

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 871 499**

51 Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2018** **PCT/US2018/032833**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2018** **WO18213352**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2018** **E 18730521 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.04.2021** **EP 3624863**

54 Título: **Dispositivo médico con recubrimiento de elución de fármaco y capa intermedia**

30 Prioridad:

15.05.2017 US 201762506575 P
02.11.2017 US 201762580676 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2021

73 Titular/es:

C.R. BARD, INC. (100.0%)
IP Law Group, 850 West Rio Salado Parkway
Tempe, AZ 85281, US

72 Inventor/es:

RYAN, KIRSTEN;
SCHORN, IAN y
WANG, JEFFREY

74 Agente/Representante:

ROMERAL CABEZA, Ángel

ES 2 871 499 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

Dispositivo médico con recubrimiento de elución de fármaco y capa intermedia

5 **Campo**

La presente invención se refiere a catéteres de balón recubiertos y a su uso para administrar de manera rápida y eficiente/eficaz un agente terapéutico a un tejido o luz corporal particular, para el tratamiento de enfermedad y particularmente para reducir la estenosis y pérdida tardía de luz de una luz corporal. La presente invención también

10 se refiere a métodos de fabricación de estos catéteres de balón.

Antecedentes

Se ha vuelto cada vez más habitual tratar una variedad de estados médicos introduciendo un dispositivo médico en el sistema vascular u otra luz dentro de un paciente humano o veterinario tal como el esófago, tráquea, colon, vías biliares, conductos sinusales, fosas nasales, arterias renales o vías urinarias. Por ejemplo, los dispositivos médicos usados para el tratamiento de enfermedad vascular incluyen endoprótesis, catéteres, catéteres de balón, hilos guía, cánulas y similares. Aunque inicialmente parece que estos dispositivos médicos son satisfactorios, con frecuencia los beneficios se ven comprometidos por la aparición de complicaciones, tales como trombosis tardía o recidiva de enfermedad, tal como estenosis (reestenosis), después de tal tratamiento.

Por ejemplo, la reestenosis implica una respuesta fisiológica a la lesión vascular provocada por angioplastia. La respuesta da como resultado deposición de trombos, infiltración de leucocitos y macrófagos, proliferación/migración de células de músculo liso, fibrosis y deposición de matriz extracelular. La inflamación desempeña un papel fundamental que vincula la lesión vascular temprana con la eventual consecuencia de crecimiento neointimal y afectación de la luz. En arterias lesionadas por balón, el reclutamiento de leucocitos está confinado a la infiltración temprana de neutrófilos, mientras que en arterias con endoprótesis, el reclutamiento temprano de neutrófilos va seguido por una acumulación prolongada de macrófagos. El uso ampliamente extendido de endoprótesis coronarias ha alterado la respuesta vascular frente a lesión provocando un estado inflamatorio más intenso y prolongado, debido a irritación crónica a partir del cuerpo extraño implantado y, en el caso de endoprótesis de elución de fármaco (DES), a partir de una biocompatibilidad insuficiente del recubrimiento de polímero.

A lo largo de los últimos años, se han desarrollado numerosos sistemas de administración de fármaco locales para el tratamiento y/o la prevención de reestenosis después de la colocación de endoprótesis o angioplastia de balón. Los ejemplos incluyen catéteres de administración de fármaco locales, catéteres de balón de administración de fármaco y endoprótesis recubiertas por fármaco polimérico. Dado que muchas enfermedades afectan a un órgano o sitio local específico dentro del organismo, resulta ventajoso tratar de manera preferible únicamente la zona afectada. Esto evita altos niveles de fármaco sistémicos, que pueden dar como resultado efectos secundarios adversos, y concentra los agentes terapéuticos en la zona local en la que se necesitan. Tratando únicamente el tejido enfermo, puede reducirse significativamente la cantidad total de fármaco usada. Además, la administración de fármaco local puede permitir el uso de determinados agentes terapéuticos eficaces, que anteriormente se ha considerado que son demasiado tóxicos o no específicos para su uso sistémico.

Un ejemplo de un sistema de administración local es una endoprótesis de elución de fármaco (DES). La endoprótesis está recubierta con un polímero en el que hay fármaco impregnado. Cuando se inserta la endoprótesis en un vaso sanguíneo, el fármaco se libera lentamente. Se ha notificado la liberación lenta del fármaco, que tiene lugar a lo largo de un periodo de semanas a meses, como una de las principales ventajas de usar DES. Sin embargo, aunque la liberación lenta puede ser ventajosa en el caso en el que se despliega un cuerpo extraño, tal como una endoprótesis, que es una fuente de irritación crónica e inflamación, si no se implanta un cuerpo extraño, en su lugar resulta ventajoso administrar rápidamente fármaco al tejido vascular en el momento del tratamiento para inhibir la inflamación y proliferación celular tras la lesión aguda. Por tanto, una desventaja considerable de una DES, o cualquier otro dispositivo médico implantado, diseñado para la liberación sostenida de un fármaco, es que el fármaco es incapaz de liberarse rápidamente en el vaso.

Adicionalmente, aunque inicialmente se mostró que las endoprótesis de elución de fármaco eran una técnica eficaz para reducir y prevenir la reestenosis, recientemente se ha cuestionado su eficacia y seguridad. Una complicación potencialmente mortal de la tecnología, la trombosis tardía, ha surgido como una preocupación principal. Las endoprótesis de elución de fármaco provocan una alteración sustancial de la cicatrización arterial, caracterizada por una falta de reendotelización completa y una persistencia de fibrina en comparación con endoprótesis metálicas sin revestimiento (BMS), que se entiende que es la causa subyacente de trombosis por DES tardía. También han surgido preocupaciones de que la matriz polimérica en la endoprótesis en la que se incorpora el fármaco anti-proliferativo puede exacerbar la inflamación y trombosis, dado que los polímeros usados no son lo suficientemente biocompatibles. Estos sistemas poliméricos están diseñados para facilitar la liberación sostenida a largo plazo de fármaco a lo largo de un periodo de días, meses o años, no a lo largo de un periodo de segundos o minutos. Estos recubrimientos de fármaco poliméricos de dispositivos médicos no se degradan a lo largo del tiempo y pueden permanecer en el dispositivo incluso después de liberarse el fármaco. Aunque se usen polímeros biodegradables, el polímero y fármaco

no se liberan al mismo tiempo. Por tanto, combinar un agente terapéutico con un polímero en un recubrimiento de dispositivo médico puede tener desventajas significativas.

Otra limitación importante de la DES es que los fármacos insolubles en agua no se distribuyen de manera uniforme en la matriz polimérica del recubrimiento. Además, el fármaco y el polímero se concentran en los puntales de la endoprótesis, pero no en huecos entre los puntales. La distribución no uniforme de fármaco provoca una liberación de fármaco no uniforme en el tejido de las paredes del vaso. Esto puede provocar daño tisular y trombosis en zonas expuestas a exceso de fármaco y zonas de hiperplasia y reestenosis que se tratan de manera insuficiente. Por tanto, existe una necesidad de mejorar la uniformidad de la administración de fármaco a tejidos diana mejorando la solubilidad del fármaco en recubrimientos de dispositivos médicos aumentando la compatibilidad del fármaco con soportes en los recubrimientos, tales como una matriz polimérica, eliminando o reduciendo de ese modo el tamaño de las partículas de cristal de fármaco en la matriz polimérica u otro recubrimiento para crear una distribución de fármaco uniforme en el recubrimiento de fármaco en el dispositivo médico.

Aún otra limitación importante de la DES es que sólo puede cargarse una cantidad limitada de un agente activo en el área de superficie relativamente pequeña de la endoprótesis. Además, la DES es un material extraño que se deja en el organismo después del procedimiento.

Los sistemas de administración locales no basados en endoprótesis, tales como catéteres de balón, también han sido eficaces en el tratamiento y la prevención de la reestenosis. El balón está recubierto con un agente activo y, cuando se dilata el vaso sanguíneo, se presiona el balón contra la pared del vaso para administrar el agente activo. Por tanto, cuando se usan catéteres de balón, resulta ventajoso que el fármaco en el recubrimiento se libere y absorba rápidamente mediante tejidos del vaso sanguíneo. Cualquier componente del recubrimiento que inhibe la liberación rápida, tal como un lípido o polímero o una partícula de encapsulación, es necesariamente desventajoso para el uso pretendido del catéter de balón, que se infla durante un periodo de tiempo muy breve y después se retira del organismo.

Se ha notificado que los fármacos hidrófilos, tales como heparina, pueden administrarse mediante catéteres de balón recubiertos con hidrogel polimérico. Sin embargo, un recubrimiento de hidrogel polimérico no puede administrar de manera eficaz fármacos insolubles en agua (tales como paclitaxel y rapamicina), porque no pueden mezclarse con el recubrimiento de hidrogel. Además, a medida que se libera un fármaco, el hidrogel polimérico reticulado permanece sobre el balón después de liberarse el fármaco. El agente de contraste de yodo, iopromida, se ha usado con paclitaxel para recubrir catéteres de balón y tiene cierto éxito en el tratamiento de reestenosis. Sin embargo, los agentes de contraste yodados presentan varias desventajas bien conocidas. Cuando se usan para procedimientos de diagnóstico, pueden tener tasas de complicación del 5-30%. Estos agentes están asociados con el riesgo de bradicardia, arritmia ventricular, hipotensión, bloqueo cardíaco, pausa sinusal, taquicardia sinusal y fibrilación. Los agentes de contraste de yodo también pueden inducir insuficiencia renal y, como resultado, hay esfuerzos significativos por retirar estos agentes de contraste del sistema vascular tras los procedimientos de diagnóstico.

Combinar fármacos y dispositivos médicos es un campo complicado de tecnología. Implica los desafíos de formulación habituales, tales como los de productos farmacéuticos orales o inyectables, junto con el desafío añadido de mantener la adherencia del fármaco al dispositivo médico hasta que alcanza el sitio diana y posteriormente administrar el fármaco a los tejidos diana con las cinéticas de liberación y absorción deseadas. Los recubrimientos de fármacos de dispositivos médicos también deben tener propiedades de tal manera que no se agrieten con la expansión y contracción del dispositivo, por ejemplo, de un catéter de balón o una endoprótesis. Además, los recubrimientos no deben alterar el rendimiento funcional, tal como presión de rotura y elasticidad de balones o la resistencia radial de endoprótesis expandidas por balón o autoexpandidas. El grosor de recubrimiento también debe mantenerse a un mínimo, dado que un recubrimiento grueso aumentará el perfil del dispositivo médico y conducirá a una mala maniobrabilidad y capacidad de colocación. Generalmente estos recubrimientos no contienen casi ningún producto químico líquido, que se usan normalmente para estabilizar fármacos. Por tanto, las formulaciones que son eficaces con pastillas o productos inyectables pueden no funcionar en absoluto con recubrimientos de dispositivo médico. Si el fármaco se libera del dispositivo demasiado fácilmente, puede perderse durante la colocación del dispositivo antes de que pueda desplegarse en el sitio diana, o puede salir por rotura del dispositivo durante la fase inicial de inflado y eliminarse mediante lavado antes de presionarse en contacto con tejido diana de una pared de luz corporal. Si el fármaco se adhiere demasiado fuertemente, el dispositivo puede extraerse antes de que pueda liberarse el fármaco y absorberse por tejidos en los tejidos diana.

En algunos casos, pueden aplicarse capas funcionales a catéteres de balón con el propósito de aumentar la adhesión de una capa que contiene fármaco a un catéter de balón. Sin embargo, puede esperarse que un aumento de la adhesión afecte de manera adversa a la captación del fármaco en el sitio diana que está tratándose o la eficacia a largo plazo del fármaco en el sitio diana al menos 14 días o al menos 28 días tras el tratamiento. La patente estadounidense n.º 2016/0250388 divulga dispositivos médicos tales como catéteres de balón, que tienen una capa de recubrimiento que comprende un agente terapéutico (por ejemplo, rapamicina y paclitaxel) y un aditivo tal como polisorbatos y alcoholes de azúcar. Se proporciona una capa adherente subyacente a la capa que contiene fármaco para mejorar la adherencia de la capa de recubrimiento de fármaco a la superficie exterior del dispositivo médico y proteger la integridad del recubrimiento.

Por tanto, todavía existe una necesidad de desarrollar recubrimientos altamente especializados para dispositivos médicos que puedan administrar de manera eficaz/eficiente y rápida agentes terapéuticos, fármacos o materiales bioactivos directamente en una zona de tejido localizada durante o tras un procedimiento médico, para tratar o prevenir enfermedades vasculares y no vasculares tales como reestenosis. El dispositivo debe liberar rápidamente el agente terapéutico de una manera eficaz y eficiente en la ubicación diana deseada, en la que el agente terapéutico debe penetrar rápidamente en el tejido diana para tratar la enfermedad, por ejemplo, para aliviar la estenosis y prevenir la reestenosis y pérdida tardía de luz de una luz corporal. Además, también es deseable que la concentración del agente terapéutico permanezca elevada en el sitio diana al menos 14 días o al menos 28 días tras el tratamiento, para mantener los efectos terapéuticos del agente terapéutico.

Sumario

La presente invención se refiere a un catéter de balón que comprende un balón que tiene una superficie exterior, una capa intermedia que reviste la superficie exterior, y una capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia, en el que: la capa intermedia comprende un poli(p-xilileno); y la capa de recubrimiento comprende un agente terapéutico hidrófobo y al menos un aditivo, en el que el al menos un aditivo comprende un polisorbato y un alcohol de azúcar. La presente invención también se refiere a un método de preparación de un catéter de balón, comprendiendo el método: recubrir una superficie exterior de un catéter de balón con una capa intermedia que comprende un poli(p-xilileno); aplicar una capa de recubrimiento sobre la capa intermedia, comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico hidrófobo y al menos un aditivo, en el que el al menos un aditivo comprende un polisorbato y un alcohol de azúcar.

Excepto cuando se mencione lo contrario, todos los pesos moleculares en el presente documento se notifican en Dalton (g/mol). Los pesos moleculares de materiales poliméricos se notifican como pesos moleculares promedio en peso.

El dispositivo médico es un catéter de balón que tiene un balón inflable expansible. El balón incluye una capa intermedia que comprende un poli(p-xilileno). El poli(p-xilileno) puede incluir parileno C, parileno N, parileno D, parileno X, parileno AF-4, parileno SF, parileno HT, parileno VT-4 (parileno F), parileno CF, parileno A y parileno AM, por ejemplo. Una capa de recubrimiento que contiene fármaco reviste la capa intermedia. La capa de recubrimiento puede incluir un agente terapéutico y al menos un aditivo. La capa de recubrimiento puede incluir un agente terapéutico y dos o más de dos aditivos. En algunas realizaciones, la capa intermedia puede incluir al menos un aditivo. El agente terapéutico es un fármaco hidrófobo. El aditivo o los aditivos pueden incluir tanto una parte hidrófila como una parte de afinidad a fármaco. La parte de afinidad a fármaco es una parte hidrófoba y/o tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals. Tal como se comentará con más detalle, se cree que la combinación de la capa intermedia y la capa que contiene fármaco en dispositivos médicos recubiertos según realizaciones en el presente documento, tales como catéteres de balón, por ejemplo, pueden mostrar beneficios terapéuticos adicionales inesperados más allá de lo que se ha reconocido anteriormente para dispositivos médicos recubiertos que sólo incluyen una capa que contiene fármaco pero no una capa intermedia. La combinación de la capa intermedia y la capa que contiene fármaco en catéteres de balón recubiertos muestra una captación inicial aumentada de agente terapéutico y una eficacia a largo plazo aumentada a al menos 14 días o al menos 28 días, a pesar de cantidades similares de agente terapéutico residual en el dispositivo tras el tratamiento.

El al menos un aditivo según realizaciones de la presente divulgación, que comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en combinación con un agente terapéutico y la capa intermedia, forma un recubrimiento de administración de fármaco eficaz sobre un dispositivo médico sin el uso de aceites y lípidos, evitando de ese modo la dependencia de lipólisis y otras desventajas de formulaciones de recubrimiento basadas en aceite convencionales. Además, los aditivos según realizaciones de la presente divulgación facilitan la rápida elución de fármaco y la penetración superior de fármaco en tejidos en un sitio de enfermedad. Por tanto, los recubrimientos según realizaciones de la presente divulgación proporcionan una tasa y/o alcance potenciados de absorción del agente terapéutico hidrófobo en tejidos enfermos de la vasculatura u otra luz corporal. En realizaciones de la presente divulgación, el dispositivo recubierto administra agente terapéutico a tejido durante un tiempo de despliegue muy breve de menos de 2 minutos y reduce la estenosis y pérdida tardía de luz de una luz corporal.

En una realización, la presente divulgación se refiere a un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el dispositivo una capa intermedia sobre o que reviste una superficie exterior del dispositivo médico y una capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia. El dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, un catéter de infusión tal como tubo de infusión de fármaco perforado distal, un balón perforado, balón doble separado, balón poroso y balón exudante, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter de láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, una endoprótesis recubierta, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula. Además, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura renal, vasculatura arteriovenosa, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

En una realización del dispositivo médico, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie de

un dispositivo médico comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750.

En una realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico comprende un agente terapéutico y un aditivo, en la que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en la que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en la que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en la que el compuesto químico tiene más de cuatro grupos hidroxilo. En una realización, el compuesto químico que tiene más de cuatro grupos hidroxilo tiene un punto de fusión de 120°C o menos, y el compuesto químico es un alcohol o un éster.

En una realización, la capa que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico consiste esencialmente en el agente terapéutico y el aditivo. En una realización, la capa que reviste la superficie exterior del dispositivo médico no incluye un agente de contraste unido mediante enlaces covalentes a yodo. En una realización, el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En una realización, el compuesto químico se elige de aminoalcoholes, ácido hidroxicarboxílico, éster, anhídridos, hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxíster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, alcoholes de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas. En otra realización, el tensioactivo se elige de tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos, ésteres grasos de PEG, ésteres grasos omega-3 de PEG, éter y alcoholes, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de glicerilo con PEG, ésteres grasos de sorbitano con PEG, ésteres grasos de azúcar, ésteres de azúcar con PEG y derivados de los mismos.

En otra realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie de un dispositivo médico comprende un agente terapéutico y un aditivo, en la que el aditivo es un tensioactivo.

En otra realización, el aditivo de la capa de recubrimiento es un compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida, éster. En otra realización, el aditivo es un compuesto químico hidrófilo con uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster con un peso molecular de menos de 5.000-10.000 Dalton, preferiblemente menos de 1000-5.000 Dalton, más preferiblemente menos de 750-1.000 Dalton, o lo más preferiblemente menos de 750 Dalton. Se prefiere que el peso molecular del aditivo sea menor que el del fármaco que va a administrarse. Las moléculas pequeñas pueden difundirse rápidamente y se liberan fácilmente de la superficie del balón de administración, portando fármaco con las mismas. Se difunden rápidamente alejándose del fármaco cuando el fármaco se une al tejido.

En otra realización, el aditivo es una combinación de un tensioactivo y un compuesto químico con uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En otra realización, el aditivo es una combinación de un aminoalcohol y un ácido orgánico; la combinación es ventajosa porque previene la inestabilidad que puede surgir de otro modo debido a la reactividad de ácidos o aminas con fármacos tales como paclitaxel. En otra realización, el aditivo es hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxíster o hidroxiamida. En otra realización, el aditivo es gluconolactona o lactona de ácido ribónico del mismo. En aún otra realización, el aditivo se elige de meglumina/ácido láctico, meglumina/ácido glicólico, meglumina/ácido acético, ácido lactobiónico, Tween 20/sorbitol, Tween 20/ácido lactobiónico, Tween 20/azúcar o derivados de azúcar y N-octanoil-N-metilglucamina. En otra realización, el aditivo es una vitamina o derivado de la misma. En otra realización, el aditivo es un aminoácido o derivado del mismo. En otra realización, el aditivo es una proteína o derivado de la misma. En otra realización, el aditivo es una albúmina. En otra realización, el aditivo es soluble en un disolvente acuoso y es soluble en un disolvente orgánico. En otra realización, el aditivo es un ácido orgánico o un anhídrido del mismo. En aún otra realización, el aditivo se elige de oleato de sorbitano y ésteres grasos de sorbitano.

En otra realización, la capa de recubrimiento que reviste la superficie de la capa intermedia y el dispositivo médico comprende un agente terapéutico y un aditivo, en la que el aditivo es soluble en agua, y en la que el aditivo es un compuesto químico que tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750.

En una realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico no incluye aceite, un lípido o un polímero. En otra realización, la capa que reviste la superficie exterior del dispositivo médico no incluye aceite. En otra realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico no incluye un polímero. En otra realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico no incluye un aditivo puramente hidrófobo. En una realización, el aditivo no es un agente terapéutico. En otra realización, el aditivo no es ácido salicílico o sales del mismo.

En otra realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico comprende un agente terapéutico y un aditivo, en la que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en la que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, y en la que el aditivo se elige de p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, oleato de PEG, estearato de PEG, laurato de glicerilo con PEG, Tween 20, Tween 40, Tween 60, oleato de glicerilo con PEG, estearato de glicerilo con PEG, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo 6, oleato de poliglicerilo 6, miristato de poliglicerilo 6, palmitato de poliglicerilo 6, laurato de poliglicerilo 10, oleato de poliglicerilo 10, miristato de poliglicerilo 10, palmitato de poliglicerilo 10, monolaurato de sorbitano con PEG, monolaurato de sorbitano con PEG, monooleato de sorbitano con PEG, estearato de sorbitano con PEG, oleil éter de PEG, lauril éter de PEG, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decilo-β-D-glucopiranosido, n-decil-β-D-maltopiranosido, n-dodecil-β-D-glucopiranosido, n-dodecil-β-D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil-β-D-glucopiranosido, n-heptil-β-D-tiogluconósido, n-hexil-β-D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil-β-D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil-β-D-glucopiranosido, octil-β-D-tiogluconósido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina; anhídrido acético, anhídrido benzoico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, pirrolidona-carboxilato de sodio, dianhídrido etilendiaminatetraacético, anhídrido maleico, anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; cicotiamina, dexpanthenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfato sódico de menadiona, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U; albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, α-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de docecil-trimetil-amonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquil-metilbencil-amonio y ésteres dialquílicos de ácido sulfosuccínico de sodio, L-ácido ascórbico y su sal, D-ácido glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, acetaminofén, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multiglicerol, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, y derivados y combinaciones de los mismos.

En una realización, el agente terapéutico es uno de compuestos antiproliferativos tales como paclitaxel y análogos del mismo, rapamicina y análogos de la misma, beta-lapachona y análogos de la misma, vitamina D biológica y análogos de la misma, y una mezcla de estos agentes terapéuticos. En otra realización, el agente terapéutico está en combinación con un segundo agente terapéutico, en el que el agente terapéutico es uno de paclitaxel, rapamicina y análogos de los mismos, y en el que el segundo agente terapéutico es uno de beta-lapachona, vitamina D biológica activa y sus análogos.

En una realización del dispositivo médico, el dispositivo es capaz de liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar agente terapéutico al tejido en de aproximadamente 0,1 minutos a 3 minutos o de aproximadamente 0,1 minutos a 2 minutos. En una realización, la concentración del agente terapéutico en la capa es de desde 1 hasta 20 µg/mm². En una realización, la concentración del agente terapéutico en la capa es de desde 2 hasta 10 µg/mm². En una realización, el agente terapéutico no es soluble en agua.

En una realización, el aditivo potencia la liberación del agente terapéutico fuera del balón. En otra realización, el aditivo potencia la penetración y absorción del agente terapéutico en tejido. En otra realización, el aditivo tiene una solubilidad en agua y etanol de al menos 1 mg/ml y el agente terapéutico no es soluble en agua.

En otra realización del dispositivo médico, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico comprende un agente terapéutico y al menos dos aditivos, en el que cada uno de los aditivos comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, y en el que cada aditivo es soluble en disolvente orgánico polar y es soluble en agua. En un aspecto de esta realización, el disolvente orgánico polar se elige de metanol, etanol, isopropanol, acetona, dimetilformida, tetrahidrofurano, metil etil cetona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, acetato de etilo y cloroformo y mezclas de estos disolventes orgánicos polares con agua. En otro aspecto de esta realización, el dispositivo comprende además una capa superior que reviste la superficie de la capa que reviste la superficie exterior del dispositivo médico para reducir la pérdida de fármaco durante el tránsito a través de un organismo hasta el tejido diana.

En otra realización del dispositivo médico, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo reduce el tamaño de cristal y el número de partículas del agente terapéutico, y en el que el aditivo es soluble en agua y el agente terapéutico no es soluble en agua.

En otra realización del dispositivo médico, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo tiene una cadena grasa de un ácido, éster, éter o alcohol, en el que la cadena grasa puede insertarse directamente en estructuras de membrana lipídica del tejido, y en el que el agente terapéutico no es soluble en agua.

En otra realización del dispositivo médico, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte hidrófoba, en el que el aditivo puede penetrar en, y reordenar, estructuras de membrana lipídica del tejido, y en el que el agente terapéutico no es soluble en agua y no está encerrado en micelas o encapsulado en partículas poliméricas.

En otra realización del dispositivo médico, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que el aditivo tiene una cadena grasa de un ácido, éster, éter o alcohol, en el que la cadena grasa se inserta directamente en estructuras de membrana lipídica de tejido, en el que el aditivo tiene uno o más grupos funcionales que tienen afinidad por el fármaco mediante formación de enlaces de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals (los grupos funcionales incluyen hidroxilo, éster, amida, ácido carboxílico, amina primaria, secundaria y terciaria, carbonilo, anhídridos, óxidos y aminoalcoholes), en el que el agente terapéutico no es soluble en agua y no está encerrado en micelas o encapsulado en partículas poliméricas, y en el que la capa no incluye un polímero, y la capa no incluye un agente de contraste unido mediante enlaces covalentes a yodo.

En aún otra realización, la presente divulgación se refiere a un recubrimiento de endoprótesis para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el recubrimiento de endoprótesis una capa que reviste una superficie de la endoprótesis. En un aspecto de esta realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie de la endoprótesis comprende un agente terapéutico, un aditivo y una matriz polimérica, en la que el agente terapéutico está dispersado, pero no encapsulado, como partículas en la matriz polimérica, en la que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en la que la afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals. En un aspecto de esta realización, el aditivo mejora la compatibilidad del agente terapéutico y la matriz polimérica, el aditivo reduce los tamaños de partícula y mejora la uniformidad de distribución del agente terapéutico en la matriz polimérica, y el aditivo potencia la rápida liberación del fármaco a partir de la matriz polimérica.

En aún otra realización, la presente divulgación se refiere a un recubrimiento de dispositivo médico para administrar un tejido que se prepara a partir de una mezcla. En un aspecto de esta realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico se prepara a partir de una mezcla que comprende una fase orgánica que contiene partículas de fármaco dispersadas en la misma y una fase acuosa que contiene un aditivo soluble en agua. En un aspecto de esta realización, el aditivo soluble en agua se elige de polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polipéptidos, tensioactivos solubles en agua, vitaminas solubles en agua y proteínas. En otro aspecto de esta realización, la preparación de la mezcla incluye homogenización en condiciones de alta cizalladura y opcionalmente a presión.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un catéter de balón para administrar un agente terapéutico a un vaso sanguíneo, comprendiendo el catéter una capa de recubrimiento que reviste una superficie exterior de un balón. En una realización del catéter de balón, la capa de recubrimiento comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, y en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750.

