 6 atm, o menos de aproximadamente 5 atm). Los métodos de uso de balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción también pueden incluir desinflar y retirar los balones recubiertos de amnios.

Un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción se puede insertar en el vaso sanguíneo estenótico usando cualquier técnica apropiada. Por ejemplo, se puede insertar un balón recubierto de amnios a través de una punción percutánea en el brazo o la ingle. En algunos casos, los métodos de uso de balones recubiertos de

5 amnios proporcionados en la presente descripción pueden incluir el uso de un cable guía para guiar un balón recubierto de amnios a un vaso sanguíneo estenótico. En algunos casos, los métodos para usar balones recubiertos de amnios proporcionados en la presente descripción pueden incluir el uso de imágenes ópticas (por ejemplo, rayos X, guía fluoroscópica y/o tinte de contraste radiopaco) para guiar un balón recubierto de amnios a un vaso sanguíneo estenótico.

10 En algunos casos, se puede identificar que un mamífero tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos usando cualquier técnica apropiada. Los ejemplos de técnicas que se pueden usar para identificar a un mamífero que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos incluyen, entre otros, angiografía (por ejemplo, angiografía coronaria), microfotografía, prueba de estrés, ultrasonido (por ejemplo, ultrasonido Doppler y ultrasonido intravascular), calcio coronario puntuación (por ejemplo, por TC), medición de la carótida (por ejemplo, medición del grosor de la capa íntima carotídea (IMT) por ultrasonido), medición fisiológica (por ejemplo, análisis de subclases de lipoproteínas, HbA1c, hs-CRP y homocisteína) y/o técnicas de imágenes nucleares (por ejemplo, PET y SPECT).

15 Un vaso sanguíneo estenótico puede estar en cualquier lugar apropiado del cuerpo. Ejemplos de lugares del cuerpo que pueden tener vasos sanguíneos estenóticos incluyen, sin limitación, las piernas, el cuello, el corazón, los riñones, la aorta, el tórax y el abdomen.

20 Cuando un vaso sanguíneo estenótico es un vaso sanguíneo obstruido, la obstrucción puede ser cualquier tipo apropiado de obstrucción. Los ejemplos de obstrucciones que pueden estrechar un vaso sanguíneo incluyen, sin limitación, calcificación (por ejemplo, depósitos de calcio que se acumulan y/o cristalizan en tejidos blandos como arterias) y placas (por ejemplo, placas ateroscleróticas como placas ateromatosas). En algunos casos, las placas pueden incluir calcificación (por ejemplo, una placa calcificada). Por ejemplo, un ser humano que tenga estenosis puede tener calcificación en una arteria carótida.

25 Cualquier tipo de mamífero que tenga uno o más vasos sanguíneos estenóticos puede tratarse como se describe en este documento. Los ejemplos de mamíferos que pueden tratarse con un balón recubierto de amnios proporcionado en este documento incluyen, entre otros, humanos, primates no humanos (por ejemplo, monos), perros, gatos, caballos, vacas, cerdos, ovejas, conejos, ratones y ratas. Por ejemplo, los seres humanos que tienen uno o más vasos sanguíneos estenóticos pueden tratarse con un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción.

30 Cuando se trata a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos, cualquier vaso sanguíneo apropiado (por ejemplo, una arteria o una vena) puede estrecharse y/u obstruirse. En los casos en que un vaso sanguíneo estenótico es una arteria, la arteria puede ser una arteria periférica (por ejemplo, una arteria de la pierna como la arteria poplítea, una arteria tibial (por ejemplo, una arteria tibial posterior o anterior), una arteria peronea, una arteria plantar (por ejemplo, una arteria plantar lateral, medial o profunda), o una arteria dorsal del pie), una arteria coronaria (por ejemplo, una arteria carótida, una arteria coronaria principal izquierda distal (LMCA), una arteria circunfleja izquierda (LCX), o una arteria descendente anterior izquierda (LAD)), o una arteria renal. En los casos en los que un vaso sanguíneo estenótico es una vena, la vena puede ser una vena subclavia. Por ejemplo, un ser humano que tiene una arteria carótida estenótica puede tratarse utilizando un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción en un procedimiento de angioplastia descrito en la presente descripción (por ejemplo, un procedimiento de angioplastia sin stent).

