



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej
Polskiej

(96) Data i numer zgłoszenia patentu europejskiego:
01.05.2014 14720973.8

(97) O udzieleniu patentu europejskiego ogłoszono:
**22.06.2016 Europejski Biuletyn Patentowy 2016/25
EP 2958607 B1**

(13) **T3**
(51) Int.Cl.
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)

(54) Tytuł wynalazku:

Powłoka cewnika balonowego

(30) Pierwszeństwo:
02.05.2013 WO PCT/EP2013/059191
01.10.2013 WO PCT/EP2013/002936

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
30.12.2015 w Europejskim Biuletynie Patentowym nr 2015/53

(45) O złożeniu tłumaczenia patentu ogłoszono:
30.12.2016 Wiadomości Urzędu Patentowego 2016/12

(73) Uprawniony z patentu:
Cardionovum GmbH, Bonn, DE

(72) Twórca(y) wynalazku:
MICHAEL ORLOWSKI, Bonn, DE

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Włodzimierz Gałązkiewicz
BRANDPAT KANCELARIA RZECZNIKÓW PATENTOWYCH
CHLEBICKA CZYŻ GAŁĄZKIEWICZ ZIÓŁKOWSKI SP.P.
ul. Hoża 29/31 lok. 31
00-521 Warszawa

PL/EP 2958607 T3

Uwaga:

W ciągu dziewięciu miesięcy od publikacji informacji o udzieleniu patentu europejskiego, każda osoba może wnieść do Europejskiego Urzędu Patentowego sprzeciw dotyczący udzielonego patentu europejskiego. Sprzeciw wnosi się w formie uzasadnionego na piśmie oświadczenia. Uważa się go za wniesiony dopiero z chwilą wniesienia opłaty za sprzeciw (Art. 99 (1) Konwencji o udzielaniu patentów europejskich).

Opis

[0001] Niniejszy wynalazek dotyczy cewnika balonowego powleczonego substancją czynną i solą alkaliczną szelaku lub korzystnie solą amoniową szelaku. Ponadto niniejszy wynalazek dotyczy sposobu powlekania balonów cewników farmakologiczną substancją czynną i roztworem wodnym szelaku.

[0002] Implantowanie przeszczepów naczyniowych, takich jak stenty, stało się ugruntowaną interwencją chirurgiczną do leczenia stenozy. W tym kontekście, często występującym powikłaniem jest tak zwana restenoza (nawracająca stenoza), tj. ponowne zwężenie naczynia. W literaturze nie ma dokładnej definicji terminu restenoza. Najczęściej stosowana morfologiczna definicja restenozy określa restenozę jako zmniejszenie średnicy naczynia do poniżej 50% prawidłowej wartości występujące po skutecznym zabiegu przezskórnej angioplastyki (ang. percutaneous transluminal angioplasty, PTA). Wymieniona definicja opisuje empirycznie określoną wartość, a jej znaczeniu hemodynamicznemu jak i objawom klinicznym brak jest tła naukowego. W praktyce, za objaw przedmiotowy występowania restenozy w uprzednio leczonym odcinku naczynia, często uznaje się kliniczne pogorszenie stanu u pacjenta.

[0003] W celu uniknięcia takich problemów, przeprowadzić można tak zwane „stentowanie biologiczne”, wykorzystując jedynie powleczony balon cewnika bez żadnego stentu, tj. naczynia są rozszerzane w zwężonym miejscu przez rozszerzenie powleczonego balonu cewnika, przy czym, mimo że balon cewnika rozszerza się przez krótki okres, to do ściany naczynia przenoszona jest wystarczająca ilość środka farmakologicznego by, ze względu na rozszerzenie naczynia i dostarczenie substancji czynnych, uniknąć ponownego skurczenia bądź ponownego zwężenia naczynia.

[0004] Obecnie wiadomo, że substancje czynne można nanosić na cewnik balonowy z zastosowaniem różnych substancji matrycowych, w tym substancji takich jak terpenoidy, kwas szelolowy. Substancje czynne uwalniane są podczas napełniania balonu w miejscu stenozy, tak by wniknęły do odcinka ściany tętnicy, w celu wywołania efektów przeciwproliferacyjnych i przeciwzapalnych na komórki mięśni gładkich i powstrzymania proliferacji w świetle naczynia.

[0005] Hamowanie reakcji komórkowych uzyskuje się głównie podczas pierwszych dni i tygodni korzystnie za pomocą środków przeciwproliferacyjnych, immunosupresyjnych i/lub przeciwzapalnych i ich podobnych czynnych pochodnych/analogów i metabolitów.

[0006] Międzynarodowe zgłoszenie patentowe nr WO2004/028582 A1 ujawnia wielofałdowe balony, które powleczone są, zwłaszcza w obrębie fałd, kompozycją środka farmakologicznego i środka kontrastowego. Sposób natryskowego powlekania balonów cewników opisano w WO2004/006976 A1.

[0007] WO2008/046641 ujawnia powłoki implantów, bez wspomnienia o cewniku bądź balonach cewników zawierających kombinację szelaka i paklitakselu. Tym samym WO2008/046641 odnosi się w szczególności do stentów wykazujących kinetykę uwalniania *in vitro* ze stentów pokrytych 1,0%/0,5% kompozytem szelaku. Wykazano, że stenty pokryte jedynie rapamycyną uwalniały lek skuteczniej niż stenty pokryte szelakiem i rapamycyną, które uwalniały lek znacznie wolniej. Szelak uznano za przydatny do modulowania kinetyki uwalniania związku osadzonego na implancie, np. związku osadzonego na stencie, do spowalniania kinetyki uwalniania (ponad 60 dni). Takie opóźnienie uwalniania leku nie jest korzystne dla balonu cewnika, w przypadku którego głównym celem, w przeciwieństwie do stentu, jest uwolnienie jak największej ilości powlekającego leku w najkrótszym możliwym czasie.