En otra realización del catéter de balón, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior

del dispositivo médico comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene más de cuatro grupos hidroxilo. En un aspecto de esta realización, el compuesto químico que tiene más de cuatro grupos hidroxilo tiene un punto de fusión de 120°C o menos, y el compuesto químico es un alcohol o un éster.

En una realización del catéter de balón, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico consiste esencialmente en el agente terapéutico y el aditivo. En otra realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del dispositivo médico no incluye un agente de contraste unido mediante enlaces covalentes a yodo.

En una realización, el tensioactivo se elige de tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos, ésteres grasos de PEG, ésteres grasos omega-3 de PEG, éter y alcoholes, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de glicerilo con PEG, ésteres grasos de sorbitano con PEG, ésteres grasos de azúcar, ésteres de azúcar con PEG y derivados de los mismos. En una realización, el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En una realización, el compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster se elige de aminoalcoholes, ácido hidroxicarboxílico, éster y anhídridos, hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxieéster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, alcoholes de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas.

En una realización del catéter de balón, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del balón no incluye un aditivo puramente hidrófobo. En otra realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del balón no contiene un agente de contraste yodado. En otra realización, el aditivo no es un agente terapéutico. En otra realización, el aditivo no es ácido salicílico o sales del mismo. En otra realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del balón no incluye aceite, un lípido o un polímero. En aún otra realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del balón no incluye aceite. En otro aspecto de esta realización, la capa de recubrimiento no incluye un polímero.

En una realización del catéter de balón, el aditivo en la capa de recubrimiento que comprende el agente terapéutico y el aditivo se elige de polietilenglicol (PEG), p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, Tween 20, Tween 40, Tween 60, oleato de PEG, estearato de PEG, laurato de glicerilo con PEG, oleato de glicerilo con PEG, estearato de glicerilo con PEG, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo 6, oleato de poliglicerilo 6, miristato de poliglicerilo 6, palmitato de poliglicerilo 6, laurato de poliglicerilo 10, oleato de poliglicerilo 10, miristato de poliglicerilo 10, palmitato de poliglicerilo 10, monolaurato de sorbitano con PEG, monolaurato de sorbitano con PEG, monooleato de sorbitano con PEG, estearato de sorbitano con PEG, oleil éter de PEG, lauril éter de PEG, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil-β-D-glucopiranosido, n-decil-β-D-maltopiranosido, n-dodecil-β-D-glucopiranosido, n-dodecil-β-D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil-β-D-glucopiranosido, n-heptil-β-D-tioglucofósido, n-hexil-β-D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil-β-D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil-β-D-glucopiranosido, octil-β-D-tioglucofósido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina; anhídrido acético, anhídrido benzoico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, pirrolidona-carboxilato de sodio, dianhídrido etilendiaminatetraacético, anhídrido maleico, anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; cicotiamina, dexpantenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito sódico de menadiona, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U; albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, a-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de docecil-trimetil-amonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquil-metilbencil-amonio y ésteres dialquílicos de ácido sulfosuccínico de sodio, L-ácido ascórbico y su sal, D-ácido glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucómico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, acetaminofén, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, y derivados y combinaciones de los mismos.

En una realización, el agente terapéutico es uno de paclitaxel y análogos del mismo, rapamicina y análogos de la misma, beta-lapachona y análogos de la misma, vitamina D biológica y análogos de la misma, y una mezcla de estos agentes terapéuticos. En otra realización, el agente terapéutico está en combinación con un segundo agente terapéutico, en el que el agente terapéutico es uno de paclitaxel, rapamicina y análogos de los mismos, y en el que el segundo agente terapéutico es uno de beta-lapachona, vitamina D biológica activa y sus análogos. En una realización, el agente terapéutico no es soluble en agua.

En una realización, el aditivo es soluble en un disolvente orgánico y en agua. En otra realización, el aditivo potencia la penetración y absorción del agente terapéutico en tejido del vaso sanguíneo. En otra realización, el agente terapéutico no es soluble en agua. En otra realización, el aditivo tiene una solubilidad en agua y etanol de al menos 1 mg/ml, y el agente terapéutico no es soluble en agua.

En una realización del catéter de balón, el catéter comprende además una capa adherente entre la superficie exterior del balón y la capa de recubrimiento. En otra realización, el catéter comprende además una capa superior que reviste la capa de recubrimiento, en la que la capa superior reduce la pérdida del agente terapéutico durante el tránsito a través de un organismo hasta el vaso sanguíneo. La capa superior comprende un aditivo seleccionado de esos aditivos, según realizaciones de la divulgación descritas en el presente documento. La capa superior se disolverá lentamente durante el tránsito a través de un organismo hasta la luz corporal hasta el sitio diana para intervención terapéutica. Esta capa superior reducirá la pérdida de fármaco durante el tránsito y aumentará el fármaco disponible para el tejido cuando el dispositivo médico de realizaciones de la presente divulgación se presiona en contacto con tejido luminal. En una realización, el aditivo en la capa superior es menos hidrófilo que el aditivo en la capa de recubrimiento. En otra realización, el catéter comprende además una capa de disolvente de dimetilsulfóxido, en la que la capa de disolvente de dimetilsulfóxido reviste la superficie de la capa de recubrimiento.

En una realización, el catéter de balón es capaz de liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar el agente terapéutico al vaso sanguíneo en de aproximadamente 0,1 minutos a 3 minutos o de aproximadamente 0,1 minutos a 2 minutos.

En una realización del catéter de balón, la concentración del agente terapéutico en la capa de recubrimiento es de desde 1 hasta 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. En otra realización, la concentración del agente terapéutico en la capa de recubrimiento es de desde 2 hasta 10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un catéter de balón para administrar un agente terapéutico a un vaso sanguíneo. En un aspecto de esta realización, el catéter comprende un elemento alargado que tiene una luz y un extremo distal, un balón expansible unido al extremo distal del elemento alargado y en comunicación de fluido con la luz, y una capa de recubrimiento que reviste una capa intermedia y la superficie exterior del balón. En un aspecto de esta realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia y la superficie exterior del balón comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750, y en el que el catéter es capaz de liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar el agente terapéutico a tejido del vaso sanguíneo en menos de aproximadamente 3 minutos o menos de aproximadamente 2 minutos. En un aspecto de esta realización, la capa no contiene un agente de contraste yodado.

En una realización, el catéter de balón comprende además una capa de disolvente de dimetilsulfóxido que reviste la capa de recubrimiento, en el que la capa de dimetilsulfóxido potencia la capacidad del agente terapéutico para penetrar en el vaso sanguíneo. En otra realización, el catéter de balón comprende además una capa adherente entre la superficie exterior del balón y la capa intermedia o entre la capa intermedia y la capa de recubrimiento. En aún otra realización, el catéter de balón comprende además una capa superior que reviste la capa de recubrimiento, en el que la capa superior mantiene la integridad de la capa de recubrimiento durante el tránsito a través de un vaso sanguíneo hasta el sitio diana para la intervención terapéutica.

En una realización, la concentración del agente terapéutico en la capa de recubrimiento es de desde 2,5 hasta 6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. En una realización, el tensioactivo se elige de tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos, ésteres grasos de PEG, ésteres grasos omega-3 de PEG, éter y alcoholes, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de glicerilo con PEG, ésteres grasos de sorbitano con PEG, ésteres grasos de azúcar, ésteres de azúcar con PEG y derivados de los mismos. En una realización, el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En una realización, el compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster se elige de aminoalcoholes, ácido hidroxicarboxílico, éster y anhídridos, hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxieéster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas. En una realización, el compuesto químico tiene más de cuatro grupos hidroxilo y tiene un punto de fusión de 120°C o

menos, y el compuesto químico es un alcohol o un éster.

En una realización del catéter de balón, el aditivo se elige de p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, oleato de PEG, estearato de PEG, laurato de glicerilo con PEG, oleato de glicerilo con PEG, estearato de glicerilo con PEG, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo 6, oleato de poliglicerilo 6, miristato de poliglicerilo 6, palmitato de poliglicerilo 6, laurato de poliglicerilo 10, oleato de poliglicerilo 10, miristato de poliglicerilo 10, palmitato de poliglicerilo 10, monolaurato de sorbitano con PEG, monolaurato de sorbitano con PEG, monooleato de sorbitano con PEG, estearato de sorbitano con PEG, oleil éter de PEG, lauril éter de PEG, Tween 20, Tween 40, Tween 60, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, n-dodecil- β -D-glucopiranosido, n-dodecil- β -D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosido, n-heptil- β -D-tiogluconósido, n-hexil- β -D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil- β -D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosido, octil- β -D-tiogluconósido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina; anhídrido acético, anhídrido benzoico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, pirrolidona-carboxilato de sodio, dianhídrido etilendiaminatetraacético, anhídrido maleico, anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, acetamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; cicotiamina, dexpantenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito sódico de menadiona, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U; albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, a-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de dodecil-trimetil-amonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquil-metilbencil-amonio y ésteres dialquílicos de ácido sulfosuccínico de sodio, L-ácido ascórbico y su sal, D-ácido glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucómico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencilico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, acetaminofén, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, y derivados y combinaciones de los mismos.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un método para tratar una cavidad o luz corporal enferma después de un procedimiento de intervención o quirúrgico que comprende administrar una composición farmacéutica a un sitio de cirugía mediante inyección o pulverización con un catéter, en el que la composición comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750. En una realización, el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En una realización, el aditivo es soluble en agua, y en el que la composición no incluye un agente de contraste unido mediante enlaces covalentes a yodo.

En una realización, el tensioactivo se elige de tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos, ésteres grasos de PEG, ésteres grasos omega-3 de PEG, éter y alcoholes, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de glicerilo con PEG, ésteres grasos de sorbitano con PEG, ésteres grasos de azúcar, ésteres de azúcar con PEG y derivados de los mismos. En una realización, el compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster se elige de aminoalcoholes, ácido hidroxicarboxílico, éster y anhídridos, hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxiléster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, alcoholes de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica para tratar un cáncer incluyendo cánceres de los ovarios, mama, pulmón, esófago, región de la cabeza y el cuello, vejiga, próstata, cerebro, hígado, colon y linfomas, en la que la composición comprende un agente terapéutico y un aditivo, en la que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en la que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en la que el agente terapéutico no está encerrado en micelas o encapsulado en partículas poliméricas, y en la que la composición no incluye un agente de contraste unido mediante enlaces covalentes a yodo. En un aspecto de esta realización, el agente terapéutico se elige de paclitaxel y análogos del mismo y rapamicina y análogos de la misma.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a una disolución para recubrir un dispositivo médico. En un aspecto de esta realización, la disolución comprende un disolvente orgánico, un agente terapéutico y un aditivo, en la que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en la que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en la que el aditivo es soluble en agua, en la que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en la que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750. En otra realización, la disolución para recubrir un dispositivo médico no incluye un agente de contraste unido mediante enlaces covalentes a yodo, un aceite, un lípido o un polímero.

En una realización, el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En una realización, el compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster se elige de aminoalcoholes, ácido hidroxicarboxílico, éster y anhídridos, hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxiéster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas. En una realización, el tensioactivo se elige de tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos, ésteres grasos de PEG, ésteres grasos omega-3 de PEG, éter y alcoholes, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de glicerilo con PEG, ésteres grasos de sorbitano con PEG, ésteres grasos de azúcar, ésteres de azúcar con PEG y derivados de los mismos. En una realización, el agente terapéutico es paclitaxel o rapamicina o análogo o derivado de los mismos.

En otra realización, el aditivo en la disolución de recubrimiento se elige de, en la que el aditivo se elige de, p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, oleato de PEG, estearato de PEG, laurato de glicerilo con PEG, Tween 20, tween 60, Tween 80, oleato de glicerilo con PEG, estearato de glicerilo con PEG, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo 6, oleato de poliglicerilo 6, miristato de poliglicerilo 6, palmitato de poliglicerilo 6, laurato de poliglicerilo 10, oleato de poliglicerilo 10, miristato de poliglicerilo 10, palmitato de poliglicerilo 10, monolaurato de sorbitano con PEG, monolaurato de sorbitano con PEG, monooleato de sorbitano con PEG, estearato de sorbitano con PEG, oleil éter de PEG, lauril éter de PEG, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, n-dodecil- β -D-glucopiranosido, n-dodecil- β -D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosido, n-heptil- β -D-tiogluconósido, n-hexil- β -D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil- β -D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosido, octil- β -D-tiogluconósido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina; anhídrido acético, anhídrido benzoico, ácido ascórbico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, pirrolidona-carboxilato de sodio, dianhídrido etilendiaminatetraacético, anhídrido maleico, anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico; cetotiamina; cicotiamina, dexpanenol, niacinamida, ácido nicotínico, piridoxal 5-fosfato, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito sódico de menadiona, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U; albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, α -2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de docecil-trimetil-amonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquil-metilbencil-amonio y ésteres dialquílicos de ácido sulfosuccínico de sodio, L-ácido ascórbico y su sal, D-ácido glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucómico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, acetaminofén, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, penta(etilenglicol), oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, y derivados y combinaciones de los mismos.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un método para preparar un dispositivo médico. En un aspecto de esta realización, el método comprende (a) preparar una disolución de recubrimiento que comprende un disolvente orgánico, un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750, (b) aplicar la disolución de recubrimiento a un dispositivo médico, y (c) secar la disolución de recubrimiento, formando una capa de recubrimiento. En un aspecto de esta realización, la capa de recubrimiento no incluye un agente de contraste unido mediante enlaces covalentes a yodo. En un aspecto de esta realización, la disolución de recubrimiento se aplica sumergiendo una porción de la superficie exterior del

dispositivo médico en la disolución de recubrimiento. En otro aspecto de esta realización, la disolución de recubrimiento se aplica pulverizando una porción de la superficie exterior del dispositivo médico con una disolución de recubrimiento. En otro aspecto de esta realización, las etapas (b) y (c) se repiten hasta que se deposita una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico en la capa de recubrimiento sobre la superficie del dispositivo médico. En otro aspecto de esta realización, el grosor total de la capa de recubrimiento es de desde aproximadamente 0,1 hasta 200 micrómetros. En aún otro aspecto de esta realización, el método comprende además aplicar un disolvente de dimetilsulfóxido a la capa de recubrimiento seca obtenida en la etapa (c).

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un método para preparar un catéter de balón recubierto con fármaco. En un aspecto de esta realización, el método comprende, (a) recubrir un balón de un catéter de balón con una capa intermedia polimérica; (b) preparar una disolución de recubrimiento que comprende un disolvente orgánico, un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750; (c) aplicar la disolución de recubrimiento a un catéter de balón inflado; y (d) en cualquier orden, desinflar, plegar y secar el catéter de balón. El secado de la disolución de recubrimiento puede aumentar la uniformidad del recubrimiento de fármaco.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un método para tratar un vaso sanguíneo. En un aspecto de esta realización, el método comprende insertar un dispositivo médico que comprende una capa de recubrimiento en el vaso sanguíneo, en el que la capa de recubrimiento comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750, y liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar el agente terapéutico al interior del tejido del vaso sanguíneo en 2 minutos o menos. En un aspecto de esta realización, la capa de recubrimiento no incluye un agente de contraste unido mediante enlaces covalentes a yodo.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un método para tratar una oclusión total o estrechamiento de conductos corporales. En un aspecto de esta realización, el método comprende retirar placas de un conducto corporal, insertar un dispositivo médico que comprende una capa intermedia y una capa de recubrimiento en el conducto corporal, en el que la capa intermedia comprende un polímero tal como un poli(p-xilileno) o parileno, en el que la capa de recubrimiento comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750, y liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar el agente terapéutico al interior del tejido del conducto corporal en 2 minutos o menos.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un método para tratar tejido de un organismo que comprende poner un dispositivo médico que comprende una capa intermedia y una capa de recubrimiento en el conducto corporal, en el que la capa intermedia comprende un polímero tal como un poli(p-xilileno) o parileno, en el que la capa de recubrimiento comprende un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750, y liberar el agente terapéutico y el aditivo y administrar el agente terapéutico al interior del tejido en 2 minutos o menos. En una realización, la capa de recubrimiento no incluye un agente de contraste covalente de yodo. En un aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un procedimiento de producción de un catéter de balón. En un aspecto de esta realización, el procedimiento comprende preparar una disolución que comprende un disolvente orgánico, un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals, en el que el aditivo es soluble en agua, en el que el aditivo es al menos uno de un tensioactivo y un compuesto químico, y en el que el compuesto químico tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750, aplicar la disolución al catéter de balón, y evaporar el disolvente. En una realización,

la disolución no contiene un agente de contraste yodado.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa intermedia que reviste una superficie exterior del dispositivo médico y una capa de recubrimiento que reviste la superficie de la capa intermedia, comprendiendo la capa intermedia un polímero tal como poli(p-xilileno), comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo es uno de éster graso de PEG, éter graso de PEG y alcoholes grasos de PEG. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de en el que el aditivo se elige de laurato de PEG-8, oleato de PEG-8, estearato de PEG-8, oleato de PEG-9, laurato de PEG-10, oleato de PEG-10, laurato de PEG-12, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, laurato de PEG-20, oleato de PEG-20, dilaurato de PEG-20, dioleato de PEG-20, diestearato de PEG-20, dilaurato de PEG-32 y dioleato de PEG-32. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales. En aún otro aspecto de esta realización, el dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, un catéter de infusión, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter de láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, una endoprótesis recubierta, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa intermedia que reviste una superficie exterior del dispositivo médico y una capa de recubrimiento que reviste la superficie de la capa intermedia, comprendiendo la capa intermedia un polímero tal como poli(p-xilileno), comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo es uno de glicerol y poliésteres grasos de glicerol y ésteres grasos de glicerol con PEG. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de oleato de poliglicerilo, dioleato de poliglicerilo 2, trioleato de poliglicerilo 10, estearato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, linoleato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo 10, oleato de poliglicerilo 10, mono, dioleato de poliglicerilo 10, estearato de poliglicerilo 10, laurato de poliglicerilo 10, miristato de poliglicerilo 10, palmitato de poliglicerilo 10, linoleato de poliglicerilo 10, estearato de poliglicerilo 6, laurato de poliglicerilo 6, miristato de poliglicerilo 6, palmitato de poliglicerilo 6 y linoleato de poliglicerilo 6, polirricinoleatos de poliglicerilo, laurato de glicerilo con PEG-20, laurato de glicerilo con PEG-30, laurato de glicerilo con PEG-40, oleato de glicerilo con PEG-20 y oleato de glicerilo con PEG-30. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales. En aún otro aspecto de esta realización, el dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, un catéter de infusión, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter de láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, una endoprótesis recubierta, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa intermedia que reviste una superficie exterior del dispositivo médico y una capa de recubrimiento que reviste la superficie de la capa intermedia, comprendiendo la capa intermedia un polímero tal como poli(p-xilileno), comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo es uno de ésteres grasos de sorbitano y ésteres de sorbitano con PEG. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano con PEG-20, monopalmitato de sorbitano con PEG-20, monooleato de sorbitano con PEG-20 y monoestearato de sorbitano con PEG-20. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales. En aún otro aspecto de esta realización, el dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, un catéter de infusión, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter de láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, una endoprótesis recubierta, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa intermedia que reviste una superficie exterior del dispositivo médico y una capa de recubrimiento que reviste la superficie de la capa intermedia, comprendiendo la capa intermedia un polímero tal como poli(p-xilileno), comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo es un compuesto químico que contiene un resto fenol. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de p-isononilfenoxipoliglicidol, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, octoxinol-9 y monoxinol-9. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales. En aún otro aspecto de esta realización, el dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, un catéter de infusión, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter de láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, una endoprótesis recubierta, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa intermedia que reviste una superficie exterior del dispositivo médico y una capa de recubrimiento que reviste la

superficie de la capa intermedia, comprendiendo la capa intermedia un polímero tal como poli(p-xilileno), comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico y un aditivo, el aditivo se elige de monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil-β-D-glucopiranosido, n-decil-β-D-maltopiranosido, n-dodecil-β-D-glucopiranosido, n-dodecil-β-D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil-β-D-glucopiranosido, n-heptil-β-D-tioglucoído, n-hexil-β-D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil-β-D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil-β-D-glucopiranosido, octil-β-D-tioglucoído, D-ácido glucoascórbico y su sal, trometamina, glucamina, ácido glucoheptónico, ácido glucómico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico y glucosamina. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales. En aún otro aspecto de esta realización, el dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, un catéter de infusión, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter de láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, una endoprótesis recubierta, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa intermedia que reviste una superficie exterior del dispositivo médico y una capa de recubrimiento que reviste la superficie de la capa intermedia, comprendiendo la capa intermedia un polímero tal como poli(p-xilileno), comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo es un tensioactivo iónico. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de docetil-trimetil-amonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquil-metilbencil-amonio, cloruro de edrofonio, bromuro de domifeno, ésteres dialquílicos de ácido sulfosuccínico de sodio, dioctil-sulfosuccinato de sodio, colato de sodio y taurocolato de sodio. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales. En aún otro aspecto de esta realización, el dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, catéter de infusión, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter de láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, una endoprótesis recubierta, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa intermedia que reviste una superficie exterior del dispositivo médico y una capa de recubrimiento que reviste la superficie de la capa intermedia, comprendiendo la capa intermedia un polímero tal como poli(p-xilileno), comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo es una vitamina o derivado de vitamina. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico, cetotiamina, cicotiamina, dexpantenol, niacinamida, ácido nicotínico y sus sales, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito sódico de menadiona, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6, vitamina U, ergosterol, 1-alfa-hidroxicolecal-ciferol, vitamina D2, vitamina D3, alfa-caroteno, beta-caroteno, gamma-caroteno, vitamina A, fursultiamina, metilolriboflavina, octotiamina, prosultiamina, riboflavina, vintiamol, dihidrovitamina K1, diacetato de menadiol, dibutirato de menadiol, disulfato de menadiol, menadiol, vitamina K1, óxido de vitamina K1, vitaminas K2 y vitamina K--S(II). En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales. En aún otro aspecto de esta realización, el dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, un catéter de infusión, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter de láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, una endoprótesis recubierta, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un dispositivo médico que comprende una capa intermedia que reviste una superficie exterior del dispositivo médico y una capa de recubrimiento que reviste la superficie de la capa intermedia, comprendiendo la capa intermedia un polímero tal como poli(p-xilileno), comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo es un aminoácido, una sal de aminoácido o un derivado de aminoácido. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, prolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina y derivados de los mismos. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales. En aún otro aspecto de esta realización, el dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, catéter de infusión, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter de láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, una endoprótesis recubierta, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el dispositivo una capa intermedia que reviste una superficie exterior del dispositivo médico y una capa de recubrimiento que reviste la superficie de la capa intermedia, comprendiendo la capa intermedia un polímero tal como poli(p-xilileno), comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo es un péptido, oligopéptido o proteína. En un aspecto de esta realización, el aditivo se elige

de albúminas, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, a-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos y lipasas. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales. En aún otro aspecto de esta realización, el dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, catéter de infusión, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter de láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, una endoprótesis recubierta, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula.

En aún una realización adicional, la presente divulgación se refiere a un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido, comprendiendo el dispositivo una capa intermedia que reviste una superficie exterior del dispositivo médico y una capa de recubrimiento que reviste la superficie de la capa intermedia, comprendiendo la capa intermedia un polímero tal como poli(p-xilileno), comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico y un aditivo, en el que el aditivo incluye una combinación o mezcla tanto de un tensioactivo como de un compuesto químico, en el que el compuesto químico tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. En un aspecto de esta realización, el tensioactivo se elige de tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos, ésteres grasos de PEG, ésteres grasos omega-3 de PEG, éter y alcoholes, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de glicerilo con PEG, ésteres grasos de sorbitano con PEG, ésteres grasos de azúcar, ésteres de azúcar con PEG y derivados de los mismos. En otro aspecto de esta realización, el compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster tiene un peso molecular de desde 80 hasta 750. En otro aspecto de esta realización, el compuesto químico se elige de aminoalcoholes, ácido hidroxicarboxílico, éster y anhídridos, hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxiéster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcohol y ácido orgánico y sus moléculas sustituidas. En otro aspecto de esta realización, el compuesto químico que tiene uno o más grupos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster se elige de ácido y anhídrido acético, ácido y anhídrido benzoico, dianhídrido de ácido dietilentriaminapentaacético, acético etilendiaminatetradianhídrido, ácido y anhídrido maleico, ácido y anhídrido succínico, ácido y anhídrido diglicólico, ácido y anhídrido glutárico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido nicotínico, L-ácido ascórbico y su sal, D-ácido glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucómico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, sorbitol, glucitol, fosfatos de azúcares, fosfato de glucopiranososa, sulfatos de azúcares, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, xilitol, 2-etoxietanol, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, acetaminofén, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina descrito anteriormente, poliglicol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, y derivados y combinaciones de los mismos. En otro aspecto de esta realización, el tejido incluye tejido de uno de vasculatura coronaria, vasculatura periférica, vasculatura cerebral, esófago, vías respiratorias, seno, tráquea, colon, vías biliares, vías urinarias, próstata y conductos cerebrales. En aún otro aspecto de esta realización, el dispositivo incluye uno de un catéter de balón, un catéter de balón de perfusión, catéter de infusión, un catéter de balón de corte, un catéter de balón de ranurado, un catéter de láser, un dispositivo de aterectomía, un catéter de aterorreducción, una endoprótesis, un filtro, una endoprótesis recubierta, una endoprótesis cubierta, un parche, un hilo y una válvula.

En aún otra realización, la presente divulgación se refiere a un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido, que comprende una capa intermedia que reviste una superficie exterior del dispositivo médico y una capa de recubrimiento que reviste la superficie de la capa intermedia, comprendiendo la capa intermedia un polímero tal como poli(p-xilileno), comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico y un aditivo, en el que el agente terapéutico es paclitaxel y análogos del mismo o rapamicina y análogos de la misma, y el aditivo se elige de sorbitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, oligómeros de copolímero en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, xilitol, 2-etoxietanol, azúcares, galactosa, glucosa, manosa, xilosa, sacarosa, lactosa, maltosa, Tween 20, Tween 40, Tween 60 y sus derivados, en el que la razón en peso de fármaco con respecto a aditivo es de desde 0,5 hasta 3, en el que el agente terapéutico y el aditivo se liberan simultáneamente.

Muchas realizaciones de la presente divulgación son particularmente útiles para tratar enfermedad vascular y para reducir la estenosis y la pérdida tardía de luz, o son útiles en la fabricación de dispositivos con ese propósito.

Se entiende que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción de realizaciones específicas son únicamente a modo de ejemplo explicativas y no son restrictivas de las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización a modo de ejemplo de un catéter de balón según la presente

divulgación.