45 En algunos casos, un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos puede tener una afección asociada con uno o más vasos sanguíneos estenóticos. La condición asociada con uno o más vasos sanguíneos estenóticos puede ser cualquier condición apropiada. Los ejemplos de afecciones que pueden incluir un vaso sanguíneo estenótico (por ejemplo, estrechado y/u obstruido) incluyen, entre otros, enfermedad cardíaca, enfermedad cardiovascular, arteriosclerosis (por ejemplo, aterosclerosis), enfermedad arterial periférica (EAP; por ejemplo, EAP asociada con diabetes), hipertensión vascular renal, enfermedad de la arteria carótida y enfermedad de la arteria coronaria (CAD). Por ejemplo, un ser humano que tiene aterosclerosis puede tratarse utilizando un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción en un procedimiento de angioplastia descrito en la presente descripción (por ejemplo, un procedimiento de angioplastia sin stent). Por ejemplo, un ser humano que tiene CAD puede tratarse utilizando un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción en un procedimiento de angioplastia descrito en la presente descripción (por ejemplo, un procedimiento de angioplastia sin stent).

60 En algunos casos, los métodos y materiales proporcionados en este documento pueden usarse para reducir los síntomas asociados con uno o más vasos sanguíneos estenóticos. En algunos casos, se puede usar un catéter con balón que tiene un balón recubierto con amnios para reducir uno o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o más) síntomas asociados con la estenosis de los vasos sanguíneos. Se apreciará que los síntomas asociados con la estenosis diferirán según qué vaso sanguíneo esté estenótico y según a qué órgano(s) el vaso sanguíneo estenótico suministre sangre. Por ejemplo, los síntomas asociados con una arteria coronaria estenótica pueden incluir, sin limitación, trastornos cardiovasculares (por ejemplo, accidente cerebrovascular o ataque cardíaco), dolor en el pecho (por ejemplo, angina), dificultad para respirar, sudoración, náuseas, mareos o aturdimiento, palpitaciones y arritmias. Por ejemplo, los síntomas asociados con una arteria carótida estenótica pueden incluir, sin limitación, debilidad, confusión, dificultad para hablar, mareos, dificultad para caminar, dificultad para pararse, visión borrosa, entumecimiento (por

ejemplo, de la cara, brazos y/o piernas), dolor de cabeza intenso y pérdida del conocimiento. Por ejemplo, los síntomas asociados con una arteria periférica estenótica pueden incluir, sin limitación, claudicación, calambres, hormigueo, dolor, entumecimiento, heridas, temperatura corporal reducida y crecimiento deficiente de las uñas en brazos y/o piernas. Por ejemplo, los síntomas asociados con una arteria renal estenótica pueden incluir, sin limitación, disminución del flujo sanguíneo renal y enfermedad renal crónica. En algunos casos, se puede usar un catéter con balón que tiene un balón recubierto con amnios para eliminar uno o más síntomas asociados con un vaso sanguíneo estenótico. Por ejemplo, un ser humano que tenga uno o más vasos sanguíneos estenóticos puede tratarse usando un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción en un procedimiento de angioplastia descrito en la presente descripción (por ejemplo, un procedimiento de angioplastia sin stent) para reducir o eliminar la claudicación, los calambres, el hormigueo, el dolor, entumecimiento, heridas, temperatura corporal reducida y/o crecimiento deficiente de las uñas en las manos y/o los pies. Por ejemplo, un ser humano que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos puede tratarse utilizando un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción en un procedimiento de angioplastia descrito en la presente descripción (por ejemplo, un procedimiento de angioplastia sin stent) para reducir o eliminar el dolor de pecho.

En algunos casos, los métodos y materiales proporcionados en este documento se pueden usar para ensanchar (por ejemplo, reabrir) un vaso sanguíneo estenótico. En algunos casos, un balón recubierto de amnios (por ejemplo, un catéter con balón que tiene un balón recubierto de amnios) descrito en la presente descripción puede inflarse dentro de un vaso sanguíneo estenótico para ensanchar el vaso sanguíneo. Por ejemplo, un ser humano que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos puede tratarse usando un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción en un procedimiento de angioplastia descrito en la presente descripción (por ejemplo, un procedimiento de angioplastia sin stent) para ensanchar un vaso sanguíneo estenótico. En algunos casos, los métodos proporcionados en este documento pueden incluir el ensanchamiento de un vaso sanguíneo estenótico para que esté abierto del 20 % al 100 % aproximadamente (por ejemplo, del 25 % al 95 % aproximadamente, del 30 % al 90 % aproximadamente, del 50 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 75 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, o aproximadamente de 75 % a aproximadamente 100 % abierto). Por ejemplo, un balón recubierto de amnios proporcionado en este documento se puede inflar dentro de un vaso sanguíneo estenótico para abrir completamente (por ejemplo, 100 %) el vaso sanguíneo. En algunos casos, los métodos proporcionados en este documento (por ejemplo, después de la angioplastia) pueden tener menos del 50 % (por ejemplo, menos del 45 %, menos del 40 %, menos del 30 %, menos del 25 %, menos del 20 %, menos del 15 %, menos del 10 % o menos del 5 % de retroceso.