[0008] EP2421572 ujawnia sposób powlekania balonu cewnika z wykorzystaniem roztworu paklitakselu razem z szelakiem w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym takim, jak aceton, octan etylu, etanol, metanol, DMSO, THF, chloroform, chlorek metylenu.

[0009] WO2013/007273 ujawnia balony cewników pokryte powłoką gradientową zawierającą substancję czynną i szelak. Autorzy publikacji w *Circulation* 2004, tom 110, 810-814 zademonstrowali, że balony cewników pokryte czystym paklitakselem nie wykazują żadnego efektu terapeutycznego. Efekt terapeutyczny osiągnęto jedynie, gdy paklitaksel połączono z roztworem środka kontrastowego ULTRAVIST®. ULTRAVIST® to roztwór środka kontrastowego, jopromidu. To samo zaobserwowali Cremers i in., *Clin. Res. Cardiol.*, 2008, 97, dodatek 1.

[0010] A zatem, celem niniejszego wynalazku jest naniesienie substancji czynnej, szczególnie korzystnie substancji czynnej w postaci paklitakselu lub sirolimusu, na balon cewnika w taki sposób, by utworzyć powłokę, która jednorodnie oddziela się od balonu i może być skutecznie przeniesiona na ścianę naczynia tak, że uzyskać można optymalną biodostępność substancji czynnej i efekt terapeutyczny dotyczący zmniejszenia restenozy.

[0011] Wymieniony cel osiąga się dzięki wskazaniom technicznym niezależnych zastrzeżeń patentowych. Kolejne korzystne rozwiązania według wynalazku wynikają z zależnych zastrzeżeń patentowych, opisu, figur oraz przykładów.

[0012] Niespodziewanie stwierdzono, że do osiągnięcia wymienionego celu nadaje się balon cewnika zawierający powłokę z substancją czynną i solą alkaliczną szelaku lub korzystnie solą amoniową szelaku.

[0013] A zatem niniejszy wynalazek dotyczy balonu cewnika zawierającego powłokę z substancją czynną i rozpuszczalną w wodzie solą szelaku taką jak sól alkaliczna szelaku lub sól amoniowa szelaku. Poniżej, taką powłokę z substancją czynną i rozpuszczalną w wodzie solą szelaku taką jak sól alkaliczna szelaku, korzystnie sól amoniowa szelaku, nazywa się powłoką „Shellaqua”. Korzystna rozpuszczalna w wodzie sól szelaku to sól amoniowa szelaku. Termin „rozpuszczalna w wodzie” odnosi się do rozpuszczalności w wodzie w temperaturze 25°C wynoszącej co najmniej 30 g/l, korzystnie co najmniej 40 g/l, korzystnie co najmniej 50 g/l, korzystnie co najmniej 60 g/l, korzystnie co najmniej 70 g/l, korzystnie co najmniej 80 g/l, korzystnie co najmniej 90 g/l, a najkorzystniej w temperaturze 25°C w co najmniej 100 g/l. A zatem termin „Shellaqua” odnosi się do powłoki zawierającej rozpuszczalną w wodzie sól szelaku, zwłaszcza sól amoniową szelaku i substancję czynną, korzystnie środek przeciw restenozie, najkorzystniej paklitaksel lub rapamycyna, lub składającej się z tych substancji. Ta powłoka nazwana Shellaqua może ponadto zawierać kwas tłuszczowy, korzystnie nienasycony kwas tłuszczowy, lecz korzystnie nie zawiera żadnych dalszych składników i szczególnie nie zawiera syntetycznych polimerów. A zatem powłoka Shellaqua korzystnie składa się z rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku, zwłaszcza soli amoniowej szelaku i środka przeciw restenozie, korzystnie paklitakselu lub rapamycyny lub składa się z rozpuszczalnej w wodzie soli szelaka, zwłaszcza soli amoniowej szelaku i kwasu tłuszczowego, korzystnie nienasyconego kwasu tłuszczowego i środka przeciw restenozie, korzystnie paklitakselu lub rapamycyny. Termin „amoniowy” odnosi się do NH_4^+ .

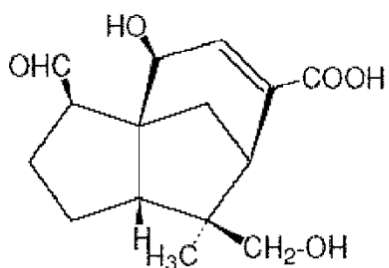
[0014] Twórca wynalazku mógł wykazać, że stosowanie balonu cewnika o powłoce „Shellaqua” według wynalazku zwiększa około dziesięciokrotnie ilość substancji czynnej przenoszonej podczas napełniania balonu w porównaniu z balonem cewnika powleczonym substancją czynną i szelakiem w jego formie kwasowej. Ponadto, to pierwszy raz, gdy tak wysokie stężenia substancji czynnej, paklitakselu, mogły być obserwowane w ścianie naczynia po osadzeniu powleczonego balonu cewnika. Powłoka „Shellaqua” nadaje się widocznie znacznie lepiej do roli

przenoszenia substancji czynnej z balonu cewnika na ścianę naczyń niż szelak w jego formie kwasowej.