Las figuras 2A y 2B son vistas en sección transversal de diferentes realizaciones de la porción distal del catéter de balón de la figura 1, tomadas a lo largo de la línea A-A, que muestran capas de recubrimiento a modo de ejemplo.

La figura 3 es una vista en perspectiva de una realización a modo de ejemplo de un catéter de balón.

La figura 4 es una vista en sección transversal de una realización de la porción distal de un catéter de balón, que muestra capas de recubrimiento e intermedia a modo de ejemplo.

Descripción detallada

La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier objeto que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente para propósitos de información. Tal como se usan en el presente documento, los términos intercambiables "recubrimiento" y "capa" se refieren a material que se aplica, o que se ha aplicado, sobre una superficie o una porción de una superficie de un sustrato usando cualquier método de aplicación o deposición habitual, tal como deposición en fase de vapor, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión, pintura, recubrimiento por centrifugación, rociado, recubrimiento por sumersión, deposición asistida por plasma o evaporación a vacío, por ejemplo.

Los términos "recubierto" y "aplicado" como verbos pueden usarse de manera intercambiable en el presente documento. Excepto cuando se mencione lo contrario, una referencia a un "sustrato recubierto con un determinado material" o similar es equivalente a un "sustrato al que se le ha aplicado un determinado material" a una superficie o una porción de una superficie del sustrato usando cualquier método de aplicación o deposición habitual tal como vapor deposición, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión, pintura, recubrimiento por centrifugación, rociado, recubrimiento por sumersión, deposición asistida por plasma o evaporación a vacío, por ejemplo.

Realizaciones de la presente divulgación se refieren a dispositivos médicos, incluyendo particularmente catéteres de balón y endoprótesis, que tienen una capa intermedia y recubrimiento de liberación rápida de fármaco y a métodos para preparar tales dispositivos recubiertos. El agente terapéutico según realizaciones de la presente divulgación no requiere una liberación retrasada o a largo plazo y, en vez de eso, preferiblemente el agente terapéutico y el aditivo se liberan en un periodo de tiempo muy breve para proporcionar un efecto terapéutico tras el contacto con tejido. Un objetivo de realizaciones de la presente divulgación es facilitar una captación rápida y eficiente de fármaco por tejido diana durante el despliegue de dispositivo transitorio en un sitio diana. Un objetivo adicional de realizaciones de la presente divulgación es mantener o aumentar la eficacia a largo plazo de fármaco hasta 14 días o 28 días tras el tratamiento.

Tal como se muestra en la figura 1, en una realización, el dispositivo médico es un catéter de balón. El catéter de balón puede ser cualquier catéter adecuado para el uso deseado, incluyendo catéteres de balón convencionales conocidos por un experto habitual en la técnica. Por ejemplo, el catéter 10 de balón puede incluir un balón 12 inflable expansible en un extremo distal del catéter 10, un conjunto 16 de mango en un extremo proximal del catéter 10, y un elemento 14 flexible alargado, también conocido como cuerpo o un cuerpo de catéter, que se extiende entre los extremos proximal y distal. El conjunto 16 de mango puede conectarse a y/o recibir uno o más dispositivos médicos adecuados, tales como una fuente de medios de inflado (por ejemplo, aire, solución salina o medios de contraste). El elemento 14 flexible puede ser un tubo realizado de material biocompatible adecuado y que tiene una o más luces en el mismo. Al menos una de las luces está configurada para recibir medios de inflado y hacer pasar tales medios al balón 12 para su expansión. El catéter de balón puede ser un catéter de intercambio rápido o coaxial y estar realizado de cualquier material biocompatible adecuado.

En una realización, la presente divulgación proporciona un dispositivo médico para administrar un agente terapéutico a un tejido. El dispositivo incluye una capa aplicada a una superficie exterior del dispositivo médico, tal como un catéter de balón o endoprótesis, por ejemplo. La capa incluye al menos un agente terapéutico y al menos un aditivo. Por ejemplo, tal como se muestra en la realización representada en la figura 2A, el balón 12 está recubierto con una capa 22 intermedia. Una capa 24 de recubrimiento que incluye un agente terapéutico y un aditivo reviste la capa 22 intermedia. La capa intermedia, que es una capa independiente subyacente a la capa de recubrimiento de fármaco, proporciona beneficios al dispositivo recubierto, particularmente en la administración de agente terapéutico. Los beneficios particulares se comentarán con más detalle a continuación y en el contexto de pruebas y ejemplos específicos. Por ejemplo, la capa intermedia puede afectar a la cinética de liberación del fármaco a partir del balón, la cristalinidad de la capa de fármaco, la morfología de superficie del recubrimiento y la forma de partícula, el tamaño de partícula de fármaco de una capa de producto terapéutico en la capa de recubrimiento, distribución de fármaco sobre la superficie, o puede liberar una capa micrométrica de parileno con el fármaco para impedir el lavado por el torrente sanguíneo tras la administración. Por ejemplo, los efectos provocados por la capa intermedia pueden aumentar el tiempo de retención y la cantidad de agente terapéutico en tejido, incluso mucho después de haber retirado el dispositivo médico de una luz. En otras realizaciones, el dispositivo puede incluir una capa superior.

En una realización, la densidad de concentración del al menos un agente terapéutico aplicado a la superficie del

dispositivo médico es de desde aproximadamente 1 hasta 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, o más preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta 6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. La razón en peso de agente terapéutico con respecto al aditivo es de desde aproximadamente 0,5 hasta 100, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 hasta 5, desde 0,5 hasta 3, y además, por ejemplo, desde aproximadamente 0,8 hasta 1,2. Si la razón (en peso) del agente terapéutico con respecto al aditivo es demasiado baja, entonces el fármaco puede liberarse de manera prematura, y si la razón es demasiado alta, entonces el fármaco puede no eluirse lo suficientemente rápido o absorberse por tejido cuando se despliega en el sitio diana. Por ejemplo, una alta razón puede conducir a una liberación más rápida y una baja razón puede conducir a una liberación más lenta. Sin limitarse por la teoría, se cree que el agente terapéutico puede liberarse desde la superficie del dispositivo médico con una mayor cantidad de aditivos cuando los aditivos son solubles en agua.

En otra realización, la capa 24 de recubrimiento comprende un agente terapéutico y un aditivo, en la que el agente terapéutico es paclitaxel y análogos del mismo o rapamicina y análogos de la misma, y el aditivo se elige de sorbitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, xilitol, 2-etoxietanol, azúcares, galactosa, glucosa, manosa, xilosa, sacarosa, lactosa, maltosa, Tween 20, Tween 40, Tween 60 y sus derivados, en la que la razón en peso del agente terapéutico con respecto al aditivo es de desde 0,5 hasta 3. Si la razón de fármaco con respecto al aditivo está por debajo de 0,5, entonces el fármaco puede liberarse de manera prematura, y si la razón está por encima de 3, entonces el fármaco puede no eluirse lo suficientemente rápido o absorberse por tejido cuando se despliega en el sitio diana. En otras realizaciones, la capa puede incluir un agente terapéutico y más de un aditivo. Por ejemplo, un aditivo puede servir para mejorar la adhesión a balón de otro aditivo o aditivos que son superiores en cuanto a fomentar la liberación de fármaco o captación tisular de fármaco.

En otras realizaciones, la capa 24 de recubrimiento puede incluir al menos un agente terapéutico, al menos un aditivo y al menos un soporte polimérico para el recubrimiento de un dispositivo médico tal como una endoprótesis o un balón. El agente terapéutico no está encapsulado en partículas poliméricas. El aditivo en la capa mejora la compatibilidad del fármaco y el soporte polimérico. Reduce el tamaño o elimina partículas de cristal de fármaco en la matriz polimérica del recubrimiento. La distribución uniforme de fármaco en el recubrimiento mejora los desenlaces clínicos administrando de manera más uniforme fármaco a tejidos diana.

En otra realización, el dispositivo comprende tres capas aplicadas a una superficie exterior del dispositivo médico, y particularmente un catéter de balón, por ejemplo. La primera capa es la capa intermedia. La segunda capa comprende un agente terapéutico. La segunda capa puede comprender opcionalmente un aditivo o aditivos. La tercera capa comprende un aditivo o aditivos. La tercera capa puede incluir opcionalmente al menos un agente terapéutico. Cuando la segunda y tercera capas contienen ambas un agente terapéutico, el contenido del agente terapéutico en la segunda capa es menor que el contenido del agente terapéutico en la tercera capa. En una realización, la tercera capa reviste la segunda capa, ambas de las cuales revisten la primera capa. Esta disposición es útil, por ejemplo, en el caso de un agente terapéutico que se adhiere de manera demasiado estrecha a la superficie de balón para eluir rápidamente fuera del balón cuando se infla en el sitio diana. En esta disposición, la segunda capa puede facilitar la rápida liberación de la mayor parte de fármaco, que está en la tercera capa, fuera de la superficie del dispositivo mientras se infla en el sitio diana de la intervención terapéutica.

En otras realizaciones, se usan dos o más agentes terapéuticos en combinación en la capa de fármaco-aditivo.

En una realización adicional, el dispositivo médico que tiene una capa de recubrimiento de dos capas incluye una capa intermedia que no contiene un agente terapéutico. Por ejemplo, tal como se muestra en la realización representada en la figura 2B, el balón 12 está recubierto con una capa 22 intermedia tal como un poli(p-xilileno), por ejemplo. Una primera capa 26 de recubrimiento que comprende un agente terapéutico y opcionalmente un aditivo o aditivos reviste la capa 22 intermedia. Una segunda capa 28 de recubrimiento que comprende un aditivo y opcionalmente un agente terapéutico reviste la primera capa 26 de recubrimiento. La capa 22 intermedia puede beneficiar la administración de fármaco y retención tisular de agente terapéutico. En una realización, tanto la primera capa 26 de recubrimiento como la segunda capa 28 de recubrimiento contienen al menos un aditivo. La capa 22 intermedia también puede facilitar la fabricación del balón 12. Por ejemplo, la aplicación de la capa 22 intermedia puede cambiar la energía superficial de la superficie de un balón sin revestimiento proporcionando una capa más sistemática, conforme, sobre la cual puede aplicarse la primera capa 26 de recubrimiento. Es menos probable que una superficie más sistemática, conforme, acumule materia extraña durante la fabricación.

Opcionalmente, el tratamiento posterior con dimetilsulfóxido (DMSO) u otro disolvente puede resultar ventajoso dado que DMSO puede potenciar adicionalmente la penetración y absorción de fármaco en el tejido. DMSO desplaza agua a partir de los grupos de cabeza lipídicos y dominios de proteína de la bicapa lipídica de membrana de células diana para aflojar indirectamente la estructura lipídica, acelerando la absorción y penetración de fármaco.

Muchas realizaciones de la presente divulgación son particularmente útiles para tratar enfermedad vascular y para reducir la estenosis y pérdida tardía de luz, o son útiles en la fabricación de dispositivos con ese propósito o en métodos de tratamiento de esa enfermedad.

Ahora se describirán realizaciones adicionales de catéteres de balón y dispositivos médicos con referencia a las figuras 3 y 4.

Haciendo referencia a la figura 3, se divulga un catéter 10 de balón. El catéter 10 de balón tiene un extremo 18 proximal y un extremo 20 distal. El catéter 10 de balón puede ser cualquier catéter adecuado para el uso deseado, incluyendo catéteres de balón convencionales conocidos por un experto habitual en la técnica. Por ejemplo, el catéter 10 de balón puede ser un catéter de intercambio rápido o coaxial. El catéter 10 de balón puede realizarse de cualquier material biocompatible adecuado.

Tal como se muestra en las figuras 3 y 4, en una realización, el catéter 10 de balón incluye un balón 12 expansible y un elemento 14 alargado. El elemento 14 alargado se extiende entre el extremo 18 proximal y el extremo 20 distal del catéter 10 de balón. El elemento 14 alargado tiene al menos una luz 26a, 26b y un extremo 20 distal. El elemento 14 alargado puede ser un elemento flexible que es un tubo realizado de material biocompatible adecuado. El elemento 14 alargado puede tener una luz o, tal como se muestra en las figuras 3 y 4, más de una luz 26a, 26b en el mismo. Por ejemplo, el elemento 14 alargado puede incluir una luz 26b de hilo guía que se extiende hasta el extremo 20 distal del catéter 10 de balón desde un orificio 15 de hilo guía en el extremo 18 proximal del catéter 10 de balón. El elemento 14 alargado también puede incluir una luz 26a de inflado que se extiende desde un orificio 17 de inflado del catéter 10 de balón hasta el interior del balón 12 expansible para permitir el inflado del balón 12 expansible. A partir de la realización de las figuras 3 y 4, aunque la luz 26a de inflado y la luz 26b de hilo guía se muestran como luces una al lado de otra, debe entenderse que las una o más luces presentes en el elemento 14 alargado pueden estar configuradas de cualquier manera adecuada para los propósitos previstos de las luces incluyendo, por ejemplo, introducir medios de inflado y/o introducir un hilo guía. Muchas de tales configuraciones se conocen bien en la técnica.

El balón 12 expansible está unido al extremo 20 distal del elemento 14 alargado. El balón 12 expansible tiene una superficie 25 exterior y es inflable. El balón 12 expansible está en comunicación de fluido con una luz del elemento 14 alargado (por ejemplo, con la luz 26a de inflado). Al menos una luz del elemento 14 alargado está configurada para recibir medios de inflado y para hacer pasar tales medios al balón 12 expansible para su expansión. Los ejemplos de medios de inflado incluyen aire, solución salina y medios de contraste.

Haciendo todavía referencia a la figura 3, en una realización, el catéter 10 de balón incluye un conjunto de mango tal como un buje 16. El buje 16 puede estar unido al catéter 10 de balón en el extremo 18 proximal del catéter 10 de balón. El buje 16 puede conectarse a y/o recibir uno o más dispositivos médicos adecuados, tales como una fuente de medios de inflado o un hilo guía. Por ejemplo, una fuente de medios de inflado (no mostrada) puede conectarse al orificio 17 de inflado del buje 16 (por ejemplo, a través de la luz 26a de inflado) y un hilo guía (no mostrado) puede introducirse en el orificio 15 de hilo guía del buje 16 (por ejemplo, a través de la luz 26b de hilo guía).

Haciendo ahora referencia a la figura 4, se divulga un catéter 10 de balón que tiene una capa 30 de recubrimiento y una capa 40 intermedia. La capa 40 intermedia reviste una superficie 25 exterior del balón 12 expansible. La capa 30 de recubrimiento reviste la capa 40 intermedia. La capa 30 de recubrimiento incluye un agente terapéutico hidrófobo y una combinación de aditivos. En una realización particular, la capa 30 de recubrimiento consiste esencialmente en el agente terapéutico hidrófobo y la combinación de aditivos. Dicho de otro modo, en esta realización particular, la capa 30 de recubrimiento incluye únicamente el agente terapéutico y la combinación de aditivos, sin ningún otro componente considerablemente significativo. En otra realización particular, la capa 30 de recubrimiento tiene desde aproximadamente 0,1 μm hasta 15 μm de grosor. En realizaciones la capa 40 intermedia comprende o consiste en un poli(p-xilileno) tal como un parileno, tal como, por ejemplo, parileno C, parileno N o parileno D.

Además de catéteres de balón, otros dispositivos médicos pueden recubrirse con una capa intermedia y una capa de recubrimiento que contiene fármaco tales como las descritas en el presente documento con respecto a catéteres de balón. Tales otros dispositivos médicos incluyen, sin limitación, endoprótesis, catéteres de balón de ranurado y catéteres de recanalización.

Capa intermedia

La capa 22 intermedia reviste la superficie 25 exterior del dispositivo médico. En algunas realizaciones, la capa 22 intermedia está en contacto directo con la superficie 25 exterior del dispositivo médico o se recubre o se aplica directamente sobre la superficie 25 exterior del dispositivo médico. En algunas realizaciones, la capa 22 intermedia se forma mediante química de superficie aplicada a la superficie 25 exterior del dispositivo médico y por tanto funciona como componente integral del material del dispositivo médico. En algunas realizaciones, el dispositivo médico es un catéter 10 de balón y la capa 22 intermedia reviste una superficie exterior de un balón 12 del catéter 10 de balón. En algunas realizaciones, el dispositivo médico es un catéter 10 de balón, y la capa 22 intermedia está en contacto directo con, o se aplica directamente sobre, la superficie 25 exterior de un balón del catéter 10 de balón. En algunas realizaciones, la capa 22 intermedia se forma sobre la superficie 25 exterior del balón mediante química de superficie aplicada a la superficie exterior del balón y por tanto funciona como componente integral del material de balón. La capa 22 intermedia subyace a la capa 30 de recubrimiento de fármaco. En algunas realizaciones, la capa 22 intermedia puede aplicarse directamente sobre la superficie exterior del balón de un catéter 10 de balón completamente ensamblado. En algunas realizaciones, la capa 22 intermedia puede aplicarse a un material de balón o un componente que incluye el material de balón, después puede usarse el material de balón o componente que incluye el material de balón que tiene la capa 22 intermedia sobre el mismo en el ensamblaje del catéter 10 de balón. En algunas

realizaciones en las que el dispositivo médico es un catéter de balón, la capa 22 intermedia puede cubrir toda la superficie exterior del balón del catéter de balón. En algunas realizaciones, la capa 22 intermedia puede tener desde 0,001 μm hasta 2 μm de grosor, o desde 0,01 μm hasta 1 μm de grosor, o desde 0,05 μm hasta 0,5 μm de grosor, o desde aproximadamente 0,1 μm hasta aproximadamente 0,2 μm de grosor, por ejemplo.

Tal como se describió anteriormente, la capa intermedia comprende un polímero o un aditivo o mezclas de ambos. Los polímeros que son útiles para formar la capa intermedia son los que son biocompatibles y evitan la irritación de tejido corporal. Algunos ejemplos de polímeros que son útiles para formar la capa intermedia son polímeros tales como poli(p-xililenos). Los ejemplos de poli(p-xililenos) adecuados incluyen parileno N, parileno C y parileno D.

Los ejemplos adicionales de parilenos adecuados incluyen parilenos funcionalizados, tales como parilenos fluorados, por ejemplo. Los parilenos adecuados adicionales incluyen parileno X, parileno AF-4, parileno SF, parileno HT, parileno VT-4 (parileno F), parileno CF, parileno A y parileno AM, por ejemplo.

Puede haber polímeros adicionales presentes en la capa intermedia, además del poli(p-xilileno). Los ejemplos de tales polímeros adicionales incluyen, por ejemplo, poliolefinas, poliisobutileno, copolímeros de etileno- α -olefina, polímeros y copolímeros acrílicos, poli(cloruro de vinilo), poli(vinil metil éter), poli(fluoruro de vinilideno) y poli(cloruro de vinilideno), poliacrilonitrilo, poli(vinil cetona), poliestireno, poli(acetato de vinilo), copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS, nailon 12 y sus copolímeros de bloque, policaprolactona, polioximetilenos, poliéteres, resinas epoxídicas, poliuretanos, rayón-triacetato, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, carboximetilcelulosa, quitinas, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de poli(ácido láctico)-poli(óxido de etileno), polietilenglicol, polipropilenglicol, poli(alcohol vinílico) y mezclas y copolímeros de bloque de los mismos. En realizaciones, los polímeros adicionales pueden elegirse de polímeros que tienen una baja energía libre de superficie. Sin pretender limitarse a la teoría, se cree que la baja energía de superficie de parilenos y/o los polímeros adicionales puede contribuir a los beneficios descritos en el presente documento de incluir la capa intermedia entre la superficie exterior del dispositivo médico y la capa de recubrimiento de fármaco.

Dado que los dispositivos médicos según realizaciones, particularmente catéteres de balón y endoprótesis, por ejemplo, se someten a manipulación mecánica, es decir, expansión y contracción, ejemplos adicionales de polímeros que son útiles en la capa intermedia incluyen polímeros elastoméricos, tales como siliconas (por ejemplo, polisiloxanos y polisiloxanos sustituidos), poliuretanos, elastómeros termoplásticos, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, elastómeros de poliolefina y cauchos de EPDM. Debido a las características elásticas de estos polímeros, cuando se incluyen estos polímeros como capa intermedia, la adherencia de la capa de recubrimiento que contiene fármaco a la superficie de la capa intermedia y, en última instancia, al dispositivo médico puede aumentar cuando se somete el dispositivo médico a fuerzas o esfuerzo.

La capa intermedia también puede comprender uno o más de los aditivos anteriormente descritos, u otros componentes, con el fin de mantener la integridad y adherencia de la capa o capas de recubrimiento que contienen fármaco al dispositivo médico, facilitar tanto la adherencia de componentes de aditivo y fármaco durante el tránsito como la rápida elución durante el despliegue en el sitio de intervención terapéutica, aumentar la retención del agente terapéutico en tejido o combinaciones de estos beneficios.

Agente terapéutico de capa de recubrimiento

La capa 24, 26, 28 de recubrimiento que reviste la capa 22 intermedia sobre la superficie exterior del dispositivo médico según realizaciones incluye un agente terapéutico y al menos un aditivo.

Los fármacos o materiales biológicamente activos, que pueden usarse en realizaciones de la presente divulgación, pueden ser cualquier sustancia o agente terapéutico. Los fármacos pueden estar en diversos estados físicos, por ejemplo, distribución molecular, formas de cristal o formas de agrupación. Ejemplos de fármacos que son especialmente útiles en realizaciones de la presente divulgación son fármacos insolubles en agua sustancialmente lipófilos, tales como paclitaxel, rapamicina, daunorubicina, doxorubicina, lapachona, vitamina D2 y D3 y análogos y derivados de los mismos. Estos fármacos son especialmente adecuados para su uso en un recubrimiento sobre un catéter de balón usado para tratar tejido de la vasculatura.

Otros fármacos que pueden ser útiles en realizaciones de la presente divulgación incluyen, sin limitación, glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona, betametasona), hirudina, angiopeptina, aspirina, factores de crecimiento, agentes antisentido, agentes anticancerosos, agentes antiproliferativos, oligonucleótidos y, más generalmente, agentes antiplaquetarios, agentes anticoagulantes, agentes antimitóticos, antioxidantes, agentes antimetabolitos, agentes antiqumiotáticos y agentes antiinflamatorios.

También son útiles en realizaciones de la presente divulgación polinucleótidos, agentes antisentido, iARN o ARNip, por ejemplo, que inhiben la inflamación y/o la proliferación, contractilidad o movilidad de fibroblastos o células de músculos lisos.

Los agentes antiplaquetarios pueden incluir fármacos tales como aspirina y dipiridamol. La aspirina está clasificada como fármaco analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antiplaquetario. Dipyridamol es un fármaco similar a aspirina ya que tiene características antiplaquetarias. Dipyridamol también está clasificado como vasodilatador coronario. Los agentes anticoagulantes para su uso en realizaciones de la presente divulgación pueden incluir fármacos tales como heparina, protamina, hirudina y proteína anticoagulante de garrapata. Los agentes antioxidantes pueden incluir probucol. Los agentes antiproliferativos pueden incluir fármacos tales como amlodipino y doxazosina. Los agentes antimetabólicos y agentes antimitóticos que pueden usarse en realizaciones de la presente divulgación incluyen fármacos tales como metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, 5-fluorouracilo, adriamicina y mutamicina. Los agentes antibióticos para su uso en realizaciones de la presente divulgación incluyen penicilina, cefoxitina, oxacilina, tobramicina y gentamicina. Los antioxidantes adecuados para su uso en realizaciones de la presente divulgación incluyen probucol. Adicionalmente, pueden usarse genes o ácidos nucleicos, o porciones de los mismos, como agente terapéutico en realizaciones de la presente divulgación. Además, pueden usarse inhibidores de la síntesis de colágeno, tales como tranilast, como agente terapéutico en realizaciones de la presente divulgación.

Agentes fotosensibilizantes para terapia fotodinámica o de radiación, incluyendo diversos compuestos de compuestos porfirina tales como porfómero, por ejemplo, también son útiles como fármacos en realizaciones de la presente divulgación.

Los fármacos para su uso en realizaciones de la presente divulgación también incluyen everolimus, somatostatina, tacrolimus, roxitromicina, dunaimicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, claritromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, etopósido, tenipósido, nimustina, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxiciclofosfamida, estramustina, melfalán, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, bendamustina, dacarbazina, busulfano, procarbazona, treosulfano, temozolomida, tiotepa, daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrona, idarubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomicina, metotrexato, fludarabina, 5'-dihidrogenofosfato de fludarabina, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracilo, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, amsacrina, irinotecán, topotecán, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, aldesleucina, tretinoína, asparaginasa, pegaspargasa, anastrozol, exemestano, letrozol, formestano, aminoglutetimida, adriamicina, azitromicina, espiramicina, cefarantina, inhibidor de la proliferación de smc 2w, epotilona A y B, mitoxantrona, azatioprina, micofenolatmofetilo, antisentido de c-myc, antisentido de b-myc, ácido betulínico, camptotecina, lapacol, beta-lapachona, podofilotoxina, betulina, 2-etilhidrazida de ácido podofílico, molgramostim (rhuGM-CSF), PEG-interferón a-2b, lenograstim (r-HuG-CSF), filgrastim, macrogol, dacarbazina, basiliximab, daclizumab, selectina (antagonista de citocina), inhibidor de CETP, cadherinas, inhibidores de citocinina, inhibidor de COX-2, NFkB, angiopeptina, ciprofloxacino, camptotecina, fluroblastina, anticuerpos monoclonales, que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1,11-dimetoxicantín-6-ona, 1-hidroxi-11-metoxicantín-6-ona, escopoletina, colchicina, donadores de NO tales como tetranitrato de pentaeritritol y sindnoeiminas, derivados de S-nitroso, tamoxifeno, estaurosporina, beta-estradiol, a-estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurina y otros terpenoides, que se aplican en la terapia de cáncer, verapamilo, inhibidores de tirosina cinasa (tirfostinas), ciclosporina A, 6-a-hidroxi paclitaxel, bacatina, Taxotere y otros oligómeros macrocíclicos de subóxido de carbono (MCS) y derivados de los mismos, mofebutazona, acemetacina, diclofenaco, lonazolaco, dapsona, ácido o-carbamioilfenoxiacético, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, fosfato de cloroquina, penicilamina, hidroxicloroquina, auranoquina, aurotiomato de sodio, oxaceprol, celecoxib, beta-sitosterina, ademetionina, mirtacaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, benzocaína, aescina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, proteína S 100, bacitracina, antagonistas de receptor de vitronectina, azelastina, inhibidor tisular de estimulante de guanidil ciclasa de metal proteinasa 1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores víricos, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor del activador de plasminógeno 1, inhibidor del activador de plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de antibióticos tales como cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefotaxima, tobramicina, gentamicina, penicilinas tales como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, agentes antitrombóticos tales como argatroban, aspirina, abciximab, antitrombina sintética, bivalirudina, coumadina, enoxaparina, heparina desulfatada y reacetilada en N, activador de plasminógeno tisular, receptor de membrana plaquetaria GpIIb/IIIa, anticuerpo de inhibidor de factor Xa, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, prourocinasa, estreptocinasa, warfarina, urocinasa, vasodilatadores tales como dipiridamol, trapidilo, nitroprusidas, antagonistas de PDGF tales como triazolopirimidina y seramina, inhibidores de ACE tales como captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartán, inhibidores de tiol proteasa, prostaciclina, vapiprost, interferón a, beta y γ , antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis tales como oligonucleótidos antisentido de p65 NF-kB o Bcl-xL, halofuginona, nifedipina, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, epigalato de catequina, galato de epigallocatequina, ácidos boswélicos y derivados de los mismos, leflunomida, anakinra, etanercept, sulfasalazina, etopósido, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainamida, ácido retinoico, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotalol, amidorona, esteroides natural y obtenidos de manera sintética tales como brioflilina A, inotodiol, maquirosida A, galacinosida, mansonina, estreblósida, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas (AINE) tales como fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona y otros agentes antivirales tales como aciclovir, ganciclovir y zidovudina, antimicóticos tales como clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotazoarios tales como cloroquina, mefloquina, quinina, además

terpenoides naturales tales como hipocaeulina, angelato de baringtogenol-C21, 14-deshidroagrostistaquina, agroscerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatodiolidos, ácido 4,7-oxicicloanisomérico, bacarinoides B1, B2, B3 y B7, tubeimósido, bruceanol A, B y C, bruceantinósido C, yadanzíósidos N y P, isodesoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, zeorina, iso-iridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longikaurina B, esculponeatina C, kamebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidro-6-a-senecioloixichaparrina, taxamairina A y B, regenilol, triptólido, además cimarina, apocimarina, ácido aristolóquico, anopterina, hidroxianopterina, anemonina, protoanemonina, berberina, cloruro de queliburina, cictoxina, sinococulina, bombrestatina A y B, cudraiso flavona A, curcumina, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-beta-hidroxipregnadien-3,20-diona, bilobol, ginkgol, ácido ginkgólico, helenalina, indicina, N-óxido de indicina, lasiocarpina, inotodiol, glicósido 1a, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirósido A, marcantina A, maitansina, licoricidina, margetina, pancratistatina, liriodenina, bispartenolidina, oxoushinsunina, aristolactama AII, bispartenolidina, periplocósido A, galakinósido, ácido ursólico, desoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, esfateliacromeno, estizofilina, mansonina, estreblósido, akagerina, dihidrousambarensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, berberina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, laricresinol, metoxilaricresinol, siringaresinol, umbeliferona, afromosona, acetilvismiona B, desacetilvismiona A y vismiona A y B.