En algunos casos, los métodos y materiales proporcionados en este documento pueden usarse para reducir o eliminar una obstrucción de un vaso sanguíneo estenótico. En algunos casos, un balón recubierto de amnios (por ejemplo, un catéter con balón que tiene un balón recubierto de amnios) descrito en la presente descripción puede inflarse dentro de un vaso sanguíneo estenótico para reducir o eliminar una obstrucción del vaso sanguíneo. Por ejemplo, un ser humano que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos puede tratarse usando un balón recubierto de amnios provisto en un procedimiento de angioplastia descrito en este documento (por ejemplo, un procedimiento de angioplastia sin stent) para reducir o eliminar una obstrucción de un vaso sanguíneo estenótico. En algunos casos, los métodos proporcionados en la presente descripción pueden incluir la reducción del tamaño de una obstrucción en un vaso sanguíneo de aproximadamente un 20 % del volumen a aproximadamente un 100 % del volumen (por ejemplo, aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 75 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % o aproximadamente 75 % a aproximadamente 100 % en volumen). Por ejemplo, un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción se puede inflar dentro de un vaso sanguíneo estenótico para eliminar completamente (por ejemplo, reducir en un 100 %) una obstrucción en un vaso sanguíneo.

En algunos casos, los métodos y materiales proporcionados en este documento se pueden usar para aumentar el flujo sanguíneo en un vaso sanguíneo. En algunos casos, un balón recubierto de amnios (por ejemplo, un catéter con balón que tiene un balón recubierto de amnios) descrito en la presente descripción puede inflarse dentro de un vaso sanguíneo estenótico para aumentar el flujo sanguíneo en el vaso sanguíneo. Por ejemplo, un ser humano que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos puede tratarse usando un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción en un procedimiento de angioplastia descrito en la presente descripción (por ejemplo, un procedimiento de angioplastia sin stent) para aumentar el flujo sanguíneo en un vaso sanguíneo. En algunos casos, los métodos proporcionados en este documento pueden incluir el aumento del flujo sanguíneo en un vaso sanguíneo de aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 % (por ejemplo, entre de aproximadamente 25 % a aproximadamente 95 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, o de aproximadamente 75 % a

aproximadamente 100 %. En algunos casos, los métodos proporcionados en este documento se pueden utilizar para aumentar el flujo sanguíneo en una arteria entre aproximadamente 50 cm/s y aproximadamente 250 cm/s (por ejemplo, entre aproximadamente 55 cm/s y aproximadamente 250 cm/s, entre aproximadamente 60 cm/s y aproximadamente 250 cm/s, entre aproximadamente 75 cm/s y aproximadamente 250 cm/s, entre aproximadamente 100 cm/s y aproximadamente 250 cm/s, entre aproximadamente 50 cm/s y aproximadamente 225 cm/s, entre aproximadamente 50 cm/s y aproximadamente 200 cm/s, entre aproximadamente 50 cm/s y aproximadamente 175 cm/s, entre aproximadamente 50 cm/s y aproximadamente 150 cm/s, entre aproximadamente 65 cm/s y aproximadamente 225 cm/s, entre aproximadamente 75 cm/s y aproximadamente 200 cm/s, o entre aproximadamente 100 cm/s y aproximadamente 150 cm/s). Por ejemplo, un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción se puede inflar dentro de una arteria estenótica para restaurar un flujo sanguíneo normal.