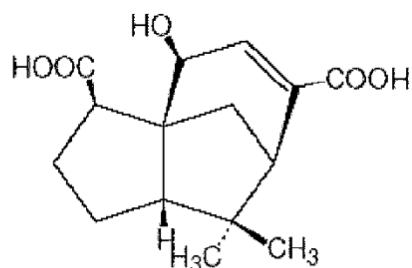
[0015] Stosowane tu terminy „sole alkaliczne” lub „alkaliczny” odnoszą się do zasadowej, jonowej soli pierwiastka metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych. Rozpuszczalna w wodzie sól szelaku, nazwana tu również solą alkaliczną szelaku, może być solą potasową, solą amoniową, solą zasadowego aminokwasu i/lub ich mieszaniną.

[0016] Szelak to ogólna nazwa oczyszczonej formy szelaku nieoczyszczonego, naturalnej żywicy poliestrowej wydzielanej przez owady. Owady wytwarzające szelak nieoczyszczony należą do owadów z rzędu Hemiptera, nadrodziny Coccoidea, takie jak z rodzajów *Metatachardia*, *Laccifer*, *Tachordiella* i innych, chociaż przedstawiciele dwóch rodzin, *Lacciferidae* i *Tachardinidae*, są bardziej wydajni w wydzielaniu szelaku nieoczyszczonego. Jednym z nich jest hodowany komercyjnie owad *Kerria lacca*, znany również pod takimi nazwami synonimicznymi jak *Laccifer lacca* Kerr, *Tachardia lacca* i *Carteria lacca*. *Kerria lacca* to indyjski owad czerwcowaty, który atakuje gałęzie wielu drzew z Indii Wschodnich, takich jak *Butea frondosa* Rosch, *Acacia arabica* Willd i *Ficus religiosa* Linn. Odłamane gałęzki sprzedawane są jako szelak w laskach a, po zmieleniu i przemyciu wodą w celu usunięcia drewna i czerwonych pigmentów (barwnik nieoczyszczonego szelaku), otrzymuje się szelak surowy. Szelak surowy składa się z 70-80% żywicy, 4-8% barwnika, 6-7% twardego i silnie błyszczącego gotowego wosku, 3% wody, do 9% zanieczyszczeń roślinnych i zwierzęcych oraz substancji aromatycznych. Oczyszczenie szelaku surowego prowadzi do bardziej jednorodnego produktu znanego jako szelak. Głównymi składnikami szelaku są kwasy: aleurytynowy, jalarowy i szelolowy, jak również kwasy butolowy i kerolowy (ang. kerrolic acid). Szelak surowy i szelak pomarańczowy zawierają w przybliżeniu 5-6% wosku i dwa składniki barwiące, rozpuszczalny w wodzie kwas lakowy i nierozpuszczalną w wodzie erytrolakcyne.

[0017] Możliwy chemiczny opis cząsteczki żywicy stanowi model strukturalny, w którym, w każdym przypadku 4 cząsteczki kwasu jalarowego lub kwasu laccijalarowego i kwasu aleurytynowego połączone są naprzemiennie wiązaniem estrowym.

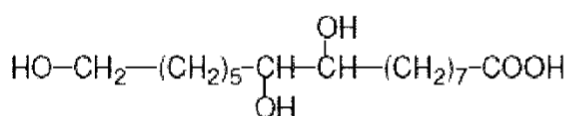


kwas jalarowy (I)

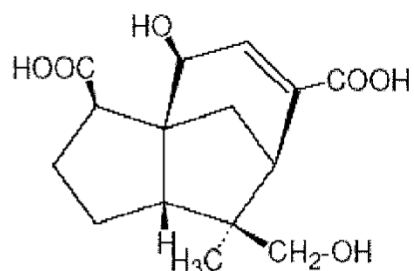


kwas laccijalarowy (II)

[0018] Jej skład chemiczny jest prawie stały, chociaż ilość pewnych komponentów zmienia się zależnie od własności drzew-gospodarzy, na których hodowane są owady. Przy reakcji dysproporcjonowania typu reakcji Cannizzaro w warunkach hydrolizy alkalicznej z kwasów tych zsyntetyzowane zostaną kwas szelolowy (IV) i związki pochodne. Oczyszczony szelak składa się z dwóch głównych komponentów. Komponenty te to kwas 9,10,16-trihydroksypalmitynowy (kwas aleurytynowy) CAS [53-387-9] i kwas szelolowy (IV).



kwas aleurytynowy (III)



kwas szelolowy (IV)

[0019] Pod ogólną nazwą szelak, w handlu dostępnych jest wiele typów lub gatunków szelaku. Ich właściwości i zabarwienie zależą od surowca (szelak surowy), sposobów oczyszczania i parametrów przetwarzania. Do oczyszczania szelaka surowego do szelaka stosuje się trzy bardzo różne sposoby (wybielanie, stopienie i ekstrakcja rozpuszczalnikowa), prowadzące w efekcie do produktów o różnych charakterystykach i właściwościach.

[0020] Sposobem wybielania otrzymuje się rafinowany bielony lub biały szelak rozpuszczając szelak surowy w wodnym roztworze alkalicznym, który następnie przesącza się, odwoskowuje i bieli chloranem(I) sodu w celu całkowitego usunięcia zabarwienia. Niemniej jednak, zmiany struktury molekularnej i dodanie podstawników chlorowych mogą prowadzić do samosieciowania i polimeryzacji.

[0021] Po stopieniu szelaku surowego, bardzo lepki stopiony szelak nieoczyszczony przepycha się przez filtr i wyciąga w postać cienkiego filmu. Po ochłodzeniu, film rozpada się na cienkie płatki. Sposobem tym nie usuwa się wosku szelaku, a zabarwienie zależy od typu użytego szelaku surowego.