También puede usarse una combinación de fármacos en realizaciones de la presente divulgación. Algunas de las combinaciones tienen efectos aditivos porque tienen un mecanismo diferente, tales como paclitaxel y rapamicina, paclitaxel y vitamina D activa, paclitaxel y lapachona, rapamicina y vitamina D activa, rapamicina y lapachona. Debido a los efectos aditivos, la dosis del fármaco también puede reducirse. Estas combinaciones pueden reducir las complicaciones derivadas del uso de una dosis alta del fármaco.

Tal como se usa en el presente documento, “derivado” se refiere a una versión química o biológicamente modificada de un compuesto químico que es estructuralmente similar a un compuesto original y (real o teóricamente) derivable de ese compuesto original. Un derivado puede o no tener propiedades químicas o físicas diferentes del compuesto original. Por ejemplo, el derivado puede ser más hidrófilo o puede tener una reactividad alterada en comparación con el compuesto original. La derivatización (es decir, modificación) puede implicar la sustitución de uno o más restos dentro de la molécula (por ejemplo, un cambio de grupos funcionales). Por ejemplo, puede sustituirse un hidrógeno por un halógeno, tal como flúor o cloro, o puede sustituirse un grupo hidroxilo (-OH) por un resto ácido carboxílico (-COOH). El término “derivado” también incluye conjugados y profármacos de un compuesto original (es decir, derivados químicamente modificados que pueden convertirse en el compuesto original en condiciones fisiológicas). Por ejemplo, el profármaco puede ser una forma inactiva de un agente activo. En condiciones fisiológicas, el profármaco puede convertirse en la forma activa del compuesto. Pueden formarse profármacos, por ejemplo, sustituyendo uno o dos átomos de hidrógeno en átomos de nitrógeno por un grupo acilo (profármacos de acilo) o un grupo carbamato (profármacos de carbamato). Se encuentra información más detallada referente a profármacos, por ejemplo, en Fleisher *et al.*, *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (1996) 115; *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; o H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443. El término “derivado” también se usa para describir a todos los solvatos, por ejemplo, hidratos o aductos (por ejemplo, aductos con alcoholes), metabolitos activos y sales del compuesto original. El tipo de sal que puede prepararse depende de la naturaleza de los restos dentro del compuesto. Por ejemplo, grupos ácidos, por ejemplo grupos ácido carboxílico, pueden formar sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio y sales de calcio, así como sales con iones amonio cuaternario fisiológicamente tolerables y sales de adición de ácido con amoniaco y aminas orgánicas fisiológicamente tolerables tales como trietilamina, etanolamina o tris-(2-hidroxietil)amina). Los grupos básicos pueden formar sales de adición de ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Los compuestos que contienen simultáneamente un grupo básico y un grupo ácido, por ejemplo, un grupo carboxilo además de átomos de nitrógeno básicos, pueden estar presentes como zwitteriones. Pueden obtenerse sales mediante métodos habituales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, combinando un compuesto con un ácido o base inorgánico u orgánico en un disolvente o diluyente, o a partir de otras sales mediante intercambio catiónico o intercambio aniónico.

Tal como se usa en el presente documento, “análogo” se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero difiere ligeramente en cuanto a la composición (como en la sustitución de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional particular), pero pueden ser derivables o no a partir del compuesto original. Un “derivado” difiere de un “análogo” en que un compuesto original puede ser el material de partida para generar un “derivado,” mientras que el compuesto original puede no usarse necesariamente como material de partida para generar un “análogo”.

En la técnica se conocen numerosos análogos de paclitaxel. Los ejemplos de paclitaxel incluyen docetaxol (TAXOTERE, entrada de Merck Index 3458), y 3'-desfenil-3'-(4-ntirofenil)-N-desbenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-10-desacetiltaxol. Ejemplos representativos adicionales de análogos de paclitaxel que pueden usarse como agentes terapéuticos incluyen 7-desoxi-docetaxol, 7,8-ciclopropataxanos, 2-azetidonas N-sustituidas, 6,7-epoxi-paclitaxelos, paclitaxelos modificados en 6,7, 10-desacetoxitaxol, 10-desacetiltaxol (de 10-desacetiltacatina III), derivados de fosfonooxilo y carbonato de taxol, 2',7-di(1,2-bencenodicarboxilatode sodio) de taxol, derivados de 10-desacetoxi-

11,12- dihidrotaxol-10,12(18)-dieno, 10-desacetotaxol, Protaxol (derivados de 2' y/o 7-O-éster), (derivados de 2' y/o 7-O-carbonato), síntesis asimétrica de cadena lateral de taxol, fluorotaxoles, 9-deoxotaxano, (13-acetil-9-deoxobacatina III, 9-desotaxol, 7-desoxi-9-desotaxol, 10-desacetoxi-7-desoxi-9-desotaxol), derivados que contienen hidrógeno o grupo acetilo y un hidroxilo y terc-butoxicarbonilamino, 2'-acriloitaxol sulfonado y derivados de taxol de ácido 2'-O-acílico sulfonado, succiniltaxol, formiato de 2'- γ -aminobutiriltaxol, 2'-acetil-taxol, 7-acetil-taxol, taxol de carbamato de 7-glicina, taxol de carbamato de 2'-OH-7-PEG(5000), derivados de 2'-benzoil y 2',7- dibenzoil-taxol, otros profármacos (2'-acetiltaxol; 2',7-diacetiltaxol; 2'-succiniltaxol; 2'-(beta-alanil)-taxol); formiato de 2'-gamma-aminobutiriltaxol; derivados de etilenglicol de 2'-succiniltaxol; 2'-glutariltaxol; 2'-(N,N-dimetilglicil)taxol; 2'-(2-(N,N-dimetilamino)propionil)taxol; 2'-ortocarboxibenzoil-taxol; derivados de ácido 2'-carboxílico alifático de taxol, profármacos {2'-(N,N-dietilaminopropionil)taxol, 2'-(N,N-dimetilglicil)-taxol, 7-(N,N-dimetilglicil)taxol, 2',7-di-(N,N-dimetilglicil)-taxol, 7-(N,N-dietilaminopropionil)taxol, 2',7-di-(N,N-dietilaminopropionil)taxol, 2'-(L-glicil)-taxol, 7-(L-glicil)taxol, 2',7-di(L-glicil)taxol, 2'-(L-alanil) taxol, 7-(L-alanil)taxol, 2',7-di(L-alanil)taxol, 2'-(L-leucil)taxol, 7-(L-leucil)taxol, 2',7-di(L-leucil)taxol, 2'-(L-isoleucil)taxol, 7-(L-isoleucil)taxol, 2',7-di(L-isoleucil)taxol, 2'-(L-valil)taxol, 7-(L-valil)taxol, 2',7-di(L-valil)taxol, 2'-(L-fenilalanil)taxol, 7-(L-fenilalanil)taxol, 2',7-di(L-fenilalanil)taxol, 2'-(L-prolil)taxol, 7-(L-prolil)taxol, 2',7-di(L-prolil)taxol, 2'-(L-lisil)taxol, 7-(L-lisil)taxol, 2',7-di(L-lisil)taxol, 2'-(L-glutamil)taxol, 7-(L-glutamil)taxol, 2',7-di(L-glutamil)taxol, 2'-(L-arginil)taxol, 7-(L-arginil)taxol, 2',7-di(L-arginil)taxol, análogos de taxol con cadenas laterales de fenilisoserina modificada, TAXOTERE, (N-debenzoil-N-terc-(butoxicaronil)-10-desacetiltaxol, y taxanos (por ejemplo, bacatina III, cefalomanina, 10-desacetilbacatina III, brevifoliol, yunantaxusina y taxusina); y otros análogos y derivados de taxano, incluyendo 14-beta-hidroxil-10-desacetilbacatina III, derivados de desbenzoil-2-acil-paclitaxel, derivados de paclitaxel de benzoato, derivados de paclitaxel de fosfonooxi y carbonato, 2'-acriloitaxol sulfonado; derivados de paclitaxel de ácido 2'-O-acílico sulfonado, derivados de paclitaxel sustituidos en el sitio, análogos de paclitaxel clorados, derivados de metoxi éter C4 de paclitaxel, derivados de sulfenamida-taxano, análogos de paclitaxel bromados, derivados de taxano de Girard, nitrofenil-paclitaxel, derivados de paclitaxel sustituidos 10-desacetilados, derivados de taxano de 14-beta-hidroxil-10-desacetilbacatina III, derivados de taxano C7, derivados de taxano C10, derivados de 2-desbenzoil-2-acil-taxano, derivados de 2-desbenzoil y 2-acil-paclitaxel, análogos de taxano y bacatina III que portan nuevos grupos funcionales C2 y C4, análogos de n-acil-paclitaxel, derivados de 10-desacetilbacatina III y 10-desacetilbacatina III protegida en 7 a partir de 10-desacetil-taxol A, 10-desacetil-taxol B, y 10-desacetil-taxol, derivados de benzoato de taxol, análogos de 2-aril-4-acil-paclitaxel, análogos de orto-éster de paclitaxel, análogos de 2-aril-4-acil-paclitaxel y 1-desoxi-paclitaxel y análogos de 1-desoxi-paclitaxel.

Otros ejemplos de análogos de paclitaxel adecuados para su uso en el presente documento incluyen los indicados en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0212394 y la patente estadounidense n.º 5.440.056.

En la técnica se conocen muchos análogos de rapamicina. Los ejemplos no limitativos de análogos de rapamicina incluyen, pero no se limitan a, everolimus, tacrolimus, CCI-779, ABT-578, AP-23675, AP-23573, AP-23841, 7-epi-rapamicina, 7-tiometil-rapamicina, 7-epi-trimetoxifenil-rapamicina, 7-epi-tiometil-rapamicina, 7-desmetoxi-rapamicina, 32-desmetoxi-rapamicina, 2-desmetilrapamicina, prerapamicina, temsirolimus y 42-O-(2-hidroxil)etil-rapamicina.

Otros análogos de rapamicina incluyen: oximas de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.446.048); aminoésteres de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.130.307); dialdehídos de rapamicina (patente estadounidense n.º 6.680.330); 29-enoles de rapamicina (patente estadounidense n.º 6.677.357); derivados de rapamicina O-alquilados (patente estadounidense n.º 6.440.990); ésteres de rapamicina solubles en agua (patente estadounidense n.º 5.955.457); derivados de rapamicina alquilados (patente estadounidense n.º 5.922.730); carbamatos de rapamicina-amidino (patente estadounidense n.º 5.637.590); ésteres de biotina de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.504.091); carbamatos de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.567.709); hidroxiésteres de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.362.718); 42-sulfonatos y 42-(N-carbalcoxi)sulfamatos de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.346.893); isómeros de oxepano de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.344.833); derivados de imidazolidil-rapamicina (patente estadounidense n.º 5.310.903); alcoxiésteres de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.233.036); pirazoles de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.164.399); derivados de acilo de rapamicina (patente estadounidense n.º 4.316.885); productos de reducción de rapamicina (patentes estadounidenses n.ºs 5.102.876 y 5.138.051); ésteres de amida de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.118.677); ésteres fluorados de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.100.883); acetales de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.151.413); oxorrapamicinas (patente estadounidense n.º 6.399.625); y silil éteres de rapamicina (patente estadounidense n.º 5.120.842).

Otros análogos de rapamicina incluyen los descritos en las patentes estadounidenses n.ºs 7.560.457; 7.538.119; 7.476.678; 7.470.682; 7.455.853; 7.446.111; 7.445.916; 7.282.505; 7.279.562; 7.273.874; 7.268.144; 7.241.771; 7.220.755; 7.160.867; 6.329.386; RE37.421; 6.200.985; 6.015.809; 6.004.973; 5.985.890; 5.955.457; 5.922.730; 5.912.253; 5.780.462; 5.665.772; 5.637.590; 5.567.709; 5.563.145; 5.559.122; 5.559.120; 5.559.119; 5.559.112; 5.550.133; 5.541.192; 5.541.191; 5.532.355; 5.530.121; 5.530.007; 5.525.610; 5.521.194; 5.519.031; 5.516.780; 5.508.399; 5.508.290; 5.508.286; 5.508.285; 5.504.291; 5.504.204; 5.491.231; 5.489.680; 5.489.595; 5.488.054; 5.486.524; 5.486.523; 5.486.522; 5.484.791; 5.484.790; 5.480.989; 5.480.988; 5.463.048; 5.446.048; 5.434.260; 5.411.967; 5.391.730; 5.389.639; 5.385.910; 5.385.909; 5.385.908; 5.378.836; 5.378.696; 5.373.014; 5.362.718; 5.358.944; 5.346.893; 5.344.833; 5.302.584; 5.262.424; 5.262.423; 5.260.300; 5.260.299; 5.233.036; 5.221.740; 5.221.670; 5.202.332; 5.194.447; 5.177.203; 5.169.851; 5.164.399; 5.162.333; 5.151.413; 5.138.051; 5.130.307; 5.120.842; 5.120.727; 5.120.726; 5.120.725; 5.118.678; 5.118.677; 5.100.883; 5.023.264; 5.023.263 5.023.262.

Pueden encontrarse análogos y derivados de rapamicina adicionales en las siguientes publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.ºs: 20080249123, 20080188511; 20080182867; 20080091008; 20080085880; 20080069797; 20070280992; 20070225313; 20070203172; 20070203171; 20070203170; 20070203169; 20070203168; 20070142423; 20060264453; y 20040010002.

En otra realización, el agente terapéutico hidrófobo se proporciona como una carga de fármaco total en la capa 20 de recubrimiento. La carga de fármaco total del agente terapéutico hidrófobo en la capa 30 de recubrimiento, en unidades de masa (μg) por unidad de área (mm) del balón 12 expansible, puede ser de desde $1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ hasta $20 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, o alternativamente desde $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ hasta $10 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, o alternativamente desde $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ hasta $6 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, o alternativamente desde $2,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ hasta $6 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. El agente terapéutico hidrófobo también puede estar uniformemente distribuido en la capa de recubrimiento. Adicionalmente, el agente terapéutico hidrófobo puede proporcionarse en una variedad de estados físicos. Por ejemplo, el agente terapéutico hidrófobo puede ser una distribución molecular, forma de cristal o forma de agrupación.

Aditivos de capa de recubrimiento

Además del agente terapéutico o combinación de agentes terapéuticos, la capa 24, 26, 28 de recubrimiento que reviste la capa 22 intermedia sobre la superficie exterior de los dispositivos médicos según realizaciones incluye al menos un aditivo.

El aditivo de realizaciones de la presente divulgación tiene dos partes. Una parte es hidrófila y la otra parte es una parte de afinidad a fármaco. La parte de afinidad a fármaco es una parte hidrófoba y/o tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals. La parte de afinidad a fármaco del aditivo puede unirse al fármaco lipófilo, tal como rapamicina o paclitaxel. La porción hidrófila acelera la difusión y aumenta la permeación del fármaco en el tejido. Puede facilitar el movimiento rápido de fármaco fuera del dispositivo médico durante el despliegue en el sitio diana impidiendo que las moléculas de fármaco hidrófobo se agrupen entre sí y al dispositivo, aumentando la solubilidad de fármaco en espacios intersticiales y/o acelerando el paso de fármaco a través de grupos de cabeza polares hasta la bicapa lipídica de membranas celulares de tejidos diana. Los aditivos de realizaciones de la presente divulgación tienen dos partes que funcionan juntas para facilitar la rápida liberación de fármaco fuera de la superficie de dispositivo y captación por tejido diana durante el despliegue (acelerando el contacto de fármaco con tejidos por los que el fármaco tiene una alta afinidad) al tiempo que se impide la liberación prematura de fármaco a partir de la superficie de dispositivo antes del despliegue del dispositivo en el sitio diana.

En realizaciones de la presente divulgación, el agente terapéutico se libera rápidamente después de poner el dispositivo médico en contacto con tejido y se absorbe fácilmente. Por ejemplo, determinadas realizaciones de dispositivos de la presente divulgación incluyen catéteres de balón recubiertos con fármaco que administran un producto farmacéutico antiproliferativo lipófilo (tal como paclitaxel o rapamicina) a tejido vascular mediante un breve contacto de presión directa a alta concentración de fármaco durante la angioplastia de balón. El fármaco lipófilo se retiene preferiblemente en tejido diana en el sitio de administración, en el que inhibe la hiperplasia y reestenosis pero permite la endotelización. En estas realizaciones, las formulaciones de recubrimiento de la presente divulgación no sólo facilitan la rápida liberación de fármaco a partir de la superficie de balón y transferencia de fármaco al interior de tejidos diana durante el despliegue, sino que también impiden que el fármaco se elimine por difusión a partir del dispositivo durante el tránsito a través de anatomía arterial tortuosa antes de alcanzar el sitio diana y salga por rotura del dispositivo durante la fase inicial de inflado de balón, antes de presionar el recubrimiento de fármaco en contacto directo con la superficie de la pared de vaso.

El aditivo según determinadas realizaciones tiene una parte de afinidad a fármaco y una parte hidrófila. La parte de afinidad a fármaco es una parte hidrófoba y/o tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals. La parte de afinidad a fármaco puede incluir compuestos hidrocarbonados orgánicos alifáticos y aromáticos, tales como benceno, tolueno y alcanos, entre otros. Estas partes no son solubles en agua. Pueden unirse tanto a fármaco hidrófobo, con el que comparten similitudes estructurales, como a lípidos de membranas celulares. No tienen yodo unido de manera covalente. La parte de afinidad a fármaco puede incluir grupos funcionales que pueden formar enlaces de hidrógeno con fármaco y consigo mismos. La parte hidrófila puede incluir grupos hidroxilo, grupos amina, grupos amida, grupos carbonilo, ácido y anhídridos carboxílicos, óxido de etilo, etil-glicol, polietilenglicol, ácido ascórbico, aminoácido, aminoalcohol, glucosa, sacarosa, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, sales orgánicas y sus moléculas sustituidas, entre otros. Uno o más grupos hidroxilo, carboxilo, ácido, amida o amina, por ejemplo, pueden ser ventajosos dado que desplazan fácilmente moléculas de agua que se unen por enlaces de hidrógeno a grupos de cabeza polares y proteínas de superficie de membranas celulares y pueden funcionar para eliminar esta barrera entre fármaco hidrófobo y lípido de membrana celular. Estas partes pueden disolverse en agua y disolventes polares. Estos aditivos no son aceites, lípidos o polímeros. El agente terapéutico no está encerrado en micelas o liposomas o encapsulado en partículas poliméricas. El aditivo de realizaciones de la presente divulgación tiene componentes tanto para unirse a fármaco como para facilitar su rápido movimiento fuera del dispositivo médico durante el despliegue y al interior de tejidos diana.

Los aditivos en realizaciones de la presente divulgación son tensioactivos y compuestos químicos con uno o más

restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster. Los tensioactivos incluyen tensioactivos iónicos, no iónicos, alifáticos y aromáticos. Los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster se eligen de aminoalcoholes, ácido y anhídridos hidroxycarboxílicos, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, azúcares, glucosa, sacarosa, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas y sus moléculas sustituidas.

Tal como se conoce bien en la técnica, los términos “hidrófilo” e “hidrófobo” son términos relativos. Para funcionar como aditivo en realizaciones a modo de ejemplo de la presente divulgación, el compuesto incluye restos hidrófilos polares o cargados así como restos hidrófobos (lipófilos) no polares.

Un parámetro empírico habitualmente usado en química medicinal para caracterizar la hidrofilia e hidrofobia relativas de compuestos farmacéuticos es el coeficiente de reparto, P , la razón de concentraciones de compuesto no ionizado en las dos fases de una mezcla de dos disolventes inmiscibles, habitualmente octanol y agua, de tal manera que $P = ([\text{soluto}]_{\text{octanol}} / [\text{soluto}]_{\text{agua}})$. Los compuestos con $\log P$ superiores son más hidrófobos, mientras que los compuestos con $\log P$ inferiores son más hidrófilos. La regla de Lipinski sugiere que los compuestos farmacéuticos que tienen $\log P < 5$ son normalmente más permeables a la membrana. Con propósitos de determinadas realizaciones de la presente divulgación, es preferible que el aditivo tenga $\log P$ menor que el $\log P$ del fármaco que va a formularse (como ejemplo, el $\log P$ de paclitaxel es de 7,4). Una mayor diferencia de $\log P$ entre el fármaco y el aditivo puede facilitar la separación en fases del fármaco. Por ejemplo, si $\log P$ del aditivo es mucho menor que $\log P$ del fármaco, el aditivo puede acelerar la liberación de fármaco en un entorno acuoso a partir de la superficie de un dispositivo al que, de lo contrario, puede adherirse estrechamente el fármaco, acelerando de ese modo la administración de fármaco a tejido durante un breve despliegue en el sitio de intervención. En determinadas realizaciones de la presente divulgación, $\log P$ del aditivo es negativo. En otras realizaciones, $\log P$ del aditivo es menor que el $\log P$ del fármaco. Aunque el coeficiente de reparto en octanol-agua del compuesto P o $\log P$ es útil como medida de la hidrofilia e hidrofobia relativas, es simplemente una guía aproximada que puede ser útil en la definición de aditivos adecuados para su uso en realizaciones de la presente divulgación.

Los aditivos adecuados que pueden usarse en realizaciones de la presente divulgación incluyen, sin limitación, excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos, productos naturales y derivados de los mismos (tales como azúcares, vitaminas, aminoácidos, péptidos, proteínas y ácidos grasos), oligómeros de bajo peso molecular, tensioactivos (aniónicos, catiónicos, no iónicos e iónicos) y mezclas de los mismos. La siguiente lista detallada de aditivos útiles en la presente divulgación se proporciona únicamente con propósitos a modo de ejemplo y no se pretende que sea exhaustiva. Muchos otros aditivos pueden ser útiles con propósitos de la presente divulgación.

Tensioactivos

El tensioactivo puede ser cualquier tensioactivo adecuado para su uso en composiciones farmacéuticas. Tales tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos, zwitteriónicos o no iónicos. Las mezclas de tensioactivos también están dentro del alcance de la divulgación, al igual que las combinaciones de tensioactivo y otros aditivos. Con frecuencia, los tensioactivos tienen una o más cadenas alifáticas largas tales como ácidos grasos que pueden insertarse directamente en bicapas lipídicas de membranas celulares para formar parte de la estructura lipídica, mientras que otros componentes de los tensioactivos aflojan la estructura lipídica y potencian la penetración y absorción de fármaco. El agente de contraste iopromida no tiene estas propiedades.

Un parámetro empírico habitualmente usado para caracterizar la hidrofilia e hidrofobia relativas de tensioactivos es el equilibrio hidrófilo-lipófilo (valor de “HLB”). Los tensioactivos con valores de HLB inferiores son más hidrófobos y tienen una mayor solubilidad en aceites, mientras que los tensioactivos con valores de HLB superiores son más hidrófilos y tienen una mayor solubilidad en disoluciones acuosas. Usando los valores de HLB como guía aproximada, generalmente se considera que los tensioactivos hidrófilos son aquellos compuestos que tienen un valor de HLB mayor de aproximadamente 10, así como compuestos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos para los que la escala de HLB generalmente no es aplicable. De manera similar, los tensioactivos hidrófobos son compuestos que tienen un valor de HLB menor de aproximadamente 10. En determinadas realizaciones de la presente divulgación, se prefiere un valor de HLB superior, dado que una hidrofilia aumentada puede facilitar la liberación de fármaco hidrófobo a partir de la superficie del dispositivo. En una realización, el HLB del tensioactivo aditivo es superior a 10. En otra realización, el HLB de aditivo es superior a 14. Alternativamente, pueden preferirse tensioactivos que tienen un HLB inferior cuando se usan para prevenir la pérdida de fármaco antes del despliegue del dispositivo en el sitio diana, por ejemplo, en un recubrimiento superior sobre una capa de fármaco que tiene un aditivo muy hidrófilo. Los valores de HLB de aditivos tensioactivos en determinadas realizaciones están en el intervalo de 0,0-40.

Debe entenderse que el valor de HLB de un tensioactivo es simplemente una guía aproximada, usada generalmente para permitir la formulación de emulsiones industriales, farmacéuticas y cosméticas, por ejemplo. Para muchos tensioactivos importantes, incluyendo varios tensioactivos polietoxilados, se ha notificado que los valores de HLB pueden diferir en hasta aproximadamente 8 unidades de HLB, dependiendo del método empírico elegido para determinar el valor de HLB (Schott, J. Pharm. Sciences, 79(1), 87-88 (1990)). Teniendo en cuenta estas dificultades inherentes, y usando los valores de HLB como guía, pueden identificarse tensioactivos que tienen una hidrofilia o hidrofobia adecuadas para su uso en realizaciones de la presente divulgación, tal como se describe en el presente

documento.