En algunos casos, los métodos y materiales proporcionados en este documento se pueden usar para administrar una preparación de tejido amniótico a un vaso sanguíneo estenótico. En algunos casos, un balón recubierto de amnios (por ejemplo, un catéter con balón que tiene un balón recubierto de amnios) descrito en la presente descripción puede inflarse dentro de un vaso sanguíneo estenótico para reducir o eliminar una obstrucción del vaso sanguíneo. Por ejemplo, un balón recubierto de amnios (por ejemplo, un catéter con balón que tiene un balón recubierto de amnios) descrito en la presente descripción se puede inflar dentro de un vaso sanguíneo estenótico para suministrar una preparación de tejido amniótico a un vaso sanguíneo estenótico. En algunos casos, los métodos proporcionados en este documento pueden incluir la administración a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) de una preparación de tejido amniótico hecha con aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 g (por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 1 g a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 5 g, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 g, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 5 g, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1 g, o de aproximadamente 1 g a aproximadamente 5 g) de tejido amniótico por kg de peso corporal del sujeto a tratar.

Los métodos para usar balones recubiertos de amnios proporcionados en este documento (por ejemplo, para tratar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que tiene uno o más vasos sanguíneos estenóticos se pueden usar como una terapia combinada con uno o más agentes/terapias adicionales utilizados para tratar enfermedades del corazón (por ejemplo, cardiopatía que afecta a uno o más vasos sanguíneos estenóticos). Por ejemplo, una terapia de combinación utilizada para tratar vasos sanguíneos estenóticos puede incluir angioplastia con un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción y administrar al mamífero uno o más agentes para tratar vasos sanguíneos estenóticos, como betabloqueantes (por ejemplo, metoprolol, atenolol y bisoprolol), bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (por ejemplo, losartán, valsartán y olmesartán), estatinas (por ejemplo, atorvastatina, lovastatina, simvastatina) y anticoagulantes (por ejemplo, anticoagulantes como la heparina o la warfarina, y fármacos antiplaquetarios como la aspirina. En los casos en los que un vaso sanguíneo estenótico incluye calcificación (por ejemplo, una placa calcificada), los métodos proporcionados en la presente descripción pueden incluir uno o más agentes y/o terapias para tratar la calcificación. Los ejemplos de agentes que pueden usarse para tratar la calcificación incluyen, sin limitación, vitamina K (por ejemplo, vitamina K2) y vitamina D (por ejemplo, si la vitamina K es normal). Los ejemplos de terapias que se pueden usar para tratar la calcificación incluyen, sin limitación, aterectomía (por ejemplo, aterectomía orbital, rotacional, con láser o direccional). En los casos en que los balones recubiertos de amnios descritos en la presente descripción se usan en combinación con uno o más agentes/terapias para tratar vasos sanguíneos estenóticos, el uno o más agentes/terapias para tratar vasos sanguíneos estenóticos se pueden administrar/realizar al mismo tiempo o de forma independiente. Por ejemplo, la angioplastia con un balón recubierto de amnios proporcionado en la presente descripción se puede realizar en primer lugar, y uno o más agentes/terapias para tratar los vasos sanguíneos estenóticos se pueden administrar en segundo lugar, o viceversa.

La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

- 5
1. Un catéter con balón de angioplastia que comprende un balón de angioplastia, en donde dicho balón de angioplastia comprende un revestimiento que comprende
- 10
- como único ingrediente activo, una preparación de tejido amniótico;  
o  
como únicos ingredientes activos, una preparación de tejido amniótico y uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en un corticosteroide, un glucocorticoide, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, dexametasona, un antibiótico, un agente antifúngico, un fármaco antiproliferativo, o un fármaco inmunosupresor.
- 15
2. El catéter con balón de angioplastia de la reivindicación 1, en donde dicha preparación de tejido amniótico tiene células viables.
- 20
3. El catéter con balón de angioplastia de la reivindicación 1, en donde dicha preparación de tejido amniótico carece de células viables.
- 25
4. El catéter con balón de angioplastia de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicha preparación de tejido amniótico es una preparación de tejido amniótico seco.
- 30
5. El catéter con balón de angioplastia de la reivindicación 4, en donde dicha preparación de tejido amniótico seco tiene un contenido de agua inferior a aproximadamente el 8 por ciento.
6. El catéter con balón de angioplastia de la reivindicación 4, en donde dicha preparación de tejido amniótico seco tiene un tamaño de partícula que oscila de aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ .
7. El catéter con balón de angioplastia de la reivindicación 1, en donde dicho catéter con balón de angioplastia es un catéter con balón de angioplastia sin stent.