[0022] Ekstrakcja rozpuszczalnikowa to bardzo delikatny sposób oczyszczania szelaku. Szelak surowy rozpuszcza się etanolem, a wosk i zanieczyszczenia usuwa się przez filtrację. W celu wytworzenia gatunków o jasnym zabarwieniu wykorzystuje się węgiel aktywowany. Po kolejnym etapie filtracji i usunięciu etanolu, żywicę wyciąga się w cienki film, który rozpada się na płatki po oziębieniu. Właściwości końcowego produktu zależą od typu użytego szelaku surowego i mają na nie wpływ parametry przetwarzania oraz gatunek węgla aktywowanego.

[0023] Poniższe to dostępne w handlu gatunki szelaku:

- szelak surowy
- szelak produkcji ręcznej
- szelak produkcji maszynowej
- Farmakopea Europejska Wydanie 7 (PhEur 7) określa: szelak bielony, szelak bielony odwoskowany, szelak zawierający wosk i szelak odwoskowany
- Farmakopea Stanów Zjednoczonych i Narodowy Receptariusz (USP-NF) określa: zwykły szelak bielony, rafinowany szelak bielony, szelak pomarańczowy i odwoskowany szelak pomarańczowy.

[0024] Z uwagi na swoją małą przepuszczalność dla pary wodnej i tlenu szelak jest szeroko stosowany jako powłoka barierowa dla wilgoci w tabletkach i peletkach. Szelak stosowany był przez długi czas na powłoki farmaceutyczne i o kontrolowanym uwalnianiu. Zazwyczaj stosowano go w postaci roztworów alkoholowych (otoczki farmaceutyczne nadające połysk) lub roztworów z innymi rozpuszczalnikami organicznymi.

[0025] Szelak, tak jak inne polimery z grupami karboksylowymi, nie jest rozpuszczalny w wodzie. Jest rozpuszczalny w etanolu, metanolu i częściowo rozpuszczalny w eterze, octanie etylu i chloroformie. Niemniej jednak, możliwe jest wytworzenie wodnych roztworów soli alkalicznych lub amoniowych szelaku. Dobór zasady i sposobu rozpuszczania będzie miał wpływ na właściwości filmu, w odniesieniu do niniejszego wynalazku korzystna jest zasada amoniowa. A zatem, jako korzystną zasadę wybrano węglan amonu. Inne korzystne rozwiązanie odnosi się do dwuwęglanu amonu jako zasady. Dwuwęglan amonu znany jest również jako wodorowęglan

amonu (NH_4HCO_3). Korzystna rozpuszczalna w wodzie sól szelaku, w odniesieniu do niniejszego wynalazku, to sól amoniowa szelaku o numerze CAS [68308-35-0].

[0026] Ogólnie zastosowanie rozpuszczalników organicznych ma kilka wad:

1. Są palne i toksyczne
2. Ich opary powodują zagrożenie dla operatora sprzętu powlekającego
3. Wysoki koszt rozpuszczalnika
4. Pozostałość rozpuszczalnika w preparacie.

[0027] Alkoholowe roztwory szelaku, lub ogólnie roztwór szelaku w rozpuszczalniku organicznym, mają taką wadę, że podczas procesu powlekania pewna część substancji czynnej również odparowuje, co utrudnia zapewnienie jednorodnej ilości substancji czynnej w powłoce. Ponadto powtarzalność jest gorsza.

[0028] Stwierdzono, że wodne alkaliczne roztwory szelaku, korzystnie amoniowe roztwory szelaku, na bazie odwoskowanego pomarańczowego szelaka, nie wykazują problemów powodowanych przez alkoholowe roztwory szelaku i mają bardzo stabilną charakterystykę uwalniania, nawet po dłuższych okresach przechowywania. Ponadto, można je komponować w połączeniu z innymi rozpuszczalnymi w wodzie polimerami takimi jak HPMC, CMC, alginiany lub skrobia modyfikowana, ewentualnie razem z plastyfikatorami.

[0029] Wynalazek jest również ukierunkowany na sposoby powlekania następującego typu, które nadają się szczególnie do wytwarzania cewnika balonowego z powleczonym balonem według niniejszego wynalazku.

[0030] Jeden sposób według wynalazku do obciążenia lub powlekania cewnika balonowego obejmuje następujące etapy:

I) dostarczenie niepowleczonego cewnika balonowego;

i

IIA) dostarczenie roztworu wodnego substancji czynnej i szelaku;

lub

IIB) dostarczenie roztworu substancji czynnej i dostarczenie roztworu wodnego szelaku;

i

IIIA) powleczenie powierzchni balonu cewnika balonowego roztworem wodnym substancji czynnej i szelaku;

lub

IIIB) powleczenie powierzchni balonu cewnika balonowego roztworem substancji czynnej, a następnie roztworem wodnym szelaku lub powleczenie powierzchni balonu cewnika balonowego roztworem wodnym szelaku, a następnie roztworem substancji czynnej;

IV) suszenie powleczonego balonu cewnika.

[0031] Tym samym korzystne jest by roztwór wodny szelaku lub roztwór wodny substancji czynnej i szelaku wytwarzać z zastosowaniem roztworu soli alkalicznej, korzystniej soli amoniowej. Stosowany tu termin „niepowleczony” odnosi się do balonu cewnika z gładką lub ustrukturowaną lub zszorstkowaną powierzchnią bez żadnej powłoki z leku, tj. powierzchnia balonu nie zawiera farmaceutycznej substancji czynnej, a zwłaszcza leku antyproliferacyjnego, antyangiogenego lub przeciw restenozie i bez powłoki zawierającej lek antyproliferacyjny, antyangiogeny lub przeciw restenozie. Oczywiście, etapy powlekania, odpowiednio IIIA) i IIIB), można powtarzać kilka razy, z pośrednim etapem suszenia lub bez.