Ácidos grasos con PEG y mono y diésteres de ácidos grasos con PEG

5 Aunque el polietilenglicol (PEG) en sí mismo no funciona como tensioactivo, una variedad de ésteres de ácidos grasos con PEG tienen propiedades tensioactivas útiles. Entre los monoésteres de ácidos grasos con PEG, los ésteres de ácido láurico, ácido oleico y ácido esteárico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúxico, ácido ricinoleico y ácido docosaheptaenoico son los más útiles en realizaciones de la presente divulgación. Los tensioactivos hidrófilos preferidos incluyen laurato de PEG-8, oleato de PEG-8, 10 estearato de PEG-8, oleato de PEG-9, laurato de PEG-10, oleato de PEG-10, laurato de PEG-12, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, laurato de PEG-20 y oleato de PEG-20. 12-hidroxistearato de PEG-15 (Solutol HS 15) es un tensioactivo no iónico usado en disoluciones para inyección. Solutol HS 15 es un aditivo preferible en determinadas realizaciones de la divulgación dado que es una pasta blanca a temperatura ambiente que se convierte en líquido a aproximadamente 30°C, lo cual está por encima de la temperatura ambiente pero por debajo de la temperatura corporal. Los valores de HLB están en el intervalo de 4-20.

El aditivo (tal como Solutol HS 15) está en estado de pasta, sólido o cristal a temperatura ambiente y se vuelve líquido a temperatura corporal. Determinados aditivos que son líquidos a temperatura ambiente pueden hacer que la fabricación de un dispositivo médico recubierto de manera uniforme sea difícil. Determinados aditivos líquidos pueden 20 dificultar la evaporación de disolvente o pueden no permanecer en su sitio sobre la superficie del dispositivo médico durante el procedimiento de recubrimiento de un dispositivo, tal como la porción de balón de un catéter de balón, a temperatura ambiente. En determinadas realizaciones de la presente divulgación, los aditivos en pasta y sólidos son preferibles dado que pueden permanecer localizados sobre el dispositivo médico como recubrimiento uniforme que puede secarse a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, cuando el recubrimiento sólido sobre el dispositivo 25 médico se expone a la temperatura fisiológica superior de aproximadamente 37°C durante el despliegue en el cuerpo humano, se vuelve líquido. En estas realizaciones, el recubrimiento líquido se libera muy fácilmente a partir de la superficie del dispositivo médico y se transfiere fácilmente al interior del tejido enfermo. Los aditivos que tienen un cambio de estado inducido por la temperatura en condiciones fisiológicas son muy importantes en determinadas realizaciones de la divulgación, especialmente en determinados catéteres de balón recubiertos con fármaco. En 30 determinadas realizaciones, tanto el aditivo sólido como el aditivo líquido se usan en combinación en los recubrimientos de fármaco de la divulgación. La combinación mejora la integridad de los recubrimientos para dispositivos médicos. En determinadas realizaciones de la presente divulgación, se usa al menos un aditivo sólido en el recubrimiento de fármaco.

35 Los diésteres de ácidos grasos con polietilenglicol también son adecuados para su uso como tensioactivos en las composiciones de realizaciones de la presente divulgación. Los tensioactivos hidrófilos más preferidos incluyen dilaurato de PEG-20, dioleato de PEG-20, diestearato de PEG-20, dilaurato de PEG-32 y dioleato de PEG-32. Los valores de HLB están en el intervalo de 5-15.

40 En general, las mezclas de tensioactivos también son útiles en realizaciones de la presente divulgación, incluyendo mezclas de dos o más tensioactivos comerciales así como mezclas de tensioactivos con otro aditivo o aditivos. Varios ésteres de ácidos grasos con PEG se venden comercializan como mezclas o mono y diésteres.

Ésteres de ácidos grasos de glicerol con polietilenglicol

45 Tensioactivos hidrófilos preferidos son laurato de glicerilo con PEG-20, laurato de glicerilo con PEG-30, laurato de glicerilo con PEG-40, oleato de PEG-20 de glicerilo y oleato de glicerilo con PEG-30.

Productos de transesterificación de alcohol-aceite

50 Un gran número de tensioactivos de diferentes grados de hidrofobia o hidrofilia pueden prepararse mediante de alcoholes o polialcohol con una variedad de aceites naturales y/o hidrogenados. Lo más habitualmente, los aceites usados son aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado, o un aceite vegetal comestible tal como aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de palma, aceite de hueso de albaricoque o aceite de almendra. 55 Los alcoholes preferidos incluyen glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol y pentaeritritol. Entre estos tensioactivos transesterificados de alcohol-aceite, tensioactivos hidrófilos preferidos son aceite de ricino con PEG-35, ricinoleato de polietilenglicol-glicerol (Incrocas-35 y Cremophor EL&ELP), aceite de ricino hidrogenado con PEG-40 (Cremophor RH 40), aceite de ricino hidrogenado con PEG-15 (Solutol HS 15), trioleato de PEG-25 (TAGAT.RTM. TO), glicéridos de maíz con PEG-60 (Crovol M70), aceite de almendra con PEG-60 (Crovol A70), aceite de semilla de 60 palma con PEG-40 (Crovol PK70), aceite de ricino con PEG-50 (Emalex C-50), aceite de ricino hidrogenado con PEG-50 (Emalex HC-50), glicéridos caprílicos/cápricos con PEG-8 (Labrasol) y glicéridos caprílicos/cápricos con PEG-6 (Softigen 767). Los tensioactivos hidrófobos preferidos en esta clase incluyen aceite de ricino hidrogenado con PEG-5, aceite de ricino hidrogenado con PEG-7, aceite de ricino hidrogenado con PEG-9, aceite de maíz con PEG-6 (Labrafil.RTM. M 2125 CS), aceite de almendra con PEG-6 (Labrafil.RTM. M 1966 CS), aceite de hueso de albaricoque con PEG-6 (Labrafil.RTM. M 1944 CS), aceite de oliva con PEG-6 (Labrafil. RTM. M 1980 CS), aceite de cacahuete 65 con PEG-6 (Labrafil.RTM. M 1969 CS), aceite de semilla de palma hidrogenado con PEG-6 (Labrafil. RTM. M 2130

BS), aceite de semilla de palma con PEG-6 (Labrafil. RTM. M 2130 CS), trioleína con PEG-6 (Labrafil.RTM.b M 2735 CS), aceite de maíz con PEG-8 (Labrafil.RTM. WL 2609 BS), glicéridos de maíz con PEG-20 (Crovol M40) y glicéridos de almendra con PEG-20 (Crovol A40).

5 *Ácidos grasos de poliglicerilo*

Los ésteres de poliglicerol de ácidos grasos también son tensioactivos adecuados para su uso en realizaciones de la presente divulgación. Entre los ésteres de ácidos grasos de poliglicerilo, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen oleato de poliglicerilo (Plurol Oleique), dioleato de poliglicerilo 2 (Nikkol DGDO), trioleato de poliglicerilo 10, 10
estearato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo y linoleato de poliglicerilo. Los tensioactivos hidrófilos preferidos incluyen laurato de poliglicerilo 10 (Nikkol Decaglyn 1-L), oleato de poliglicerilo 10 (Nikkol Decaglyn 1-O) y mono, dioleato de poliglicerilo 10 (Caprol.RTM. PEG 860), estearato de poliglicerilo 10, laurato de poliglicerilo 10, miristato de poliglicerilo 10, palmitato de poliglicerilo 10, linoleato de poliglicerilo 10, estearato de poliglicerilo 6, laurato de poliglicerilo 6, miristato de poliglicerilo 6, palmitato de poliglicerilo 6 y linoleato de poliglicerilo 6. Los poliricinoleatos de poliglicerilo (Polymuls) también son tensioactivos preferidos. 15

Ésteres de ácidos grasos de propilenglicol

Los ésteres de propilenglicol y ácidos grasos son tensioactivos adecuados para su uso en realizaciones de la presente divulgación. En esta clase de tensioactivos, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen monolaurato de 20
propilenglicol (Lauroglycol FCC), ricinoleato de propilenglicol (Propymuls), monooleato de propilenglicol (Myverol P-O6), dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Captex.RTM. 200) y dioctanoato de propilenglicol (Captex.RTM. 800).

Esterol y derivados de esteroles

Los esteroides y derivados de esteroides son tensioactivos adecuados para su uso en realizaciones de la presente divulgación. Los derivados preferidos incluyen los derivados de polietilenglicol. Un tensioactivo preferido en esta clase es éter de colesterol con PEG-24 (Solulan C-24). 25

30 *Ésteres de ácido graso de sorbitano con polietilenglicol*

Hay una variedad de ésteres de ácidos grasos de sorbitano con PEG disponibles y son adecuados para su uso como tensioactivos en realizaciones de la presente divulgación. Entre los ésteres de ácidos grasos de sorbitano con PEG, los tensioactivos preferidos incluyen monolaurato de sorbitano con PEG-20 (Tween-20), monolaurato de sorbitano con 35
PEG-4 (Tween-21), monopalmitato de sorbitano con PEG-20 (Tween-40), monoestearato de sorbitano con PEG-20 (Tween-60), monoestearato de sorbitano con PEG-4 (Tween-61), monooleato de sorbitano con PEG-20 (Tween-80), monooleato de sorbitano con PEG-4 (Tween-81), trioleato de sorbitano con PEG-20 (Tween-85). Se prefieren ésteres de laurato porque tienen una cadena lipídica corta en comparación con ésteres de oleato, aumentando la absorción de fármaco. 40

Alquil éteres de polietilenglicol

Los éteres de polietilenglicol y alcoholes alquílicos son tensioactivos adecuados para su uso en realizaciones de la presente divulgación. Los éteres preferidos incluyen éteres de lanolina (Laneth-5, Laneth-10, Laneth-15, Laneth-20, 45
Laneth-25 y Laneth-40), lauril éteres (Laureth-5, laureth-10, Laureth-15, laureth-20, Laureth-25 y Laureth-40), oleil éteres (Oleth-2, Oleth-5, Oleth-10, Oleth-12, Oleth-16, Oleth-20 y Oleth-25), estearil éteres (Steareth-2, Steareth-7, Steareth-8, Steareth-10, Steareth-16, Steareth-20, Steareth-25 y Steareth-80), cetil éteres (Ceteth-5, Ceteth-10, Ceteth-15, Ceteth-20, Ceteth-25, Ceteth-30 y Ceteth-40), oleil éter con PEG-3 (Volpo 3) y lauril éter con PEG-4 (Brij 30). 50

Azúcares y derivados de azúcar

Los derivados de azúcar son tensioactivos adecuados para su uso en realizaciones de la presente divulgación. Los tensioactivos preferidos en esta clase incluyen monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N- 55
metilglucamida, n-decil-β-D-glucopiranosido, n-decil-β-D-maltopiranosido, n-dodecil-β-D-glucopiranosido, n-dodecil-β-D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil-β-D-glucopiranosido, n-heptil-β-D-tiogluconósido, n-hexil-β-D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil-β-D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil-β-D-glucopiranosido y octil-β-D-tiogluconósido.

60 *Alquilo-fenoles con polietilenglicol*

Hay varios tensioactivos de alquil-fenol con PEG disponibles, tales como nonil-fenol con PEG-10-100 y octil-fenol con PEG-15-100 éter, Tyloxapol, octoxinol, nonoxinol y son adecuados para su uso en realizaciones de la presente divulgación. 65

Copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno (POE-POP)

Los copolímeros en bloque de POE-POP son una clase única de tensioactivos poliméricos. La estructura única de los tensioactivos, con restos POE hidrófilos y POP hidrófobos en razones y posiciones bien definidas, proporciona una amplia variedad de tensioactivos adecuados para su uso en realizaciones de la presente divulgación. Estos tensioactivos están disponibles con diversos nombres comerciales, incluyendo la serie Synperonic PE (ICI); serie Pluronic.RTM. (BASF), Emkalyx, Lutrol (BASF), Supronic, Monolan, Pluracare y Plurodac. El término genérico para estos polímeros es "poloxámero" (CAS 9003-11-6). Estos polímeros tienen la fórmula: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$, en la que "a" y "b" designan el número de unidades de polioxietileno y polioxipropileno, respectivamente.

Los tensioactivos hidrófilos preferidos de esta clase incluyen los poloxámeros 108, 188, 217, 238, 288, 338 y 407. Los tensioactivos hidrófobos preferidos en esta clase incluyen los poloxámeros 124, 182, 183, 212, 331 y 335.

Copolímeros en bloque de poliéster-poli(etilenglicol)

Los copolímeros en bloque de poli(etilenglicol)-poliéster son una clase única de tensioactivos poliméricos. La estructura única de los tensioactivos, con restos poli(etilenglicol) hidrófilos (PEG) y poliéster hidrófobos en razones y posiciones bien definidas, proporciona una amplia variedad de tensioactivos adecuados para su uso en realizaciones de la presente divulgación. Los poliésteres en los polímeros en bloque incluyen poli(L-lactida) (PLLA), poli(DL-lactida) (PDLLA), poli(D-lactida) (PDLA), policaprolactona (PCL), poliésteramida (PEA), polihidroxialcanoatos, polihidroxibutirato (PHB), polihidroxibutirato-co-hidroxivaleratos (PHBV), polihidroxibutirato-co-hidroxihexanoato (PHBHx), poliaminoácidos, poliglicolida o poli(ácido glicólico) (PGA), poliglicolida y sus copolímeros (poli(ácido láctico-co-glicólico) con ácido láctico, poli(glicolida-co-caprolactona) con ϵ -caprolactona, y poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno) con carbonato de trimetileno), y sus copoliésteres. Ejemplos son PLA-b-PEG, PLLA-b-PEG, PLA-co-PGA-b-PEG, PCL-co-PLLA-b-PEG, PCL-co-PLLA-b-PEG, PEG-b-PLLA-b-PEG, PLLA-b-PEG-b-PLLA, PEG-b-PCL-b-PEG, y otros copolímeros en di, tri y múltiples bloques. El bloque hidrófilo puede ser otros polímeros hidrófilos o solubles en agua, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, poli(acrilamida) y poli(ácido acrílico).

Copolímeros de injerto de poli(etilenglicol)

Un ejemplo de los copolímeros de injerto es Soluplus (BASF, Alemania). Soluplus es un copolímero de injerto de polivinilcaprolactama-poli(acetato de vinilo)-poli(etilenglicol). El copolímero es un solubilizante con una estructura química anfífila, que es capaz de solubilizar fármacos escasamente solubles, tales como paclitaxel, rapamicina y sus derivados, en medios acuosos. El peso molecular del copolímero está en el intervalo de 90.000-140.000 g/mol.

En las realizaciones se usan como aditivos polímeros, copolímeros, copolímeros en bloque y copolímeros de injerto con estructuras químicas anfífilas. Los polímeros con estructuras químicas anfífilas son copolímeros en bloque o de injerto. Hay múltiples segmentos (al menos dos segmentos) de diferentes unidades de repetición en los copolímeros. En algunas realizaciones, uno de los segmentos es más hidrófilo que otros segmentos en los copolímeros. Asimismo, uno de los segmentos es más hidrófobo que otros segmentos en los copolímeros. Por ejemplo, el segmento de poli(etilenglicol) es más hidrófilo que los segmentos de polivinilcaprolactama-poli(acetato de vinilo) en Soluplus (BASF, Alemania). El segmento de poliéster es más hidrófobo que el segmento de poli(etilenglicol) en copolímeros en bloque de poli(etilenglicol)-poliéster. PEG es más hidrófilo que PLLA en PEG-PLLA. PCL es más hidrófobo que PEG en PEG-b-PCL-b-PEG. Los segmentos hidrófilos no están limitados a poli(etilenglicol). Otros polímeros solubles en agua, tales como polivinilpirrolidona y poli(alcohol vinílico) solubles, pueden formar segmentos hidrófilos en los polímeros con estructura anfífila. Los copolímeros pueden usarse en combinación con otros aditivos en las realizaciones.

Ésteres de ácidos grasos de sorbitano

Los ésteres de ácidos grasos de sorbitano son tensioactivos adecuados para su uso en realizaciones de la presente divulgación. Entre estos ésteres, los tensioactivos hidrófobos preferidos incluyen monolaurato de sorbitano (Arlacel 20), monopalmitato de sorbitano (Span-40) y monooleato de sorbitano (Span-80), monoestearato de sorbitano.

El monopalmitato de sorbitano, un derivado anfífilo de vitamina C (que tiene actividad de vitamina C), puede servir para dos funciones importantes en sistemas de solubilización. En primer lugar, presenta grupos polares eficaces que pueden modular el microentorno. Estos grupos polares son los mismos grupos que hacen que la propia vitamina C (ácido ascórbico) sea uno de los compuestos sólidos orgánicos más solubles en agua disponibles: el ácido ascórbico es soluble hasta aproximadamente el 30% p/p en agua (muy próximo a la solubilidad de cloruro de sodio, por ejemplo). Y, en segundo lugar, cuando el pH aumenta para convertir una fracción del palmitato de ascorbilo en una sal más soluble, tal como ascorbil-palmitato de sodio.

Tensioactivos iónicos

Los tensioactivos iónicos, incluyendo tensioactivos catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos, son tensioactivos hidrófilos adecuados para su uso en realizaciones de la presente divulgación.

Los tensioactivos aniónicos son los que portan una carga negativa en la parte hidrófila. Las clases principales de tensioactivos aniónicos usados como aditivos en realizaciones de la divulgación son las que contienen iones carboxilato, sulfato y sulfonato. Cationes preferibles usados en realizaciones de la divulgación son sodio, calcio, magnesio y cinc. La cadena lineal es normalmente un grupo alifático C8-C18 saturado o insaturado. Los tensioactivos aniónicos con iones carboxilato incluyen estearato de aluminio, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, oleatos de sodio, cinc y potasio, stearyl-fumarato de sodio, lauroil-sarcosinato de sodio, y miristoil-sarcosinato de sodio. Los tensioactivos aniónicos con grupo sulfato incluyen laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, laurilsulfato de mono, di y trietanolamina, lauril éter sulfato de sodio, cetostearyl sulfato de sodio, cetearilsulfato de sodio, tetradecilsulfato de sodio, aceite de ricino sulfatado, colesterilsulfato de sodio, tetradecilsulfato de sodio, miristilsulfato de sodio, octilsulfato de sodio, otros alquilsulfatos de cadena media ramificados o no ramificados, y laurilsulfato de amonio. Los tensioactivos aniónicos con grupo sulfonato incluyen docusato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, laurilsulfoacetato de sodio, alquilbencenosulfonato de sodio, dodecilbencenosulfonato de sodio, diisobutilsulfosuccinato de sodio, diamil-sulfosuccinato de sodio, di(2-etilhexil)sulfosuccinato y bis(1-metilamil)-sulfosuccinato de sodio.

Los tensioactivos catiónicos más habituales usados en realizaciones de la divulgación son los compuestos de amonio cuaternario con la general fórmula $R_4N^+X^-$, en la que X^- es habitualmente ión cloruro o bromuro y cada R se elige independientemente de grupos alquilo que contienen de 8 a 18 átomos de carbono. Estos tipos de tensioactivos son farmacéuticamente importantes debido a sus propiedades bactericidas. Los principales tensioactivos catiónicos usados en la preparación de dispositivos farmacéuticos y médicos en la divulgación son sales de amonio cuaternario. Los tensioactivos incluyen cetrimida, bromuro de cetrimonio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de hexadeciltrimetil-amonio, cloruro de estearalconio, cloruro de lauralconio, cloruro de tetradodecil-amonio, cloruro de miristil-picolinio y cloruro de dodecil-picolinio. Estos tensioactivos pueden reaccionar con algunos de los agentes terapéuticos en la formulación o recubrimiento. Los tensioactivos pueden preferirse si no reaccionan con el agente terapéutico.

Los tensioactivos zwitteriónicos o anfóteros incluyen dodecil-betaína, cocamidopropil-betaína, cocoanfoglucinato, entre otros.

Los tensioactivos iónicos preferidos incluyen laurilsulfato de sodio, dodecilsulfato de sodio, lauril éter sulfato de sodio, cetostearyl sulfato de sodio, cetearilsulfato de sodio, tetradecilsulfato de sodio, aceite de ricino sulfatado, colesterilsulfato de sodio, tetradecilsulfato de sodio, miristilsulfato de sodio, octilsulfato de sodio, otros alquilsulfatos de cadena media ramificados o no ramificados, docusato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, laurilsulfoacetato de sodio, alquilbencenosulfonato de sodio, dodecilbencenosulfonato de sodio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de docecil-trimetil-amonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquil-metilbencil-amonio, cloruro de edrofonio, bromuro de domifeno, ésteres dialquílicos de ácido sulfosuccínico de sodio, dioctil-sulfosuccinato de sodio, colato de sodio y taurocolato de sodio. Estas sales de amonio cuaternario son aditivos preferidos. Pueden disolverse tanto en disolventes orgánicos (tales como etanol, acetona y tolueno) como en agua. Esto es especialmente útil para recubrimientos de dispositivos médicos porque simplifica la preparación y el procedimiento de recubrimiento y tiene buenas propiedades adhesivas. Los fármacos insolubles en agua se disuelven habitualmente en disolventes orgánicos. Los valores de HLB de estos tensioactivos están normalmente en el intervalo de 20-40, tal como dodecilsulfato de sodio (SDS) que tiene valores de HLB de 38-40.

Algunos de los tensioactivos descritos en el presente documento son muy estables con calentamiento. Sobreviven a un procedimiento de esterilización con óxido de etileno. No reaccionan con fármacos tales como paclitaxel o rapamicina en el procedimiento de esterilización. Los grupos hidroxilo, éster, amida se prefieren porque es poco probable que reaccionen con fármaco, mientras que los grupos amina y ácido con frecuencia sí que reaccionan con paclitaxel o rapamicina durante la esterilización. Además, los aditivos de tensioactivo mejoran la integridad y calidad de la capa de recubrimiento, de modo que las partículas no se desprenden durante la manipulación. Cuando los tensioactivos descritos en el presente documento se formulan con paclitaxel, protegen experimentalmente al fármaco frente a la liberación prematura durante el procedimiento de colocación de dispositivo al tiempo que facilitan la rápida liberación y elución de paclitaxel durante un tiempo de despliegue muy breve de 0,2 a 2 minutos en el sitio diana. Experimentalmente, la absorción de fármaco por tejidos en el sitio diana es inesperadamente alta.

Compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster

Los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster incluyen aminoalcoholes, ácido hidroxycarboxílico, éster y anhídridos, hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxiéster, fosfato de azúcar, sulfato de azúcar, alcoholes de azúcar, óxido de etilo, etilglicoles, aminoácidos, péptidos, proteínas, sorbitano, glicerol, polialcohol, fosfatos, sulfatos, ácidos orgánicos, ésteres, sales, vitaminas, combinaciones de aminoalcoholes y ácidos orgánicos y sus moléculas sustituidas. En determinadas realizaciones se prefieren compuestos químicos hidrófilos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster que tienen un peso molecular menor de 5.000-10.000. En otras realizaciones, el peso molecular del aditivo con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido, amida o éster es preferiblemente de menos de 1000-5.000, o más preferiblemente menos de 750-1.000, o lo más preferiblemente menos de 750. En estas realizaciones, se prefiere que el peso molecular del aditivo sea menor que el del fármaco que va a administrarse.

Además, se prefiere que el peso molecular del aditivo sea superior a 80 dado que las moléculas con peso molecular menor de 80 se evaporan muy fácilmente y no permanecen en el recubrimiento de un dispositivo médico. Si el aditivo es volátil o está en estado líquido a temperatura ambiente, es importante que su peso molecular esté por encima de 80 con el fin de no perder aditivo durante la evaporación de disolvente en el procedimiento de recubrimiento. Sin embargo, en determinadas realizaciones en las que el aditivo no es volátil, tal como los aditivos sólidos de alcoholes, ésteres, amidas, ácidos, aminas y sus derivados, el peso molecular del aditivo puede ser de menos de 80, menos de 60 y menos de 20 dado que el aditivo no se evaporará fácilmente a partir del recubrimiento. Los aditivos sólidos pueden ser cristalinos, semicristalinos y amorfos. Las moléculas pequeñas pueden difundirse rápidamente. Pueden liberarse fácilmente del balón de administración, acelerando la liberación del fármaco, y pueden alejarse por difusión del fármaco cuando el fármaco se une a tejido de la luz corporal.

En determinadas realizaciones, se prefieren más de cuatro grupos hidroxilo, por ejemplo, en el caso de un aditivo de alto peso molecular. Las moléculas grandes se difunden lentamente. Si el peso molecular del aditivo o el compuesto químico es alto, por ejemplo, si el peso molecular está por encima de 800, por encima de 1000, por encima de 1200, por encima de 1500 o por encima de 2000; las moléculas grandes pueden eluirse fuera de la superficie del dispositivo médico demasiado lentamente como para liberar el fármaco en 2 minutos. Si estas moléculas grandes contienen más de cuatro grupos hidroxilo, tienen propiedades hidrófilas aumentadas, lo cual es necesario para que moléculas relativamente grandes liberen fármaco rápidamente. La hidrofilia aumentada ayuda a eluir el recubrimiento fuera del balón, acelera la liberación de fármaco y mejora o facilita el movimiento de fármaco a través de la barrera de agua y grupos de cabeza polares de bicapas lipídicas para penetrar en tejidos. Se prefiere el grupo hidroxilo como resto hidrófilo porque es poco probable que reaccione con fármaco insoluble en agua, tal como paclitaxel o rapamicina.

En algunas realizaciones, el compuesto químico que tiene más de cuatro grupos hidroxilo tiene un punto de fusión de 120°C o menos. En algunas realizaciones, el compuesto químico que tiene más de cuatro grupos hidroxilo tiene tres grupos hidroxilo adyacentes que, en cuanto a la configuración estereoquímica, están todos en un lado de la molécula. Por ejemplo, sorbitol y xilitol tienen tres grupos hidroxilo adyacentes que, en cuanto a la configuración estereoquímica, están todos en un lado de la molécula, mientras que galactitol no. La diferencia tiene un impacto sobre las propiedades físicas de los isómeros tales como la temperatura de fusión. La configuración estereoquímica de los tres grupos hidroxilo adyacentes puede potenciar la unión a fármaco. Esto conducirá a una compatibilidad mejorada del fármaco insoluble en agua y el aditivo hidrófilo, y una captación tisular y absorción de fármaco mejoradas.

Los compuestos químicos con restos amida son importantes para las formulaciones de recubrimiento en determinadas realizaciones de la divulgación. La urea es uno de los compuestos químicos con grupos amida. Otros incluyen biuret, acetamida, amida de ácido láctico, amida de aminoácido, acetaminofén, ácido úrico, poliurea, uretano, derivados de urea, niacinamida, N-metilacetamida, N,N-dimetilacetamida, sulfacetamida de sodio, versetamida, dietanolamida láurica, dietanolamida mirística láurica, N,N-bis(2-hidroxietil)estereamida, cocamida MEA, cocamida DEA, arginina y otras amidas de ácidos orgánicos y sus derivados. Algunos de los compuestos químicos con grupos amida también tienen uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, ácido o éster.

Uno de los compuestos químicos con grupo amida es una povidona soluble y de bajo peso molecular. La povidona incluye Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, Kollidon 17, Kollidon 25 y Kollidon 30. Los productos de Kollidon consisten en calidades solubles e insolubles de polivinilpirrolidona de diversos pesos moleculares y tamaños de partícula, un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo y combinación de poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona. Los productos de la familia se denominan povidona, cospovidona y copovidona. Las povidonas y copovidonas solubles y de bajos pesos moleculares son aditivos especialmente importantes en las realizaciones. Por ejemplo, Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF y Kollidon 17 son muy importantes. La povidona sólida puede mantener la integridad del recubrimiento sobre los dispositivos médicos. La povidona de bajo peso molecular puede absorberse o penetrar en el tejido enfermo. El intervalo preferido de peso molecular de la povidona es de menos de 54000 Dalton, menos de 11000 Dalton, menos de 7000 Dalton, menos de 4000. Pueden solubilizar los agentes terapéuticos insolubles en agua. Debido a estas propiedades de ser sólidas, de bajo peso molecular y de absorción/permeabilidad tisular, la povidona y la copovidona son especialmente útiles. La povidona puede usarse en combinaciones con otros aditivos. En una realización, pueden formularse povidona y un tensioactivo no iónico (tal como 12-hidroxiestearato de PEG-15 (Solutol HS 15), Tween 20, Tween 80, Cremophor RH40, Cremophor EL &ELP), con paclitaxel o rapamicina o su análogo como recubrimiento para dispositivos médicos, tales como catéteres de balón.

Los compuestos químicos con restos éster son especialmente importantes para las formulaciones de recubrimiento en determinadas realizaciones. Los productos de ácido orgánico y alcohol son los compuestos químicos con grupos éster. Los compuestos químicos con grupos éster se usan con frecuencia como plastificantes para materiales poliméricos. La amplia variedad de compuestos químicos de éster incluye sebatos, adipatos, gluteratos y ftalatos. Los ejemplos de estos compuestos químicos son ftalato de bis(2-etilhexilo), ftalato de di-n-hexilo, ftalato de dietilo, adipato de bis(2-etilhexilo), adipato de dimetilo, adipato de dioctilo, sebacato de dibutilo, maleato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de acetilo y trietilo, citrato de trioctilo, citrato de trihexilo, citrato de butirilo y trihexilo, y citrato de trimetilo.

Algunos de los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amida o éster descritos en el presente documento son muy estables con calentamiento. Sobreviven a un procedimiento de

esterilización con óxido de etileno y no reaccionan con el fármaco insoluble en agua paclitaxel o rapamicina durante la esterilización. Por otro lado, L-ácido ascórbico y su sal y dietanolamina, no sobreviven necesariamente a un procedimiento de esterilización de este tipo y reaccionan con paclitaxel. Por tanto, se prefiere un método de esterilización diferente para L-ácido ascórbico y dietanolamina. Se prefieren grupos hidroxilo, éster y amida porque es poco probable que reaccionen con agentes terapéuticos tales como paclitaxel o rapamicina. Algunas veces, los grupos amina y ácido sí que reaccionan con paclitaxel, por ejemplo, experimentalmente, ácido benzoico, ácido gentísico, dietanolamina y ácido ascórbico no fueron estables en un procedimiento de esterilización con óxido de etileno, calentamiento y envejecimiento y reaccionaron con paclitaxel.

Cuando los compuestos químicos descritos en el presente documento se formulan con paclitaxel, una capa de recubrimiento superior puede ser ventajosa con el fin de prevenir la pérdida prematura de fármaco durante el procedimiento de colocación de dispositivo antes del despliegue en el sitio objetivo, dado que pequeñas moléculas hidrófilas algunas veces liberan fármaco demasiado fácilmente. Los compuestos químicos en el presente documento eluyen rápidamente fármaco fuera del balón durante el despliegue en el sitio objetivo. Sorprendentemente, aunque se pierde algo de fármaco durante el tránsito del dispositivo hasta el sitio objetivo cuando el recubrimiento contiene estos aditivos, experimentalmente la absorción de fármaco por el tejido es inesperadamente alta después de tan sólo 0,2-2 minutos de despliegue, por ejemplo, con el aditivo hidroxilactonas tales como lactona de ácido ribónico y gluconolactona.

Antioxidantes

Un antioxidante es una molécula capaz de ralentizar o prevenir la oxidación de otras moléculas. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres, que inician reacciones en cadena y pueden provocar la degradación de agentes terapéuticos sensibles, por ejemplo, de rapamicina y sus derivados. Los antioxidantes terminan estas reacciones en cadena eliminando radicales libres e inhiben adicionalmente la oxidación del agente activo al oxidarse en sí mismos. Se usan antioxidantes como aditivo en determinadas realizaciones para prevenir o ralentizar la oxidación de los agentes terapéuticos en los recubrimientos para dispositivos médicos. Los antioxidantes son un tipo de eliminadores de radicales libres. El antioxidante se usa solo o en combinación con otros aditivos en determinadas realizaciones y puede prevenir la degradación del agente terapéutico activo durante la esterilización o el almacenamiento antes del uso.

Algunos ejemplos representativos de antioxidantes que pueden usarse en los métodos de la presente divulgación incluyen, sin limitación, proantocianidinas oligoméricas o poliméricas, polifenoles, polifosfatos, poliazometina, oligómeros de agar de alto contenido en sulfato, quitooligosacáridos obtenidos mediante hidrólisis parcial de quitosano, tioéteres oligoméricos polifuncionales con fenoles estéricamente impedidos, aminas impedidas tales como, sin limitación, p-fenilén-diamina, trimetil-dihidroquinolonas y difenil-aminas alquiladas, compuestos fenólicos sustituidos con uno o más grupos funcionales voluminosos (fenoles impedidos) tales como butilo terciario, arilaminas, fosfitos, hidroxilaminas y benzofuranonas. Además, pueden usarse aminas aromáticas tales como p-fenilendiamina, difenilamina y p-fenilén-diaminas N,N'-disustituidas como eliminadores de radicales libres.

Otros ejemplos incluyen, sin limitación, hidroxitolueno butilado ("BHT"), hidroxianisol butilado ("BHA"), L-ascorbato (vitamina C), vitamina E, romero, extractos de salvia, glutatión, resveratrol, etoxiquina, rosmanol, isorosmanol, rosmaridifenol, galato de propilo, ácido gálico, ácido caféico, ácido p-cumérico, ácido p-hidroxi-benzoico, astaxantina, ácido ferúlico, deshidozingerona, ácido clorogénico, ácido elágico, propilparabeno, ácido sináptico, daidzina, glicitina, genistina, daidzeína, gliciteína, genisteína, isoflavonas y terc-butilhidroquinona. Los ejemplos de algunos fosfitos incluyen difosfito de di(esteáril)-pentaeritritol, fosfito de tris(2,4-di-terc-butil-fenilo), tiodipropionato de dilaurilo y disfosfito de bis(2,4-di-terc-butil-fenil)pentaeritritol. Algunos ejemplos, sin limitación, de fenoles impedidos incluyen cinamato de octadecil-3,5-di-terc-butil-4-hidroxilo, propionato de tetrakis-metilen-3-(3',5'-di-terc-butil-4-hidroxifenilo), metano-2,5-di-terc-butilhidroquinona, ionol, pirogalo, retinol y propionato de octadecil-3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenilo). Un antioxidante puede incluir glutatión, ácido lipoico, melatonina, tocoferoles, tocotrienoles, tioles, beta-caroteno, ácido retinoico, criptoxantina, 2,6-di-terc-butilfenol, galato de propilo, catequina, galato de catequina y quercetina. Antioxidantes preferibles son hidroxitolueno butilado (BHT) e hidroxianisol butilado (BHA).

Vitaminas solubles en grasa y sales de las mismas

Se considera que las vitaminas A, D, E y K en muchas de sus diversas formas y formas de provitamina son vitaminas solubles en grasa y, además de estas, varias otras vitaminas y fuentes de vitaminas o productos estrechamente relacionados también son solubles en grasa y tienen grupos polares, y coeficientes de reparto en octanol-agua relativamente altos. Evidentemente, la clase general de tales compuestos tiene una historia de uso seguro y alta razón de beneficio con respecto a riesgo, haciendo que sean útiles como aditivos en realizaciones de la presente divulgación.

Los siguientes ejemplos de derivados y/o fuentes de vitaminas solubles en grasa también son útiles como aditivos: alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, acetato de tocoferol, ergosterol, 1-alfa-hidroxicolecalciferol, vitamina D2, vitamina D3, alfa-caroteno, beta-caroteno, gamma-caroteno, vitamina A, fursultiamina, metilolriboflavina, octotiamina, prosultiamina, riboflavina, vintiamol, dihidrovitamina K1, diacetato de menadiol, dibutirato de menadiol, disulfato de menadiol, menadiol, vitamina K1, óxido de vitamina K1, vitaminas K2 y vitamina

K-S(II). El ácido fólico también es de este tipo y, aunque es soluble en agua a pH fisiológico, puede formularse en forma de ácido libre. Otros derivados de vitaminas solubles en grasa útiles en realizaciones de la presente divulgación pueden obtenerse fácilmente mediante reacciones químicas bien conocidas con moléculas hidrófilas.

5 *Vitaminas solubles en agua y sus derivados anfífilos*

Se considera que las vitaminas B, C, U, ácido pantoténico, ácido fólico y algunas de las vitaminas/provitaminas relacionadas con menadiona en muchas de sus diversas formas son vitaminas solubles en agua. También pueden conjugarse o complejarse con restos hidrófobos o iones multivalentes para dar formas anfífilas que tienen coeficientes de reparto en octanol-agua relativamente altos y grupos polares. De nuevo, tales compuestos pueden tener una baja toxicidad y alta razón de beneficio con respecto a riesgo, haciendo que sean útiles como aditivos en realizaciones de la presente divulgación. Las sales de los mismos también pueden ser útiles como aditivos en la presente divulgación. Los ejemplos de vitaminas y derivados solubles en agua incluyen, sin limitación, acetiamina, benfotiamina, ácido pantoténico, cetotiamina, cicotiamina, dexpantenol, niacinamida, ácido nicotínico, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito sódico de menadiona, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U. Además, tal como se mencionó anteriormente, el ácido fólico, a lo largo de un amplio intervalo de pH que incluye el pH fisiológico, es soluble en agua, como una sal.

Los compuestos en los que está presente un grupo amino u otro grupo básico pueden modificarse fácilmente mediante simple reacción de ácido-base con un ácido que contiene grupo hidrófobo tal como un ácido graso (especialmente ácido láurico, oleico, mirístico, palmítico, esteárico o 2-etilhexanoico), aminoácido de baja solubilidad, ácido benzoico, ácido salicílico o una vitamina ácida soluble en grasa (tal como riboflavina). Pueden obtenerse otros compuestos haciendo reaccionar un ácido de este tipo con otro grupo en la vitamina tal como un grupo hidroxilo para formar una unión tal como una unión éster, etc. Pueden generarse derivados de una vitamina soluble en agua que contiene un grupo ácido en reacciones con un reactivo que contiene grupo hidrófobo tal como estearilamina o riboflavina, por ejemplo, para crear un compuesto que es útil en realizaciones de la presente divulgación. La unión de una cadena de palmitato a vitamina C produce palmitato de ascorbilo.

30 *Aminoácidos y sus sales*

Alanina, arginina, asparaginas, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, prolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina y derivados de los mismos son otros aditivos útiles en realizaciones de la divulgación.

Determinados aminoácidos, en su forma zwitteriónica y/o en una forma de sal con un ión monovalente o multivalente, tienen grupos polar, coeficientes de reparto en octanol-agua relativamente altos y son útiles en realizaciones de la presente divulgación. En el contexto de la presente divulgación, se entiende que "aminoácido de baja solubilidad" significa un aminoácido que tiene una solubilidad en agua no tamponada de menos de aproximadamente el 4% (40 mg/ml). Estos incluyen cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina.

Los dímeros de aminoácidos, conjugados de azúcar y otros derivados también son útiles. Mediante simples reacciones bien conocidas en la técnica pueden unirse moléculas hidrófilas a aminoácidos hidrófobos, o moléculas hidrófobas a aminoácidos hidrófilos, para producir aditivos adicionales útiles en realizaciones de la presente divulgación.

Las catecolaminas, tales como dopamina, levodopa, carbidopa y DOPA, también son útiles como aditivos.

50 *Oligopéptidos, péptidos y proteínas*

Los oligopéptidos y péptidos son útiles como aditivos, dado que pueden acoplarse fácilmente aminoácidos hidrófobos e hidrófilos y pueden someterse a prueba diversas secuencias de aminoácidos para facilitar al máximo la penetración en tejido por el fármaco.

Las proteínas también son útiles como aditivos en realizaciones de la presente divulgación. Por ejemplo, la albúmina sérica es un aditivo particularmente preferido dado que es soluble en agua y contiene partes hidrófobas significativas para unirse a fármaco: paclitaxel se une a proteína en el 89% al 98% tras la infusión intravenosa en humanos, y la rapamicina se une a proteína en el 92%, principalmente (97%) a albúmina. Además, la solubilidad de paclitaxel en PBS aumenta más de 20 veces con la adición de BSA. La albúmina está presente de manera natural a altas concentraciones en suero y, por tanto, es muy segura para uso intravascular en humanos.

Otras proteínas útiles incluyen, sin limitación, otras albúminas, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, a-2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas y similares.

65 *Ácidos orgánicos y sus ésteres, amidas y anhídridos*

Ejemplos son ácido y anhídrido acético, ácido y anhídrido benzoico, dianhídrido de ácido dietilentriaminapentaacético, dianhídrido etilendiaminatetraacético, ácido y anhídrido maleico, ácido y anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido aspártico, ácido nicotínico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, ácido aleurítico, ácido laca y 2-pirrolidona. El ácido aleurítico y ácido laca pueden formar una resina denominada goma laca. El paclitaxel, ácido aleurítico y ácido laca en combinaciones pueden usarse como recubrimiento de liberación de fármaco para catéteres de balón.

Estos ésteres y anhídridos son solubles en disolventes orgánicos tales como etanol, acetona, metil etil cetona, acetato de etilo. Los fármacos insolubles en agua pueden disolverse en disolvente orgánico con estos ésteres, amidas y anhídridos, después aplicarse fácilmente sobre el dispositivo médico, después hidrolizarse en condiciones de pH alto. Los anhídridos o ésteres hidrolizados son ácidos o alcoholes, que son solubles en agua y pueden portar eficazmente los fármacos fuera del dispositivo al interior de las paredes del vaso.

Otros compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amidas o éster

Los aditivos según realizaciones incluyen aminoalcoholes, alcoholes, aminas, ácidos, amidas e hidroxiácidos en grupos aromáticos y alifáticos tanto cíclicos como lineales. Ejemplos son L-ácido ascórbico y su sal, D-ácido glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucómico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manóica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, sorbitol, glucitol, fosfatos de azúcares, fosfato de glucopiranososa, sulfatos de azúcares, alcoholes de azúcar, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, xilitol, 2-etoxietanol, azúcares, galactosa, glucosa, ribosa, manosa, xilosa, sacarosa, lactosa, maltosa, arabinosa, lixosa, fructosa, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, acetaminofén, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina descrito anteriormente, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, triactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, y derivados y combinaciones de los mismos.

Combinaciones de aditivos

Las combinaciones de aditivos también son útiles para los propósitos de la presente divulgación.

Una realización comprende la combinación o mezcla de dos aditivos, por ejemplo, un primer aditivo que comprende un tensioactivo y un segundo aditivo que comprende un compuesto químico con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amidas o éster.

La combinación o mezcla del tensioactivo y la molécula pequeña soluble en agua (los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amidas o éster) tiene ventajas. En determinados casos, las formulaciones que comprenden mezclas de los dos aditivos con fármaco insoluble en agua son superiores a mezclas que incluyen cualquier aditivo solo. Los fármacos hidrófobos se unen a moléculas pequeñas extremadamente solubles en agua más escasamente de lo que se unen a tensioactivos. Con frecuencia se separan en fases a partir de las moléculas pequeñas solubles en agua, lo cual puede conducir a una uniformidad e integridad de recubrimiento inferiores a las óptimas. El fármaco insoluble en agua tiene un Log P superior tanto al del tensioactivo como al de moléculas pequeñas solubles en agua. Sin embargo, el Log P del tensioactivo es normalmente superior al Log P de los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amidas o éster. El tensioactivo tiene un Log P relativamente alto (habitualmente por encima de 0) y las moléculas solubles en agua tienen un Log P bajo (habitualmente por debajo de 0).

Algunos tensioactivos, cuando se usan como aditivos en realizaciones de la presente divulgación, se adhieren tan fuertemente al fármaco insoluble en agua y a la superficie del dispositivo médico que el fármaco no es capaz de liberarse fácilmente a partir de la superficie del dispositivo médico en el sitio diana. Por otro lado, algunas de las moléculas pequeñas solubles en agua (con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amidas o éster) se adhieren tan escasamente al dispositivo médico que liberan el fármaco antes de alcanzar el sitio diana, por ejemplo, en el suero durante el tránsito de un catéter de balón recubierto hasta el sitio seleccionado como diana para la intervención. Sorprendentemente, ajustando la razón de las concentraciones de la molécula pequeña hidrófila y el tensioactivo en la formulación, el inventor ha encontrado que la estabilidad de recubrimiento durante el tránsito y la rápida liberación de fármaco cuando se infla y se presiona contra tejidos de la pared de la luz en el sitio diana de intervención terapéutica en determinados casos es superior a una formulación que comprende cualquier aditivo solo. Además, la miscibilidad y compatibilidad del fármaco insoluble en agua y las moléculas altamente solubles en agua se mejoran mediante la presencia del tensioactivo. El tensioactivo también mejora la uniformidad e integridad del recubrimiento mediante su buena adhesión al fármaco y a las moléculas pequeñas. La parte hidrófoba de cadena larga del tensioactivo se une estrechamente a fármaco mientras que la parte hidrófila del tensioactivo se une a las moléculas pequeñas solubles en agua.

Los tensioactivos en la mezcla o la combinación incluyen todos los tensioactivos descritos en el presente documento para su uso en realizaciones de la divulgación. El tensioactivo en la mezcla puede elegirse de ésteres grasos de PEG, alcoholes y ésteres de ácidos grasos omega-3 de PEG, ésteres grasos de glicerol, ésteres grasos de sorbitano, ésteres grasos de glicerilo con PEG, ésteres grasos de sorbitano con PEG, ésteres grasos de azúcar, ésteres de azúcar con PEG, Tween 20, Tween 40, Tween 60, p-isononilfenoxipoliglicidol, laurato de PEG, oleato de PEG, estearato de PEG, laurato de glicerilo con PEG, oleato de glicerilo con PEG, estearato de glicerilo con PEG, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo 6, oleato de poliglicerilo 6, miristato de poliglicerilo 6, palmitato de poliglicerilo 6, laurato de poliglicerilo 10, oleato de poliglicerilo 10, miristato de poliglicerilo 10, palmitato de poliglicerilo 10, monolaurato de sorbitano con PEG, monolaurato de sorbitano con PEG, monooleato de sorbitano con PEG, estearato de sorbitano con PEG, oleil éter de PEG, lauril éter de PEG, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, n-dodecil- β -D-glucopiranosido, n-dodecil- β -D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosido, n-heptil- β -D-tioglucoósido, n-hexil- β -D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil- β -D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosido, octil- β -D-tioglucopiranosido y sus derivados.

El compuesto químico con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster en la mezcla o la combinación incluye todos los compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo o éster descritos en el presente documento para su uso en realizaciones de la divulgación. El compuesto químico con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amida o éster en la mezcla tiene al menos un grupo hidroxilo en una de las realizaciones de esta divulgación. En determinadas realizaciones, se prefieren más de cuatro grupos hidroxilo, por ejemplo, en el caso de un aditivo de alto peso molecular. En algunas realizaciones, el compuesto químico que tiene más de cuatro grupos hidroxilo tiene un punto de fusión de 120°C o menos. Las moléculas grandes se difunden lentamente.

Si el peso molecular del aditivo o el compuesto químico es alto, por ejemplo, si el peso molecular está por encima de 800, por encima de 1000, por encima de 1200, por encima de 1500 o por encima de 2000; las moléculas grandes pueden eluirse fuera de la superficie del dispositivo médico demasiado lentamente como para liberar fármaco en menos de 2 minutos. Si estas moléculas grandes contienen más de cuatro grupos hidroxilo, tienen propiedades hidrófilas aumentadas, lo cual es necesario para que moléculas relativamente grandes liberen fármaco rápidamente. La hidrofilia aumentada ayuda a eluir el recubrimiento fuera del balón, acelera la liberación de fármaco y mejora o facilita el movimiento de fármaco a través de la barrera de agua y grupos de cabeza polares de bicapas lipídicas para penetrar en tejidos. Se prefiere el grupo hidroxilo como resto hidrófilo porque es poco probable que reaccione con fármaco insoluble en agua, tal como paclitaxel o rapamicina.

El compuesto químico con uno o más restos hidroxilo, amina, carbonilo, carboxilo, amida o éster en la mezcla se elige de L-ácido ascórbico y su sal, D-ácido glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucómico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencílico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, sorbitol, glucitol, fosfatos de azúcares, fosfato de glucopiranososa, sulfatos de azúcares, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, xilitol, 2-etoxietanol, azúcares, galactosa, glucosa, ribosa, manosa, xilosa, sacarosa, lactosa, maltosa, arabinosa, lixosa, fructosa, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, acetaminofén, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina descrito anteriormente, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, pentaetilenglicol, oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, y derivados y combinaciones de los mismos.

Las mezclas o combinaciones de un tensioactivo y una molécula pequeña soluble en agua confieren las ventajas de ambos aditivos. El fármaco insoluble en agua tiene con frecuencia una escasa compatibilidad con compuestos químicos altamente solubles en agua, y el tensioactivo mejora la compatibilidad. El tensioactivo también mejora la calidad, uniformidad e integridad del recubrimiento, y las partículas no se desprenden del balón durante la manipulación. El tensioactivo reduce la pérdida de fármaco durante el tránsito a un sitio diana. El compuesto químico soluble en agua mejora la liberación de fármaco fuera del balón y la absorción del fármaco en el tejido. Experimentalmente, la combinación fue sorprendentemente eficaz en la prevención de la liberación de fármaco durante el tránsito y en lograr altos niveles de fármaco en tejido después de un despliegue muy breve de 0,2-2 minutos. Además, en estudios con animales redujo eficazmente la estenosis arterial y pérdida tardía de luz.

Algunas de las mezclas o combinaciones de tensioactivos y moléculas pequeñas solubles en agua son muy estables con calentamiento. Sobreviven a un procedimiento de esterilización con óxido de etileno y no reaccionan con el fármaco insoluble en agua paclitaxel o rapamicina durante la esterilización. Se prefieren los grupos hidroxilo, éster, amida porque es poco probable que reaccionen con agentes terapéuticos tales como paclitaxel o rapamicina. Algunas

veces los grupos amina y ácido sí que reaccionan con paclitaxel y no son estables en esterilización con óxido de etileno, calentamiento y envejecimiento. Cuando las mezclas o combinaciones descritas en el presente documento se formulan con paclitaxel, una capa de recubrimiento superior puede ser ventajosa con el fin de proteger la capa de fármaco y frente a pérdida prematura de fármaco durante el dispositivo.

5

Aditivos líquidos

Con frecuencia se usan aditivos sólidos en los dispositivos médicos recubiertos con fármaco. Se ha usado iopromida, un agente de contraste de yodo, con paclitaxel para recubrir catéteres de balón. Estos tipos de recubrimientos no contienen ningún producto químico líquido. El recubrimiento es una agregación de sólido de paclitaxel y sólido de iopromida sobre la superficie de los catéteres de balón. El recubrimiento carece de adhesión al dispositivo médico y las partículas de recubrimiento se desprenden durante la manipulación y el procedimiento de intervención. Con frecuencia los fármacos insolubles en agua son productos químicos sólidos, tales como paclitaxel, rapamicina y análogos de los mismos. En realizaciones de la divulgación, puede usarse un aditivo líquido en el recubrimiento de dispositivo médico para mejorar la integridad del recubrimiento. Es preferible tener un aditivo líquido que pueda mejorar la compatibilidad del fármaco sólido y/u otro aditivo sólido. Es preferible tener un aditivo líquido que pueda formar una disolución de recubrimiento sólida, no agregación de dos o más partículas sólidas. Es preferible tener al menos un aditivo líquido cuando otro aditivo y fármaco son sólidos.

El aditivo líquido usado en realizaciones de la presente divulgación no es un disolvente. Los disolventes tales como etanol, metanol, dimetilsulfóxido y acetona, se evaporarán después de secarse el recubrimiento. Dicho de otro modo, el disolvente no permanecerá en el recubrimiento después de secarse el recubrimiento. En cambio, el aditivo líquido en realizaciones de la presente divulgación permanecerá en el recubrimiento después de secarse el recubrimiento. El aditivo líquido es líquido o semilíquido a temperatura ambiente y a una presión de una atmósfera. El aditivo líquido puede formar un gel a temperatura ambiente. El aditivo líquido comprende una parte hidrófila y una parte de afinidad a fármaco, en el que la parte de afinidad a fármaco es al menos una de una parte hidrófoba, una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante formación de enlaces de hidrógeno, y una parte que tiene una afinidad por el agente terapéutico mediante interacciones de van der Waals. El aditivo líquido no es aceite.

Con frecuencia los tensioactivos no iónicos son aditivos líquidos. Los ejemplos de aditivos líquidos incluyen ácidos grasos y ésteres de PEG, productos de transesterificación de aceite de PEG, ácidos grasos y ésteres de poliglicerilo, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano con PEG y alquil éteres de PEG tal como se mencionó anteriormente. Algunos ejemplos de un aditivo líquido son Tween 80, Tween 81, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Solutol HS 15, Cremophor RH40 y Cremophor EL&ELP.

35

Más de un aditivo

En una realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa 22 intermedia que reviste la superficie 25 exterior del dispositivo médico y, opcionalmente, la capa 22 intermedia, comprenden más de un aditivo, por ejemplo, dos, tres o cuatro aditivos. En una realización, la capa de recubrimiento comprende al menos un aditivo, el al menos un aditivo comprende un primer aditivo y un segundo aditivo, y el primer aditivo es más hidrófilo que el segundo aditivo. En otra realización, la capa de recubrimiento y, opcionalmente, la capa intermedia comprenden al menos un aditivo, el al menos un aditivo comprende un primer aditivo y un segundo aditivo, y el primer aditivo tiene una estructura diferente de la del segundo aditivo. En otra realización, la capa de recubrimiento y, opcionalmente, la capa intermedia comprenden al menos un aditivo, el al menos un aditivo comprende un primer aditivo y un segundo aditivo, y el valor de HLB del primer aditivo es superior al del segundo aditivo. En aún otra realización, la capa de recubrimiento y, opcionalmente, la capa intermedia, comprenden al menos un aditivo, el al menos un aditivo comprende un primer aditivo y un segundo aditivo, y el valor de Log P de primer aditivo es inferior al del segundo aditivo. Por ejemplo, sorbitol (Log P de -4,67) es más hidrófilo que Tween 20 (Log P de aproximadamente 3,0). El éster graso de PEG es más hidrófilo que el ácido graso. Hidroxianisol butilado (BHA) (Log P de 1,31) es más hidrófilo que hidroxitolueno butilado (BHT) (Log P de 5,32).