[0032] Dalej korzystne, ten wymieniony sposób obejmuje następnie etap D' po etapie D):

D') ponowne nanoszenie roztworu wodnego szelaku.

[0033] Oczywiście etapy suszenia mogą następować po każdym etapie powlekania, a zatem bardziej szczegółowy sposób jest następujący:

A) dostarczenie niepowleczonego cewnika balonowego;

i

B) dostarczenie roztworu substancji czynnej oraz dostarczenie roztworu wodnego szelaku;

i

C) powleczenie powierzchni balonu cewnika roztworem wodnym szelaku i suszenie powleczonej powierzchni balonu;

i

D) nanoszenie roztworu substancji czynnej i suszenie powleczonej powierzchni balonu i później

E) suszenie powleczonego balonu cewnika.

[0034] Tym samym korzystne jest by roztwór substancji czynnej był również roztworem wodnym. Zastosowanie wodnych roztworów szelaku, rozpuszczalnych w wodzie soli szelaku, takich jak

Aqualacca® lub Aquagold® nie tylko pozwala uniknąć problemów z układami rozpuszczalników organicznych, lecz również zapewnia działanie otrzymanej powłoki dzięki stabilnej charakterystyce rozpuszczania lub odpowiednio uwalniania, zwłaszcza po dłuższym czasie przechowywania, i skutkuje ulepszonymi właściwościami mechanicznymi w porównaniu z powłokami zawierającymi szelak a nie zasadową sól szelaku. Cewnik balonowy powleczony z zastosowaniem soli szelaku według wynalazku, a zwłaszcza soli amoniowej szelaku, ma powłokę mniej kruchą tak, że mniej cząstek powłoki odkrusza się podczas osadzania. Mniejsza liczba lub mniej cząstek uwalnianych podczas umieszczania cewnika balonowego wyraźnie zmniejsza ryzyko mikrozatoru. Szybkość rozpuszczania i przenoszenia cechujące powłokę zwiększa się stosując zasadową sól szelaku zamiast szelaku jako takiego. Wydaje się, że zwiększenie rozpuszczalności powodowane jest obecnością szelaku w formie soli zasadowej, a nie rozpuszczalnika. A zatem możliwe jest też zastosowanie roztworu wodnego soli amoniowej szelaku, osadzenie soli i substancji czynnej oraz rozpuszczenie uzyskanej peletki w rozpuszczalniku organicznym w celu powleczenia balonu cewnika. Sposób ten jest korzystny, jeśli wykorzystywana substancja czynna nie jest rozpuszczalna w roztworze wodnym.

[0035] W jednym aspekcie w sposobie według wynalazku dostarcza się balon cewnika, a korzystnie niepowluczony balon cewnika lub balon cewnika bez żadnej uwalnialnej substancji czynnej w swej powierzchni. Następnie wytwarza się roztwór substancji czynnej oraz roztwór wodny szelaku i nanosi kolejno, stosując typowe sposoby powlekania, takie jak powlekanie natryskowe, powlekanie przez zanurzenie itd. w celu wytworzenia, po etapie suszenia, stałej powłoki na powierzchni balonu cewnika.

[0036] W innym aspekcie w sposobie według wynalazku wytwarza się jeden roztwór wodny zawierający substancję czynną i szelak. Później, roztwór ten nanosi się na powierzchnię balonu cewnika, a korzystnie niepowluczonego balonu cewnika lub balonu cewnika bez jakiegokolwiek uwalnialnej substancji czynnej w swej powierzchni, z zastosowaniem typowych sposobów powlekania takich jak wymieniono powyżej. Szelak zawiera grupy karboksylowe. Nie jest rozpuszczalny w wodzie, lecz może rozpuszczać się w wyższym pH, a zatem możliwe jest przygotowanie wodnych roztworów soli alkalicznych lub soli amoniowych szelaku. A zatem stosowany tu termin „roztwór wodny szelaku” odnosi się zawsze do szelaku rozpuszczonego w roztworze wodnym nieorganicznych ługów tak, że powstaje sól alkaliczna szelaku. Dzięki fizycznemu suszeniu roztworu wodnego szelaku powstaje film alkalicznej soli szelaku, w którym

zawarta jest co najmniej jedna substancja czynna. Termin „zasady nieorganiczne” odnosi się do substancji, które są zasadowe w wodzie ($\text{pH} > 7,0$), i które zawierają kationy, które tworzą rozpuszczalną w wodzie sól z szelakiem.

[0037] Wodne roztwory są łatwiejsze w manipulacji i umożliwiają wytwarzanie filmów, którym brak niestabilności związanej ze starzeniem, jaka cechuje filmy wytworzone z zastosowaniem rozpuszczalników organicznych. A zatem, dzięki zastosowaniu wodnych roztworów szelaku ulepsza się działanie uzyskanego filmu polimerowego dzięki stabilnej charakterystyce rozpuszczania nawet po dłuższym czasie przechowywania.