En otra realización, la capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia que reviste la superficie 25 exterior del dispositivo médico y, opcionalmente, la capa intermedia, comprenden más de un tensioactivo, por ejemplo, dos, tres o cuatro tensioactivos. En una realización, la capa de recubrimiento y, opcionalmente, la capa intermedia, comprenden al menos un tensioactivo, el al menos un tensioactivo comprende un primer tensioactivo y un segundo tensioactivo, y el primer tensioactivo es más hidrófilo que el segundo tensioactivo. En otra realización, la capa de recubrimiento y, opcionalmente, la capa intermedia, comprenden al menos un tensioactivo, el al menos un tensioactivo comprende un primer tensioactivo y un segundo tensioactivo, y el valor de HLB del primer tensioactivo es superior al del segundo tensioactivo. Por ejemplo, Tween 80 (HLB de 15) es más hidrófilo que Tween 20 (HLB de 16,7). Tween 80 (HLB de 15) es más hidrófilo que Tween 81 (HLB de 10). Pluronic F68 (HLB de 29) es más hidrófilo que Solutol HS 15 (HLB de 15,2). Dodecilsulfato de sodio (HBL 40) es más hidrófilo que docusato de sodio (HLB de 10). Tween 80 (HBL 15) es más hidrófilo que Creamophor EL (HBL 13).

Los aditivos preferidos incluyen p-isononilfenoxipoliglicidol, oleato de glicerilo con PEG, estearato de glicerilo con PEG, laurato de poliglicerilo, oleato de poliglicerilo, miristato de poliglicerilo, palmitato de poliglicerilo, laurato de poliglicerilo

6, oleato de poliglicerilo 6, miristato de poliglicerilo 6, palmitato de poliglicerilo 6, laurato de poliglicerilo 10, oleato de poliglicerilo 10, miristato de poliglicerilo 10, palmitato de poliglicerilo 10, monolaurato de sorbitano con PEG, monolaurato de sorbitano con PEG, monooleato de sorbitano con PEG, estearato de sorbitano con PEG, octoxinol, monoxinol, tiloxapol, monopalmitato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, decanoil-N-metilglucamida, n-decil- β -D-glucopiranosido, n-decil- β -D-maltopiranosido, n-dodecil- β -D-glucopiranosido, n-dodecil- β -D-maltósido, heptanoil-N-metilglucamida, n-heptil- β -D-glucopiranosido, n-heptil- β -D-tiogluconósido, n-hexil- β -D-glucopiranosido, nonanoil-N-metilglucamida, n-nonil- β -D-glucopiranosido, octanoil-N-metilglucamida, n-octil- β -D-glucopiranosido, octil- β -D-tiogluconósido; cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina (aminoácidos); cetotiamina; cicotiamina, dexpantenol, niacinamida, ácido nicotínico y su sal, 5-fosfato de piridoxal, ascorbato de nicotinamida, riboflavina, fosfato de riboflavina, tiamina, ácido fólico, difosfato de menadiol, bisulfito sódico de menadiona, menadoxima, vitamina B12, vitamina K5, vitamina K6, vitamina K6 y vitamina U (vitaminas); albúmina, inmunoglobulinas, caseínas, hemoglobinas, lisozimas, inmunoglobinas, α -2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinógenos, lipasas, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de docetil-trimetil-amonio, dodecilsulfatos de sodio, cloruro de dialquil-metilbencil-amonio y ésteres dialquílicos de ácido sulfosuccínico de sodio, L-ácido ascórbico y su sal, D-ácido glucoascórbico y su sal, trometamina, trietanolamina, dietanolamina, meglumina, glucamina, amina, aminoalcoholes, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, hidroxiketona, hidroxilactona, gluconolactona, glucoheptonolactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido ribónico, ácido lactobiónico, glucosamina, ácido glutámico, alcohol bencilico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoato de propilo, sal de acetato de lisina, ácido gentísico, ácido lactobiónico, lactitol, ácido sinápico, ácido vanílico, vainillina, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, xilitol, ciclodextrina, (2-hidroxipropil)-ciclodextrina, acetaminofén, ibuprofeno, ácido retinoico, acetato de lisina, ácido gentísico, catequina, galato de catequina, tiletamina, ketamina, propofol, ácidos lácticos, ácido acético, sales de cualquier ácido orgánico y amina orgánica, poliglicidol, glicerol, multigliceroles, galactitol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol, penta(etilenglicol), oligómeros de polietilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol, tetrapropilenglicol y pentapropilenglicol, oligómeros de polipropilenglicol, un copolímero en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol, y derivados y combinaciones de los mismos (compuestos químicos con uno o más restos hidroxilo, amino, carbonilo, carboxilo, amida o éster). Algunos de estos aditivos son tanto solubles en agua como solubles en disolvente orgánico. Tienen buenas propiedades adhesivas y se adhieren a la superficie de dispositivos médicos de poliamida, tales como catéteres de balón. Por tanto, pueden usarse en la capa adherente, capa superior y/o en la capa de fármaco de realizaciones de la presente divulgación. Los grupos aromáticos y alifáticos aumentan la solubilidad de fármacos insolubles en agua en la disolución de recubrimiento, y los grupos polares de alcoholes y ácidos aceleran la penetración en tejido del fármaco.

Otros aditivos preferidos según realizaciones de la divulgación incluyen la combinación o mezcla o productos de reacción de amida de un aminoalcohol y un ácido orgánico. Ejemplos son lisina/ácido glutámico, acetato de lisina, ácido lactobiónico/meglumina, ácido lactobiónico/trometanemina, ácido lactobiónico/dietanolamina, ácido láctico/meglumina, ácido láctico/trometanemina, ácido láctico/dietanolamina, ácido gentísico/meglumina, ácido gentísico/trometanemina, ácido gentísico/dietanolamina, ácido vanílico/meglumina, ácido vanílico/trometanemina, ácido vanílico/dietanolamina, ácido benzoico/meglumina, ácido benzoico/trometanemina, ácido benzoico/dietanolamina, ácido acético/meglumina, ácido acético/trometanemina y ácido acético/dietanolamina.

Otros aditivos preferidos según realizaciones de la divulgación incluyen hidroxiketona, hidroxilactona, hidroxiácido, hidroxiéster e hidroxiamida. Ejemplos son gluconolactona, D-glucoheptono-1,4-lactona, lactona glucooctanoica, lactona de ácido gulónico, lactona manoica, lactona de ácido eritrónico, lactona de ácido ribónico, ácido glucurónico, ácido glucónico, ácido gentísico, ácido lactobiónico, ácido láctico, acetaminofén, ácido vanílico, ácido sinápico, ácido hidroxibenzoico, metilparabeno, propilparabeno y derivados de los mismos.

Otros aditivos preferidos que pueden ser útiles en realizaciones de la presente divulgación incluyen riboflavina, riboflavina-fosfato de sodio, vitamina D3, ácido fólico (vitamina B9), vitamina 12, dianhídrido de ácido dietilentriaminapentaacético, dianhídrido etilendiaminatetraacético, ácido y anhídrido maleico, ácido y anhídrido succínico, anhídrido diglicólico, anhídrido glutárico, L-ácido ascórbico, tiamina, nicotinamida, ácido nicotínico, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, cistina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina, fenilalanina, asparagina, ácido aspártico, ácido glutámico y metionina.

Desde un punto de vista estructural, estos aditivos comparten similitudes estructurales y son compatibles con fármacos insolubles en agua (tales como paclitaxel y rapamicina). Con frecuencia contienen dobles enlaces tales como C=C, C=N, C=O en estructuras aromáticas o alifáticas. Estos aditivos también contienen grupos amina, alcohol, éster, amida, anhídrido, ácido carboxílico y/o hidroxilo. Pueden formar enlaces de hidrógeno y/o interacciones de van der Waals con fármaco. También son útiles en la capa superior en el recubrimiento.

Los compuestos que contienen uno o más grupos hidroxilo, carboxilo o amina, por ejemplo, son especialmente útiles como aditivos dado que facilitan la liberación de fármaco a partir de la superficie de dispositivo y desplazan fácilmente el agua junto a los grupos de cabeza polares y proteínas de superficie de membranas celulares y pueden eliminar de ese modo la barrera frente a la permeabilidad de fármacos hidrófobos. Aceleran el movimiento de un fármaco hidrófobo fuera del balón a la capa lipídica de membranas celulares y tejidos para los que tiene una afinidad muy alta. También pueden portar o acelerar el movimiento de fármaco fuera del balón al interior de entornos más acuosos tales como el

espacio intersticial, por ejemplo, de tejidos vasculares que se han lesionado mediante angioplastia de balón o expansión de endoprótesis.

Aditivos tales como ésteres grasos de poliglicerilo, éster ascórbico de ácidos grasos, ésteres de azúcares, alcoholes y éteres de ácidos grasos, tienen cadenas grasas que pueden integrarse en la estructura lipídica de membranas de tejido diana, portando el fármaco a estructuras lipídicas. Algunos de los aminoácidos, vitaminas y ácidos orgánicos tienen grupos C=N aromáticos así como componentes amino, hidroxilo y carboxílicos en su estructura. Tienen partes estructurales que pueden unirse a o complejarse con fármaco hidrófobo, tal como paclitaxel o rapamicina, y también tienen partes estructurales que facilitan la penetración en tejido eliminando barreras entre fármaco hidrófobo y estructura lipídica de membranas celulares.

Por ejemplo, isononilfenilpoliglicidol (Olin-10G y Surfactant-10G), monooleato de glicerilo con PEG, monolaurato de sorbitano (Arlacel 20), monopalmitato de sorbitano (Span-40), monooleato de sorbitano (Span-80), monoestearato de sorbitano, oleato de poliglicerilo 10, laurato de poliglicerilo 10, palmitato de poliglicerilo 10 y estearato de poliglicerilo 10, tienen todos ellos más de cuatro grupos hidroxilo en su parte hidrófila. Estos grupos hidroxilo tienen una afinidad muy buena por la pared de vaso y pueden desplazar moléculas de agua unidas por enlaces de hidrógeno. Al mismo tiempo, tienen cadenas largas de ácido graso, alcohol, éter y éster que pueden tanto complejarse con fármaco hidrófobo como integrarse en la estructura lipídica de las membranas celulares para formar la parte de la estructura lipídica. Esta deformación o aflojamiento de la membrana lipídica de células diana puede acelerar adicionalmente la penetración de fármaco hidrófobo en el tejido.

Para otro ejemplo, L-ácido ascórbico, tiamina, ácidos maleicos, niacinamida y ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, tienen todos ellos una solubilidad en agua y etanol muy alta y un bajo peso molecular y pequeño tamaño. También tienen componentes estructurales que incluyen grupos aromáticos C=N, amino, hidroxilo y carboxílicos. Estas estructuras tienen muy buena compatibilidad con paclitaxel y rapamicina y pueden aumentar la solubilidad en agua de estos fármacos insolubles en agua y potenciar su absorción en tejidos. Sin embargo, con frecuencia tienen una escasa adhesión a la superficie de dispositivos médicos. Por tanto, se usan preferiblemente en combinación con otros aditivos en la capa de fármaco y capa superior en las que son útiles para potenciar la absorción de fármaco. La vitamina D2 y D3 son especialmente útiles porque tienen en sí mismas efectos anti-reestenóticos y reducen la trombosis, especialmente cuando se usan en combinación con paclitaxel.

En realizaciones de la presente divulgación, el aditivo es soluble en disolventes acuosos y es soluble en disolventes orgánicos. Los compuestos extremadamente hidrófobos que carecen de suficientes partes hidrófilas y son insolubles en disolvente acuoso, tales como el colorante rojo de Sudán, no son útiles como aditivos en estas realizaciones. El rojo de Sudán también es genotóxico.

En una realización, la densidad de concentración del al menos un agente terapéutico aplicado a la superficie del dispositivo médico es de desde aproximadamente 1 hasta 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, o más preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta 6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. En una realización, la concentración del al menos un aditivo aplicado a la superficie del dispositivo médico es de desde aproximadamente 1 hasta 20 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. La razón de aditivos con respecto a fármaco en peso en la capa de recubrimiento en realizaciones de la presente divulgación es de aproximadamente 20 a 0,05, preferiblemente de aproximadamente 10 a 0,5 o más preferiblemente de aproximadamente 5 a 0,8.

La cantidad relativa del agente terapéutico y el aditivo en la capa de recubrimiento puede variar dependiendo de circunstancias aplicables. La cantidad óptima del aditivo puede depender, por ejemplo, del agente terapéutico y aditivo particulares seleccionados, la concentración micelar crítica del modificador de superficie si forma micelas, el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de un tensioactivo o el coeficiente de reparto en octanol-agua de un aditivo (P), el punto de fusión del aditivo, la solubilidad en agua del aditivo y/o agente terapéutico, la tensión superficial de disoluciones acuosas del modificador de superficie, etc.

Los aditivos están presentes en composiciones de recubrimiento a modo de ejemplo de realizaciones de la presente divulgación en cantidades tales que, tras la dilución con una disolución acuosa, el soporte forma una dispersión o emulsión o disolución acuosa transparente, que contiene el agente terapéutico hidrófobo en disoluciones acuosa y orgánicas. Cuando la cantidad relativa de tensioactivo es demasiado grande, la dispersión resultante es visiblemente "turbia".

La claridad óptica de la dispersión acuosa puede medirse usando técnicas cuantitativas convencionales para la evaluación de la turbidez. Un procedimiento conveniente para medir la turbidez es medir la cantidad de luz de una longitud de onda dada transmitida por la disolución, usando, por ejemplo, un espectrofotómetro de UV-visible. Usando esta medida, la claridad óptica corresponde a una alta transmitancia, dado que disoluciones más turbias dispersarán más cantidad de la radiación incidente, dando como resultado medidas de transmitancia inferiores.

Otro método de determinación de la claridad óptica y la difusividad de portador a través de la capa límite acuosa es medir de manera cuantitativa el tamaño de las partículas de las que está compuesta la dispersión. Estas mediciones pueden realizarse con analizadores de tamaño de partícula comercialmente disponibles.

Otras consideraciones proporcionarán información adicional sobre la elección de proporciones específicas de diferentes aditivos. Estas consideraciones incluyen el grado de bioaceptabilidad de los aditivos y la dosificación deseada de agente terapéutico hidrófobo que va a proporcionarse.

5 Disolventes

Los disolventes para la preparación de la capa de recubrimiento pueden incluir, como ejemplos, cualquier combinación de uno o más de los siguientes: (a) agua, (b) alcanos tales como hexano, octano, ciclohexano y heptano, (c) disolventes aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, (d) alcoholes tales como etanol, propanol, e isopropanol, dietilamida, monoetil éter de etilenglicol, Transcutol y alcohol bencílico (e) éteres tales como dioxano, dimetil éter y tetrahidrofurano, (f) ésteres/acetatos tales como acetato de etilo y acetato de isobutilo, (g) cetonas tales como acetona, acetonitrilo, dietil cetona y metil etil cetona, y (h) mezcla de agua y disolventes orgánicos tales como agua/etanol, agua/acetona, agua/metanol, agua/tetrahidrofurano. Un disolvente preferido en la capa superior de recubrimiento es acetona.

Los disolventes orgánicos, tales como alcohol de cadena corta, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, etc., son disolventes particularmente útiles y preferidos en realizaciones de la presente divulgación porque estos disolventes orgánicos generalmente rompen agregados coloidales y solubilizan conjuntamente todos los componentes en la disolución de recubrimiento.

El agente terapéutico y aditivo o aditivos pueden dispersarse, solubilizarse o mezclarse de otro modo en el disolvente. El porcentaje en peso de fármaco y aditivos en el disolvente puede estar en el intervalo del 0,1-80% en peso, preferiblemente el 2-20% en peso.

Otra realización de la divulgación se refiere a un método para preparar un dispositivo médico, particularmente, por ejemplo, un catéter de balón o una endoprótesis. En primer lugar, se prepara una suspensión o disolución de recubrimiento que comprende al menos un disolvente, al menos un agente terapéutico y al menos un aditivo. En al menos una realización, la suspensión o disolución de recubrimiento sólo incluye estos tres componentes. El contenido del agente terapéutico en la disolución de recubrimiento puede ser de desde el 0,5-50% en peso basándose en el peso total de la disolución. El contenido del aditivo en la disolución de recubrimiento puede ser de desde el 1-45% en peso, del 1 al 40% en peso o desde el 1-15% en peso basándose en el peso total de la disolución. La cantidad de disolvente usado depende del procedimiento de recubrimiento y de la viscosidad. Afectará a la uniformidad del recubrimiento de fármaco-aditivo pero se evaporará.

En otras realizaciones, pueden usarse dos o más disolventes, dos o más agentes terapéuticos y/o dos o más aditivos en la disolución de recubrimiento.

En otras realizaciones, puede usarse un agente terapéutico, un aditivo y un material polimérico en la disolución de recubrimiento, por ejemplo, en un recubrimiento de endoprótesis. En el recubrimiento, el agente terapéutico no está encapsulado en partículas poliméricas.

Pueden usarse diversas técnicas para aplicar una disolución de recubrimiento a un dispositivo médico tal como dosificación, colada, centrifugación, pulverización, inmersión (sumersión), impresión con chorro de tinta, técnicas electrostáticas, grabado con plasma, deposición en fase de vapor y combinaciones de estos procedimientos. Elegir una técnica de aplicación depende principalmente de la viscosidad y tensión superficial de la disolución. En realizaciones de la presente divulgación, se prefiere la dosificación, inmersión y pulverización porque hacen que sea más fácil controlar la uniformidad del grosor de la capa de recubrimiento así como la concentración del agente terapéutico aplicado al dispositivo médico. Independientemente de si el recubrimiento se aplica mediante pulverización o mediante inmersión o mediante otro método o combinación de métodos, cada capa puede aplicarse en el dispositivo médico en múltiples etapas de aplicación con el fin de controlar la uniformidad y la cantidad de sustancia terapéutica y aditivo aplicados al dispositivo médico.

Cada capa aplicada tiene desde aproximadamente 0,1 μm hasta 15 μm de grosor. El número total de capas aplicadas al dispositivo médico está en un intervalo de desde aproximadamente 2 hasta 50. El grosor total del recubrimiento es de desde aproximadamente 2 μm hasta 200 μm .

Tal como se comentó anteriormente, la dosificación, pulverización e inmersión son técnicas de recubrimiento particularmente útiles para su uso en realizaciones de la presente divulgación. En una técnica de pulverización, se prepara una suspensión o disolución de recubrimiento de una realización de la presente divulgación y después se transfiere a un dispositivo de aplicación para aplicar la suspensión o disolución de recubrimiento a un catéter de balón.

Un dispositivo de aplicación que puede usarse es un recipiente de pintura unido a un aerógrafo, tal como un dispositivo Badger modelo 150, al que se suministra una fuente de aire a presión a través de un regulador (Norgren, de 0 a 160 psi). Cuando se usa un dispositivo de aplicación de este tipo, una vez unido el manguito de cepillo a la fuente de aire comprimido aguas abajo del regulador, se aplica el aire. Se ajusta la presión hasta aproximadamente 15-25 psi y se comprueba el estado de la boquilla pulsando el gatillo.

Antes de pulverizar, se sujetan ambos extremos del balón relajado al accesorio mediante dos elementos de retención elásticos, es decir, pinzas de cocodrilo, y se ajusta la distancia entre las pinzas de modo que el balón permanece en un estado desinflado y plegado o inflado o parcialmente inflado y desplegado. Después se energiza el rotor y se ajusta la velocidad de rotación a la velocidad de recubrimiento deseada, de aproximadamente 40 rpm.

Con el balón rotando en un plano sustancialmente horizontal, se ajusta la boquilla de pulverización de modo que la distancia desde la boquilla hasta el balón es de aproximadamente 1-4 pulgadas. En primer lugar, se pulveriza la disolución de recubrimiento de manera sustancialmente horizontal con el cepillo orientado a lo largo del balón desde el extremo distal del balón hasta el extremo proximal y después desde el extremo proximal hasta el extremo distal en un movimiento de barrido a una velocidad tal que se produce un ciclo de pulverización en aproximadamente tres rotaciones de balón. Se pulveriza repetidamente el balón con la disolución de recubrimiento, seguido por secado, hasta que se deposita una cantidad eficaz del fármaco sobre el balón.

En una realización de la presente divulgación, se infla o se infla parcialmente el balón, se aplica la disolución de recubrimiento al balón inflado, por ejemplo, mediante pulverización, y después se seca el balón y posteriormente se desinfla y se pliega. El secado puede realizarse a vacío.

Debe entenderse que esta descripción de un dispositivo de aplicación, accesorio y técnica de pulverización es únicamente a modo de ejemplo. Puede usarse cualquier otra técnica de pulverización u otra adecuada para recubrir el dispositivo médico, particularmente para recubrir el balón de un catéter de balón o sistema de colocación de endoprótesis o endoprótesis.

Tras pulverizarse el dispositivo médico con la disolución de recubrimiento, se somete el balón recubierto a un secado en el que se evapora el disolvente en la disolución de recubrimiento. Esto produce una matriz de recubrimiento sobre el balón que contiene el agente terapéutico. Un ejemplo de una técnica de secado es poner un balón recubierto en un horno a aproximadamente 20°C o más durante aproximadamente 24 horas. Otro ejemplo es el secado al aire. Puede usarse cualquier otro método adecuado de secar la disolución de recubrimiento. El tiempo y la temperatura pueden variar con aditivos y agentes terapéuticos particulares.

Tratamiento posterior opcional

Tras depositar la capa que contiene fármaco-aditivo sobre el dispositivo de determinadas realizaciones de la presente divulgación, puede aplicarse dimetilsulfóxido (DMSO) u otro disolvente, mediante inmersión o pulverización u otro método, a la superficie acabada del recubrimiento. DMSO disuelve fácilmente fármacos y penetra fácilmente en membranas y puede potenciar la absorción tisular.

Se contempla que los dispositivos médicos de realizaciones de la presente divulgación tienen aplicabilidad para tratar bloqueos y oclusiones de cualquier conducto corporal, incluyendo, entre otros, la vasculatura, incluyendo vasculatura coronaria, periférica y cerebral, el tracto gastrointestinal, incluyendo el esófago, estómago, intestino delgado y colon, las vías respiratorias pulmonares, incluyendo la tráquea, bronquios, bronquiolos, los senos, las vías biliares, las vías urinarias, próstata y conductos cerebrales. Son especialmente adecuados para tratar tejido de la vasculatura, por ejemplo, con un catéter de balón o una endoprótesis.

Aún otra realización de la presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de un vaso sanguíneo. El método incluye insertar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento en un vaso sanguíneo. La capa de recubrimiento comprende un agente terapéutico y un aditivo. En esta realización, el dispositivo médico puede estar configurado como que tiene al menos una porción expansible. Algunos ejemplos de tales dispositivos incluyen catéteres de balón, catéteres de balón de perfusión, un catéter de infusión tal como catéteres de infusión de fármaco perforados distales, un balón perforado, balón de doble espacio, balón poroso y balón exudante, catéteres de balón de corte, catéteres de balón de ranurado, endoprótesis expandidas por balón o autoexpandidas, catéteres de guía, hilos guía, dispositivos de protección contra embolias y diversos dispositivos de obtención de imágenes.

Tal como se mencionó anteriormente, un ejemplo de un dispositivo médico que es particularmente útil en la presente divulgación es un catéter de balón recubierto. Un catéter 10 de balón tiene normalmente un tubo largo, estrecho y hueco con un balón 12 desinflado en miniatura añadido. En realizaciones de la presente divulgación, el balón está recubierto con una disolución 24 de fármaco. Después, se maniobra el balón a través del sistema cardiovascular hasta el sitio de un bloqueo, oclusión u otro tejido que requiere un agente terapéutico. Una vez en la posición apropiada, se infla el balón y entra en contacto con las paredes del vaso sanguíneo y/o un bloqueo u oclusión. Un objetivo de realizaciones de la presente divulgación es administrar de manera rápida y eficaz/eficiente fármaco a, y facilitar la absorción por, tejido diana. Resulta ventajoso administrar eficientemente fármaco a tejido en un periodo de tiempo lo más breve posible mientras el dispositivo está desplegado en el sitio diana. El agente terapéutico se libera al interior de tal tejido, por ejemplo, las paredes del vaso, en de aproximadamente 0,1 a 30 minutos, por ejemplo, o preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 10 minutos, o más preferiblemente de aproximadamente 0,2 a 2 minutos, o lo más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 1 minutos, de tiempo de inflado de balón que presiona el recubrimiento de fármaco en contacto con tejido vascular enfermo.

Dado que una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede administrarse mediante realizaciones de la presente divulgación, por ejemplo, al interior de la pared arterial, en algunos casos puede eliminarse la necesidad de una endoprótesis, eliminando las complicaciones de fractura y trombosis asociadas con la misma.

Si todavía se desea la colocación de una endoprótesis, un uso particularmente preferido para realizaciones de la presente divulgación es engarzar una endoprótesis, tal como una endoprótesis metálica sin revestimiento (BMS), por ejemplo, sobre el balón recubierto con fármaco descrito en realizaciones en el presente documento. Cuando se infla el balón para desplegar la endoprótesis en el sitio de vasculatura enferma, se administra una cantidad eficaz de fármaco al interior de la pared arterial para prevenir o reducir la gravedad de reestenosis u otras complicaciones. Alternativamente, pueden recubrirse la endoprótesis y el balón juntos, o puede recubrirse la endoprótesis y después engarzarse sobre un balón.

Además, el catéter de balón puede usarse para tratar tejido/enfermedad vascular solo o en combinación con otros métodos para tratar la vasculatura, por ejemplo, terapia fotodinámica o aterectomía. La aterectomía es un procedimiento para eliminar placa de las arterias. Específicamente, la aterectomía elimina placa de las arterias periféricas y coronarias. El dispositivo médico usado para aterectomía periférica o coronaria puede ser un catéter de láser o un dispositivo Rotablator o un dispositivo de aterectomía directa sobre el extremo de un catéter. Se inserta el catéter en el organismo y se hace avanzar a través de una arteria hasta la zona de estrechamiento. Después de que la aterectomía haya retirado algo de la placa, puede realizarse angioplastia de balón usando el balón recubierto de realizaciones de la presente divulgación. Además, puede realizarse la colocación de endoprótesis después de eso, o de manera simultánea con la expansión del balón recubierto tal como se describió anteriormente. La terapia fotodinámica es un procedimiento en el que se usa energía de luz o irradiada para destruir células diana en un paciente. Puede administrarse un fármaco de fotosensibilización activado por luz a zonas específicas de tejido mediante realizaciones de la presente divulgación. Una fuente de luz o radiación dirigida activa selectivamente el fármaco para producir una respuesta citotóxica y mediar en un efecto antiproliferativo terapéutico.

En algunas de las realizaciones de recubrimientos y capas que contienen fármaco según la presente divulgación, el recubrimiento o capa no incluye polímeros, aceites o lípidos. Y, además, el agente terapéutico no está encapsulado en partículas poliméricas, micelas o liposomas. Tal como se describió anteriormente, tales formulaciones tienen desventajas significativas y pueden inhibir la liberación rápida y eficiente pretendida y la penetración en tejido del agente, especialmente en el entorno de tejido enfermo de la vasculatura.

Aunque en el presente documento se ilustran y describen específicamente diversas realizaciones, se apreciará que modificaciones y variaciones de la presente divulgación quedan cubiertas por las enseñanzas anteriores y están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Aparte de en los ejemplos de funcionamiento, o cuando se indique lo contrario, debe entenderse que todos los números que expresan cantidades de componentes en una capa, condiciones de reacción y así sucesivamente usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener por la presente divulgación.

Preparación

El dispositivo médico, la capa intermedia y las una o más capas de recubrimiento de realizaciones de la presente divulgación pueden realizarse según diversos métodos. Por ejemplo, la capa de recubrimiento puede incluir una suspensión, coloide y/o disolución preparada dispersando, disolviendo, difundiendo o mezclando de otro modo todos los componentes, tales como un agente terapéutico, un aditivo y un disolvente, simultáneamente entre sí. Además, la disolución de recubrimiento puede prepararse añadiendo secuencialmente cada componente basándose en la solubilidad o cualquier otro parámetro. Por ejemplo, la disolución de recubrimiento puede prepararse añadiendo en primer lugar el agente terapéutico al disolvente y después añadiendo el aditivo. Alternativamente, en primer lugar, puede añadirse el aditivo al disolvente y después puede añadirse posteriormente el agente terapéutico. Si el disolvente usado no disuelve suficientemente el fármaco, es preferible añadir en primer lugar el aditivo al disolvente, después el fármaco, dado que el aditivo aumentará la solubilidad del fármaco en el disolvente.

Ejemplos

Los ejemplos en el presente documento demuestran mejoras significativas e inesperadas que resultan de dispositivos médicos que tienen tanto la capa intermedia como la capa de recubrimiento, en comparación con dispositivos médicos que sólo tienen la capa de recubrimiento. En todos los ejemplos, se han realizado los mayores esfuerzos por mantener las variables de procedimiento constantes.

A lo largo de los ejemplos aparecen las siguientes abreviaturas:

Fórmula 1 = una capa de recubrimiento que incluye paclitaxel como agente terapéutico y una combinación de un polisorbato (un éster graso de PEG) y un alcohol de azúcar como aditivos.

DCB = balón recubierto con fármaco

PK = farmacocinética

PTA = angioplastia transluminal percutánea

Ejemplo 1

Preparación general y pruebas de dispositivos

Este ejemplo describe la adición de una capa de sustrato de parileno sobre el material de base de balón. Un recubrimiento de fármaco existente con el mismo procedimiento de recubrimiento con fármaco a la misma densidad de dosis se aplicará sobre el catéter de base con la capa de sustrato de parileno añadida.

Se añade una capa de sustrato (recubrimiento de parileno) directamente sobre el material de balón de un catéter de PTA de base. El procedimiento de fabricación de un catéter de balón con adición del sustrato de parileno incluye lo siguiente: (1) ensamblar el catéter de PTA de base; (2) aplicar la capa de sustrato de parileno y la capa de recubrimiento que contiene fármaco sobre la superficie de balón; (3) plegar y doblar el balón; (4) aplicar el protector de balón; (5) colocar en aro y envasar a granel para su envío.

La etapa (2) en el párrafo anterior puede incluir las siguientes etapas: (1) se expone la zona de balón que va a tratarse; (2) opcionalmente se protege el catéter con la excepción de la superficie de balón; (3) opcionalmente se somete la superficie de balón a un procedimiento de tratamiento previo para limpiar y/o preparar la superficie; (4) se coloca el catéter protegido o no protegido en la cámara de deposición de parileno y se somete la superficie de balón al procedimiento de deposición para la aplicación del sustrato de parileno; (5) se deposita parileno y se retira el catéter de la cámara de deposición; (6) se deposita una capa que contiene fármaco sobre la capa de parileno.

Ejemplo 2

Presión de inflado y elasticidad de balón

Se evaluó la farmacocinética de catéteres de balón recubierto con fármaco (DCB) con o sin una capa de parileno tras hacer variar la variable de procedimiento de presión de inflado para balones recubiertos con fármaco de elasticidad variable.

Las variables de elasticidad de balón y presión de inflado se estudiaron para elasticidades de balón variables, cada una inflada hasta un intervalo de presiones. Esto incluyó balones de fibras no elásticos recubiertos con una capa de base de parileno, balones de nailon semielásticos recubiertos con una capa de base de parileno, balones de nailon semielásticos sin parileno y balones ultraelásticos. En general, los balones no elásticos se caracterizan por un diámetro máximo establecido con el inflado y un diámetro sustancialmente constante durante el inflado, aunque una porción del balón inflado esté rodeada por una estenosis. En general, los balones semielásticos, cuando una porción del balón inflado está rodeada por una estenosis, pueden tener un diámetro dentro de la estenosis pero un diámetro mayor fuera de la estenosis. Para los propósitos de este ejemplo, un balón "semielástico" es un balón que expande el diámetro en aproximadamente del 5% al 15% cuando se infla hasta su presión nominal. Un balón "no elástico" es un balón que expande el diámetro en menos del 5% cuando se infla hasta su presión nominal. Un balón "ultraelástico" es un balón que expande el diámetro en más del 15% cuando se infla hasta su presión nominal.

En arterias porcinas, un balón semielástico sin parileno alcanzó la captación tisular más alta global a una hora para una presión de inflado de 12 atm. El balón semielástico con parileno alcanzó la retención tisular más alta global a los 14 días a una presión de inflado de 18 atm. Sin desear limitarse a la teoría, se cree que la captación aumentada a los 14 días por el balón semielástico con parileno puede haber sido atribuible a un cambio morfológico de recubrimiento en presencia de parileno que mejoró el tiempo de residencia en tejido.

Ejemplo 3

Estudio con animales

Se estudió la farmacocinética de formulaciones de recubrimiento de fármaco modificadas y plataformas de catéter modificadas en un modelo arterial porcino. Se recubrieron balones recubiertos con fármaco usando procedimientos de fabricación convencionales. Como grupo de prueba, en primer lugar, se recubrieron catéteres de balón semielástico con una capa de parileno y posteriormente con una formulación de recubrimiento de fármaco de fórmula 1. Como grupo de control, se recubrieron catéteres de balón semielástico con la capa de fórmula 1 sin una capa de parileno. Se trataron y analizaron un total de seis muestras de vasos por grupo. Se realizaron análisis de contenido de paclitaxel

de muestras tisulares mediante técnicas convencionales.

Los resultados de este estudio demostraron un aumento de aproximadamente dos veces en la captación de fármaco para el grupo de prueba (parileno + fórmula 1) en comparación con el grupo de control (sólo fórmula 1) a 1 hora. Se observó un aumento de 11,8 veces en la retención de fármaco para el grupo de prueba (parileno + fórmula 1) en comparación con el grupo de control (sólo fórmula 1) a los 14 días.

Además de las medidas de captación de fármaco estrictas, un análisis del porcentaje de fármaco retenido desde 1 hora hasta 14 días. Esto fue una aproximación basándose en los valores obtenidos en las muestras de 1 hora y el valor obtenido en las muestras de 14 días. En comparación con el grupo de control (sólo fórmula 1), se observó que el grupo de prueba (parileno + fórmula 1) había retenido más de seis veces más paclitaxel desde 1 hora hasta 14 días.

También se analizaron los balones para detectar contenido de fármaco residual tras el tratamiento. Se desinflaron los balones y se retiró el catéter entero del animal a través de la funda de introducción. Se retiró el balón del cuerpo de catéter y se sometió a análisis de contenido de fármaco residual. El fármaco residual como porcentaje de la cantidad indicada en la etiqueta (teórica) de fármaco era aproximadamente el mismo tanto para el grupo de prueba (parileno + fórmula 1) como para el grupo de control (sólo fórmula 1). El análisis de fármaco residual demostró que se proporcionaron dosis terapéuticas totales casi idénticas a los vasos. No obstante, los datos de concentración a 1 hora y 14 días, junto con los datos de retención estimada a lo largo de 1 hora a 14 días indicaron un mejor perfil de captación de la dosis similar en el grupo de prueba, en comparación con el grupo de control.

Ejemplo 4

Eficacia a largo plazo

Para evaluar la eficacia a largo plazo, se midieron los niveles de fármaco en tejido a 1 hora, 14 días y 28 días y se compararon entre grupos de prueba y un grupo de control. Los grupos de prueba eran balones recubiertos con fármaco que incluían un recubrimiento de fármaco de fórmula 1 o bien con una capa intermedia de parileno C o bien con una capa intermedia de parileno N entre la superficie de balón y el recubrimiento de fármaco. El grupo de control estaba compuesto por balones recubiertos con fármaco que incluían un recubrimiento de fármaco de fórmula 1 sin una capa intermedia de parileno.

Se usaron en total diecinueve animales. Cada animal recibió múltiples tratamientos en las arterias diana de la femoral interna y femoral exterior para los tamaños derecho e izquierdo. En el día del procedimiento, se anestesió a cada animal y se preparó para el procedimiento de tratamiento. La presión de inflado, tiempo de tránsito y tiempo de inflado fueron similares entre todos los grupos. En los puntos finales especificados, se sacrificaron los animales y se extirparon los vasos para análisis farmacocinéticos.

Inmediatamente tras el tratamiento, se recogieron los balones usados para análisis de fármaco residual. El fármaco residual en el balón tras el tratamiento era comparable en todos los grupos de estudio.

En resumen, todos los balones del grupo de control y los grupos de prueba administraron cantidades de fármaco comparables, tal como se demuestra mediante los datos de captación tisular (PK) de 1 hora. Tanto en el punto de tiempo de 14 días como en el punto de tiempo de 28 días, los grupos de prueba (parileno + fórmula 1) mostraron una retención tisular significativamente mayor que el grupo de control (sólo fórmula 1). Sin embargo, se encontró que el contenido residual en balón evaluado para los balones en las ramas de estudio de 14 días y 28 días era similar en todos los grupos. Dado que el contenido residual está directamente relacionado con la cantidad de dosificación, los datos combinados indican que los grupos de prueba mostraron una retención tisular mayor en los vasos hasta los 14 días y 28 días, a pesar de niveles similares de adhesión o retención de fármaco en la superficie de balón.

Ejemplo 5

Rugosidad de superficie y tamaño de partícula de fármaco

Se realizaron pruebas para investigar el mecanismo de acción del DCB recubierto con parileno y el impacto del recubrimiento de parileno sobre el rendimiento de un catéter de balón que tiene un recubrimiento de fármaco de fórmula 1. En los grupos de prueba, se aplicó una capa de un parileno (por ejemplo, parileno C, parileno D y parileno N) sobre superficies de balón semielástico, seguido por la aplicación de capa de fármaco de fórmula 1. En grupos de control, se aplicó una capa de fármaco de fórmula 1 directamente en una superficie de balón semielástico.

Se midieron las superficies de balón para los grupos de prueba y el grupo de control para evaluar la rugosidad de superficie promedio (Ra) antes de la aplicación del recubrimiento que contenía fármaco y recuento de partículas de fármaco y tamaños de partícula de fármaco tras la aplicación del recubrimiento que contenía fármaco. Se sometieron a prueba cinco balones en cada grupo. Se midieron tres ubicaciones longitudinales (proximal, central y distal) y tres ubicaciones circunferenciales (proximal, centra y distal) de cada balón teniendo cada uno de los balones el mismo inflado predeterminado cuando se midieron.

Las medidas de superficie a partir de los balones antes de la aplicación del recubrimiento que contenía fármaco indicaron que había una diferencia entre la rugosidad de superficie longitudinal y circunferencial de balones individuales pero que no había ninguna diferencia significativa para las medidas respectivas en los grupos de prueba y los grupos de control.

El análisis de las partículas de paclitaxel sobre los balones tras la aplicación del recubrimiento que contenía fármaco indicó que los balones de los grupos de prueba (parileno + fórmula 1) tenían menos partículas grandes (desde aproximadamente 35 μm hasta 350 μm) que los grupos de control (sólo fórmula 1). La disparidad en los recuentos de partículas entre los grupos de prueba y el grupo de control aumentó generalmente con respecto al aumento del tamaño de partícula para tamaños de partícula de desde 35 μm hasta 250 μm . Por ejemplo, se encontró que los grupos de prueba tenían aproximadamente el 90% del número de partículas que tenían un tamaño de 35 μm , en comparación con el grupo de control, y de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 35% del número de partículas que tenían un tamaño de 250 μm , en comparación con el grupo de control.

Por otro lado, los balones de los grupos de prueba tenían más partículas pequeñas (desde 2 μm hasta aproximadamente 25 μm) que los balones de los grupos de control. La disparidad en los recuentos de partículas entre los grupos de prueba y el grupo de control alcanzó un pico a un tamaño de partícula de aproximadamente 10 μm . Por ejemplo, se encontró que los grupos de prueba tenían de aproximadamente el 120% a aproximadamente el 140% del número de partículas que tenían un tamaño de 10 μm , en comparación con el grupo de control.

Ejemplo 6

Desplazamiento de tamaño de partícula

Se llevó a cabo un estudio con animales para confirmar los efectos del tamaño de partícula más pequeño sobre la retención de fármaco. Se usaron formulaciones según la fórmula 1 con diferentes disolventes y tratamientos de superficie de balón para producir un desplazamiento en el tamaño de partícula de fármaco para tener un mayor número de partículas liberadas más pequeñas. Se midieron las distribuciones de tamaño de partícula en la mesa de trabajo y después se sometieron a prueba las formulaciones en estudios de farmacocinética de 1 h y 14 días en cerdos. Los resultados mostraron un aumento para todas las formulaciones a 1 h y un aumento en 3 de 4 formulaciones a los 14 días en comparación con un control actualmente comercializado.

Ejemplo 7

Independencia del agente terapéutico

Para evaluar el beneficio del sustrato de parileno sobre formulaciones alternativas, se evaluó una formulación alternativa en la plataforma de catéter modificado frente a un control en un modelo arterial porcino. Se fabricaron balones recubiertos con fármaco usando o bien fórmula 1 o bien una formulación alternativa compuesta por paclitaxel, ácido málico y Tween. Los resultados de este estudio demuestran un aumento del 30% en el paclitaxel retenido en el modelo arterial porcino en el grupo de prueba (parileno + formulación alternativa). Este aumento es similar al aumento del 19% observado con la fórmula 1 con y sin el componente de parileno.

h

REIVINDICACIONES

1. Catéter de balón que comprende un balón que tiene una superficie exterior, una capa intermedia que reviste la superficie exterior, y una capa de recubrimiento que reviste la capa intermedia, en el que:
la capa intermedia comprende un poli(p-xilileno); y
la capa de recubrimiento comprende un agente terapéutico hidrófobo y al menos un aditivo, en el que el al menos un aditivo comprende un polisorbato y un alcohol de azúcar.
2. Catéter de balón según la reivindicación 1, en el que la capa intermedia es un parileno elegido de parileno C, parileno N, parileno D, parileno X, parileno AF-4, parileno SF, parileno HT, parileno VT-4 (parileno F), parileno CF, parileno A y parileno AM o combinaciones de los mismos.
3. Catéter de balón según la reivindicación 1, en el que la capa intermedia es un parileno elegido de parileno C, parileno N o parileno D o combinaciones de los mismos.
4. Catéter de balón según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el agente terapéutico comprende paclitaxel o rapamicina o combinaciones de los mismos.
5. Catéter de balón según la reivindicación 1, en el que:
la capa intermedia es un parileno elegido de parileno C, parileno N, parileno D, parileno X, parileno AF-4, parileno SF, parileno HT, parileno VT-4 (parileno F), parileno CF, parileno A y parileno AM o combinaciones de los mismos; y
el agente terapéutico comprende paclitaxel, rapamicina o combinaciones de los mismos.
6. Catéter de balón según la reivindicación 1, en el que:
la capa intermedia se elige de parileno C, parileno N, parileno D o combinaciones de los mismos; y
el agente terapéutico comprende paclitaxel.
7. Catéter de balón según la reivindicación 1, en el que:
la capa intermedia comprende parileno N; y
el agente terapéutico comprende paclitaxel.
8. Catéter de balón según la reivindicación 1, en el que:
la capa intermedia comprende parileno C; y
el agente terapéutico comprende paclitaxel.
9. Catéter de balón según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el alcohol de azúcar es sorbitol.
10. Catéter de balón según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el polisorbato se selecciona de monolaurato de sorbitano con PEG, monooleato de sorbitano con PEG y estearato de sorbitano con PEG.
11. Método para preparar un catéter de balón, comprendiendo el método:
recubrir una superficie exterior de un catéter de balón con una capa intermedia que comprende un poli(p-xilileno);
aplicar una capa de recubrimiento sobre la capa intermedia, comprendiendo la capa de recubrimiento un agente terapéutico hidrófobo y al menos un aditivo, en el que el al menos un aditivo comprende un polisorbato y un alcohol de azúcar.
12. Método según la reivindicación 11, en el que la capa intermedia es un parileno elegido de parileno C, parileno N, parileno D, parileno X, parileno AF-4, parileno SF, parileno HT, parileno VT-4 (parileno F), parileno CF, parileno A y parileno AM o combinaciones de los mismos.
13. Método según la reivindicación 11 ó 12, en el que el agente terapéutico hidrófobo comprende paclitaxel.

14. Método según la reivindicación 11, en el que:

la capa intermedia se elige de parileno C, parileno N, parileno D o combinaciones de los mismos; y

5 el agente terapéutico comprende paclitaxel.

15. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que el alcohol de azúcar es sorbitol o en el que el polisorbato se selecciona de monolaurato de sorbitano con PEG, monooleato de sorbitano con PEG y estearato de sorbitano con PEG.

10

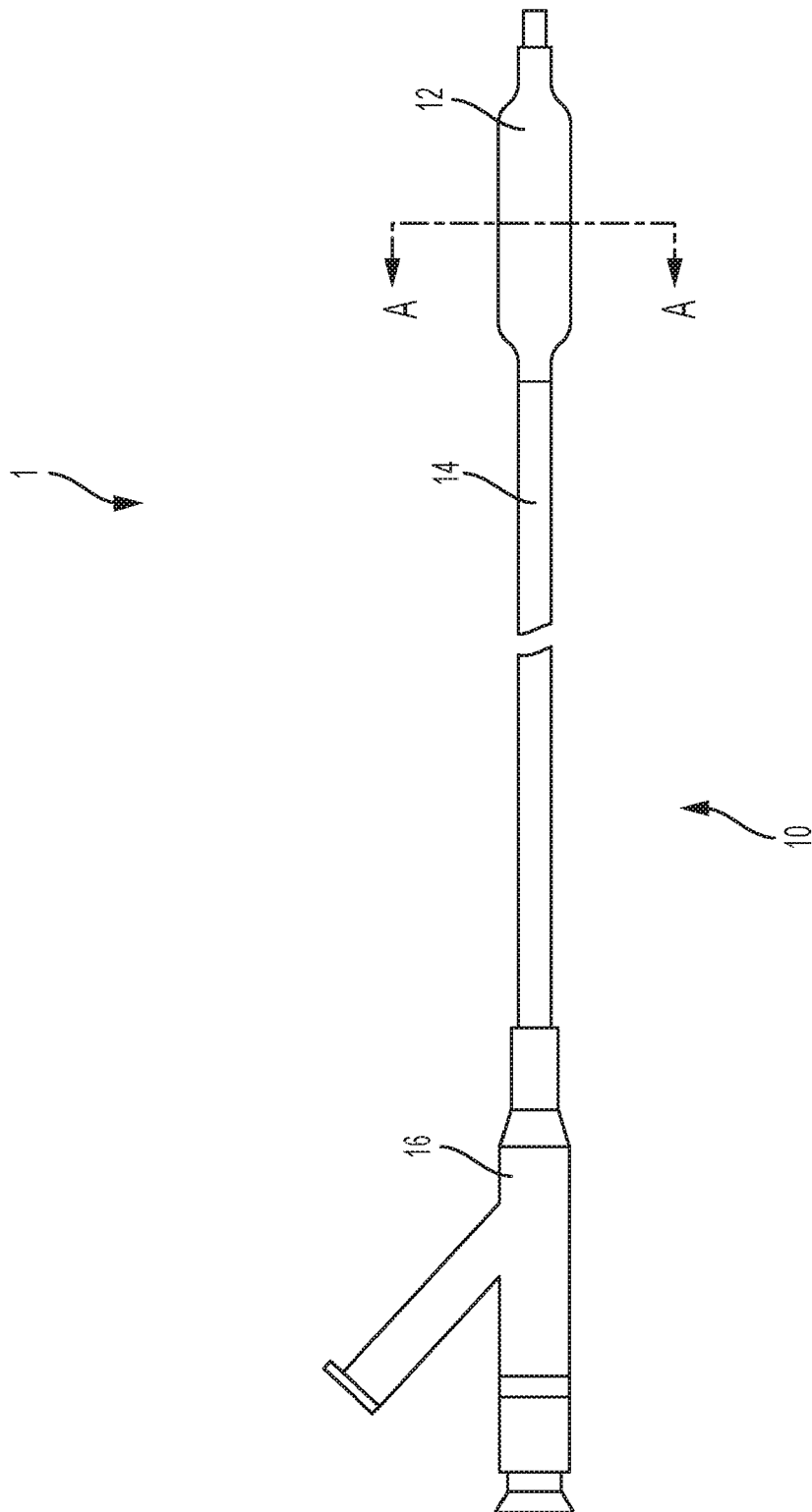


FIG. 1

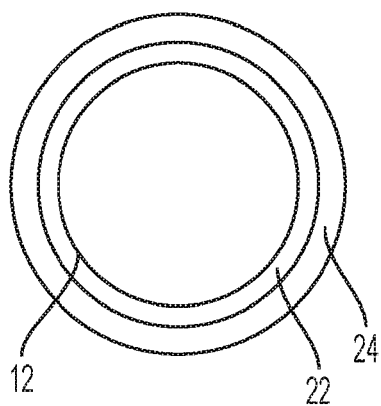


FIG. 2A

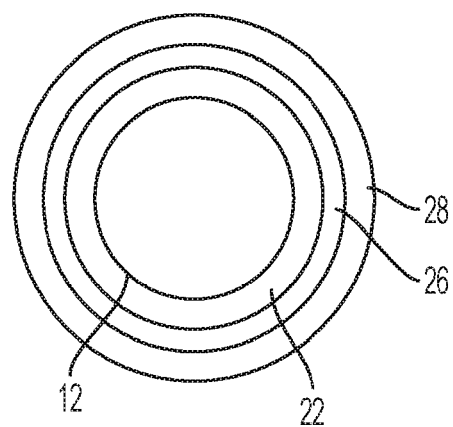


FIG. 2B

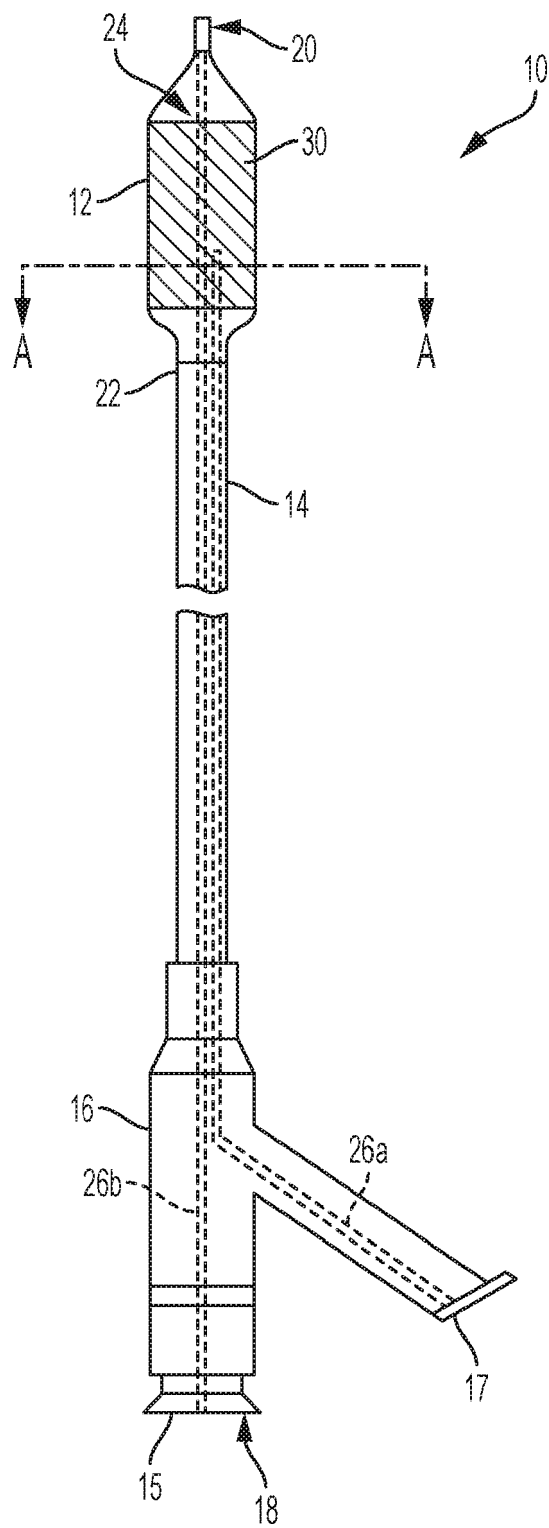


FIG. 3

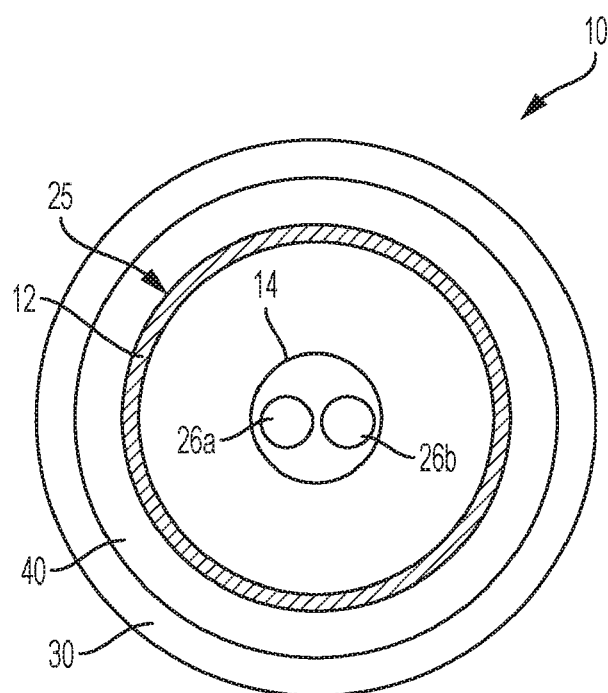


FIG. 4