[0038] Odpowiednią sól alkaliczną w odniesieniu do tego wynalazku wybrać można z grupy obejmującej dwuwęglan sodu, węglan sodu, wodorotlenek wapnia, dwuwęglan wapnia i węglan wapnia, dwuwęglan potasu, węglan potasu, amoniak, węglan amonu i dwuwęglan amonu. Korzystnie, sól to roztwór soli alkalicznej czyli roztwór amoniaku, węglanu amonu lub dwuwęglanu amonu. Roztwory można wytworzyć przez rozpuszczenie szelaku bezpośrednio w roztworze alkalicznym. Przykładowo, szelak bezpośrednio rozpuszcza się w roztworze węglanu amonu i nadmiar amoniaku odparowuje w postaci NH_3 . Alternatywnie, stosować można gotowy do zastosowania roztwór wodny szelaku taki jak AQUALACCA 25[®], rozprowadzany przez firmę Chemacon GmbH, lub SSB AQUAGOLD (odwoskowany szelak pomarańczowy na bazie szelaku SSB 57) rozprowadzany przez firmę Stroever GmbH & Co. KG. Korzystne jest, by roztwór wodny alkalicznej soli szelaku, korzystnie amoniowej soli szelaku, zawierał 10-30% ciał stałych, korzystnie 20-25% ciał stałych i miał pH 7-7,5. Lepkość roztworu do powlekania zawierającego alkaliczną sól szelaku, oszacowana przy zastosowaniu kubka wypływowego 4 mm zgodnie z normą DIN, wynosi korzystnie < 25 s.

[0039] W jednym sposobie powlekania według niniejszego wynalazku, etap D prowadzi się tak, by roztwór substancji czynnej przenikał warstwę alkalicznej soli szelaku. Tym samym powstaje gradient stężeń. Korzystnie, warstwa soli alkalicznej szelaku nie powinna nasiąkać roztworem substancji czynnej aż do powierzchni balonu cewnika. Oznacza to, że bezpośrednio na powierzchni balonu cewnika pozostaje powłoka bazowa lub strefa w warstwie soli alkalicznej szelaku, która nie zawiera substancji czynnej. Zatem, korzystnie balon cewnika posiada powłokę bazową, która składa się jedynie z soli alkalicznej szelaka. Stężenie substancji czynnej korzystnie rośnie wraz ze zwiększeniem odległości od powierzchni balonu od zerowego lub prawie

zerowego, do maksymalnego. W obrębie powłoki balonu cewnika może być jedna strefa lub warstwa składająca się z czystej substancji czynnej na górze powłoki.

[0040] Etap suszenia E) lub IV) można przeprowadzić w temperaturze pokojowej lub w podwyższonych temperaturach do 50°C i pod ciśnieniem atmosferycznym lub od zmniejszonego ciśnienia do silnie obniżonego ciśnienia. Etap suszenia jest również możliwy do przeprowadzenia po uprzednim pokryciu powierzchni balonu cewnika roztworem wodnym szelaku i późniejszym naniesieniu warstwy substancji czynnej. Tym samym pierwsze etapy suszenia korzystnie prowadzi się w temperaturze pokojowej i ciśnieniu atmosferycznym, natomiast korzystnie po ostatnim etapie powlekania sposobu etap suszenia jest bardziej intensywny, tj. dłuższy lub prowadzony pod silnie obniżonym ciśnieniem lub w podwyższonej temperaturze.

Jeden korzystny sposób według wynalazku do obciążania lub powlekania rozszerzalnych balonów cewników obejmuje następujące etapy:

IA) dostarczenie niepowleczonego cewnika balonowego;

i

IIA) dostarczenie roztworu wodnego substancji czynnej i szelaku;

i

IIIA) powleczenie powierzchni balonu cewnika roztworem wodnym substancji czynnej i szelaku;

i

IV) suszenie powleczonego balonu cewnika,

przy czym roztwór wodny szelaku wytwarza się stosując roztwór soli alkalicznej, korzystniej soli amoniowej.

[0041] Inny aspekt niniejszego wynalazku dotyczy sposobu powlekania cewnika balonowego według zastrzeżenia 1 obejmującego następujące etapy:

IA) dostarczenie niepowleczonego cewnika balonowego;

i

IIA) dostarczenie roztworu wodnego substancji czynnej i rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku;

lub

IIB) dostarczenie roztworu substancji czynnej i dostarczenie roztworu wodnego rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku;

i

IIIA) powleczenie powierzchni balonu cewnika balonowego roztworem wodnym substancji czynnej i rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku;

lub

IIIB) powleczenie powierzchni balonu cewnika balonowego roztworem substancji czynnej, a później roztworem wodnym rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku lub powleczenie powierzchni balonu cewnika balonowego roztworem wodnym rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku a później roztworem substancji czynnej;

IV) suszenie powleczonego balonu, przy czym roztwór wodny rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku lub roztworu wodnego substancji czynnej i rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku wytwarza się stosując sól alkaliczną lub sól amoniową szelaku.

[0042] Roztwór lub roztwór wodny soli amoniowej szelaku to korzystnie roztwór amoniaku, węgla amonu lub dwuwęgla amonu i szelaku.

[0043] Niniejszy wynalazek obejmuje następnie sposób obciążania lub powlekania rozszerzalnych balonów cewników obejmujący następujące etapy:

IA) dostarczenie niepowleczonego balonu cewnika;

i

IIB) dostarczenie roztworu substancji czynnej i roztworu wodnego szelaku;

i

IIIB) powleczenie powierzchni balonu cewnika roztworem substancji czynnej, a później roztworem wodnym szelaku lub powleczenie powierzchni balonu cewnika roztworem wodnym szelaku, a później roztworem substancji czynnej;

IV) suszenie powleczonego balonu cewnika,

przy czym roztwór wodny substancji czynnej i szelaku wytwarza się stosując roztwór soli alkalicznej, korzystniej soli amoniowej.

[0044] Sposób powlekania według wynalazku może ewentualnie następnie obejmować etap V):

V) wyjąławiania balonów cewników powleczonych substancją czynną i solą alkaliczną szelaku.

Wyjąławianie najkorzystniej prowadzi się z zastosowaniem tlenku etylenu.

[0045] Wynalazek jest ponadto ukierunkowany na balon cewnika zawierający powłokę z substancji czynnej i soli alkalicznej szelaka oraz ewentualnie powłokę bazową i/lub powłokę zewnętrzną. Stosowany tu termin „powłoka bazowa” odnosi się do warstwy powłoki balonu cewnika, która znajduje się bezpośrednio na powierzchni balonu cewnika. Warstwa ta jest pierwszą warstwą, która bezpośrednio pokrywa materiał balonu cewnika. Stosowane tu terminy „warstwa zewnętrzna” lub „powłoka zewnętrzna” odnoszą się do warstwy powłoki niezawierającej substancji czynnej, która pokrywa warstwę zawierającą substancję czynną.

[0046] Inne rozwiązanie niniejszego wynalazku dotyczy balonu cewnika zawierającego powłokę „Shellaqua”, przy czym w powłoce występuje gradient stężeń substancji czynnej. Tym samym gradient stężeń substancji czynnej w warstwie soli alkalicznej szelaka jest jak w substancji matrycowej. Ten gradient stężeń nazywany jest tu promieniowym lub pionowym gradientem stężeń, ponieważ stężenie substancji czynnej rośnie od powierzchni balonu do góry lub powierzchni powłoki lub innymi słowy stężenie substancji czynnej zmniejsza się od góry powłoki, gdzie stężenie wynosi korzystnie od 90% wag. do 100% wag., do powierzchni balonu cewnika, gdzie stężenie substancji czynnej wynosi korzystnie od 0% wag. do 10% wag.

[0047] Oprócz tego pionowego gradientu stężeń występować może wzdłużny lub poziomy gradient stężeń tak, że stężenie substancji czynnej zmniejsza się od środka balonu cewnika do końca dystalnego i końca proksymalnego balonu cewnika. A zatem, stosowane tu terminy „pionowy gradient stężeń” lub „promieniowy gradient stężeń” odnoszą się do zmniejszania stężenia substancji czynnej, a zwłaszcza paklitakselu, od góry powłoki w kierunku powierzchni balonu.

[0048] Stosowany tu termin „gradient” odnosi się do gradientu stężeń. Oznacza to, że w powłoce „Shellaqua” balonu cewnika według wynalazku występuje stopniowa różnica stężeń substancji czynnej, korzystnie paklitakselu lub sirolimusu, w matrycy soli alkalicznej szelaku pomiędzy dwoma obszarami. Korzystne jest, by te obszary zlokalizowane były promieniowo lub pionowo w stosunku do balonu cewnika tak, by najmniejsze stężenie substancji czynnej, takiej jak paklitaksel lub sirolimus, znajdowało się bezpośrednio na powierzchni balonu cewnika (na materiale bazowym, z którego wykonany jest balon), a największe stężenie było na górze powłoki, co oznacza na końcu, który styka się z tkanką. Wyjątkami są rozwiązania, które zawierają powłokę zewnętrzną z czystej substancji czynnej. Korzystne jest, by największe stężenie występowało na górze warstwy zawierającej substancję czynną, co oznacza bezpośrednio poniżej powłoki

zewnątrznej. Dalej korzystne jest, by balon cewnika według wynalazku miał więcej niż jeden gradient, czyli, że w szelaku między czterema obszarami występują stopniowe różnice w stężeniu substancji czynnej, korzystnie paklitakselu. Tym samym kierunek wymienionych gradientów powinien się różnić. Szczególnie korzystne jest by oprócz opisanego gradientu promieniowego w powłoce balonu występował gradient wzdłużny lub poziomy, co oznacza, że gradient stężeń dodatkowy do gradientu promieniowego jest wzdłużny lub poziomy. Tu obszary umieszczone są wzdłużnie do balonu cewnika, tak, że np. najmniejsze stężenie substancji czynnej, takiej jak paklitaksel, występuje bezpośrednio na jednym lub obu końcach balonu cewnika (gdzie balon kończy się i zaczyna cewnik lub czubek cewnika), a największe stężenie występuje w środku balonu. Stosowany tu termin „wzdłużny gradient stężeń” lub „poziomy gradient stężeń” odnosi się do zmniejszenia stężenia substancji czynnej, a zwłaszcza paklitakselu, od środka lub środkowej części powierzchni balonu, do końca proksymalnego, jak również do końca dystalnego balonu cewnika.

[0049] Korzystnie powłoka balonu cewnika zawiera ponadto powłokę bazową szelaku jako pierwszą warstwę pod warstwą substancji czynnej. Również korzystny jest balon cewnika, w którym powłoka zawiera następnie powłokę zewnętrzną z szelaku lub polieteru, zwłaszcza glikolu polietylenowego (PEG). Powłoka zewnętrzna z polieteru jest szczególnie korzystna, jeśli substancją czynną w powłoce balonu jest sirolimus.

[0050] Korzystny jest balon cewnika, w którym substancją czynną jest środek przeciwproliferacyjny, immunosupresyjny, antyangiogeny, przeciwzapalny i/lub przeciwzakrzepowy, które nazywane są tu środkiem przeciw restenozie. Korzystne jest, gdy substancję czynną lub środek przeciw restenozie wybiera się z grupy składającej się z takich jak lub zawierającej takie jak:

abcyksymab, acemetacyna, acetylowismion B, aklarubicyna, ademetionina, adriamycyna, escyna, afromozon, akageryna, aldesleukina, amidoron, aminoglutetymid, amsakryna, anakinra, anastrozol, anemonina, anopteryna, antymykotyki, antytrombocytyki, apocymaryna, argatroban, aristolaktam AII, kwas arystolocholowy, askomycyna, asparaginaza, aspiryna, atorwastatyna, auranofina, azatiopryna, azitromycyna, bakatyna, bafilomycyna, bazyliksymab, bendamustyna, benzokaina, berberyina, betulina, kwas betuliniowy, bilobol, bispartenolidyna, bleomycyna, kombrestatyna, kwasy bosweliowe i ich pochodne, bruceanol A, B i C, bryofylina A, busulfan, antytrombina, biwalirudyna,

kadheryny, kamptotecyna, kapecytabina, kwas o-karbamoilofenoksyoctowy, karboplatyna, karmustyna, celekoksyb, cefarantyna, ceriwastatyna, inhibitory CETP, chlorambucyl, fosforan chlorochiny, cykutoksyna, cyprofloksacyna, cisplatyna, kladrybina, klarytromycyna, kolchicyna, konkanamycyna, Coumadin (warfaryna), peptyd natiuretyczny typu C (CNP), kudraizoflawon A, kurkumina, cyklofosfamid, cyklosporyna A, cytarabina, dakarbazyna, daklizumab, daktynomycyna, dapson, daunorubicyna, diklofenak, 1,11-dimetoksykantyn-6-on, docetaksel, doksorubicyna, daunamycyna, epirubicyna, erytromycyna, estramustyna, etopozyd, ewerolimus, filgrastym, fluroblastyna, fluwastatyna, fludarabina, 5'-diwodorofosforan fludarabiny, fluorouracyl, folimycyna, fosfestrol, gemcytabina, galakinozyd, ginkgol, kwas ginkgolowy, glikozyd 1a, 4-hydroksyloksycyklofosfamid, idarubicyna, ifosfamid, josamycyna, lapachol, lomustyna, lowostatyna, melfalan, midekamycyna, mitoksantron, nimustyna, pitawastatyna, prawastatyna, prokarbazyna, mitomycyna, metotreksat, merkaptopuryna, tioguanina, oksaliplatyna, irinotekan, topotekan, hydroksykarbamid, miltefozyna, pentostatyna, pegaspargaza, eksemestan, letrozol, formestan, mykofenolan mofetylu, β -lapachon, podofilotoksyna, 2-etylohydrazyd kwasu podofilowego, molgramostym (rhuGM-CSF), peginterferon α -2b, lenograstym (r-HuG-CSF), makrogol, selektyna (antagonista cytokin), inhibitory cytokinin, inhibitor COX-2, angiopeptyna, przeciwciała monoklonalne hamujące proliferację komórek mięśniowych, antagoniści bFGF, probukol, prostaglandyny, 1-hydroksy-11-metoksykantyn-6-on, skopoletyna, donory NO, tetraazotan pentaerytrytylu i sydnoiminy, S-nitrozopochodne, tamoksyfen, staurosporyna, β -estradiol, α -estradiol, estriol, estron, etynyloestradiol, medroksyprogesteron, cypioniany estradiolu, benzoesany estradiolu, tranilast, kamebakauryna i inne terpenoidy wykorzystywane w leczeniu raka, werapamil, inhibitory kinazy tyrozynowej (tyrfostyny), paklitaksel i jego pochodne, 6- α -hydroksypaklitaksel, leki z grupy Taxotere, paklitaksel związany z albuminą taki jak nab-paklitaksel, mofebutazon, lonazolak, lidokaina, ketoprofen, kwas mefenamowy, piroksykam, meloksykam, penicyloamina, hydroksychlorochina, aurotiojabłczan sodu, oksaceprol, β -sitosterol, myrtekaina, polidokanol, noniwamid, lewomentol, eliptycyna, D-24851 (Calbiochem), kolcemid, cytochalazyna A-E, indanocyna, nokodazol, bacytracyna, antagoniści receptora witronektyny, azelastyna, stymulator cyklazy guanidylowej, inhibitor tkankowy

metaloproteazy 1 i 2, wolne kwasy nukleinowe, kwasy nukleinowe wprowadzone do przenośników wirusowych, fragmenty DNA i RNA, inhibitor aktywatora plazminogenu 1, inhibitor aktywatora plazminogenu 2, antysensowne oligonukleotydy, inhibitory VEGF, IGF-1, substancje czynne z grupy antybiotyków, cefadroksyl, cefazolina, cefaklor, cefoksytyna, tobramycyna, gentamycyna, penicyliny, dikloksacylina, oksacylina, sulfonoamidy, metronidazol, enoksaparyna, heparyna, hirudyna, PPACK, protamina, prourokinaza, streptokinaza, warfaryna, urokinaza, środki rozszerzające naczynia, dipiramidol, trapidyl, nitroprusydki, antagoniści PDGF, triazolopirymidyna, seramina, inhibitory ACE, kaptopryl, cilazapryl, lizynopryl, enalapryl, losartan, inhibitory tioproteazy, prostacyklina, wapiprost, interferon α , β i γ , antagoniści histaminy, blokery serotoniny, inhibitory apoptozy, regulatory apoptozy, halofuginon, nifedypina, tokoferol, tranilast, molsydomina, polifenole herbaty, galusan epikatechiny, galusan epigallokatechiny, leflunomid, etanercept, sulfasalazyna, tetracyklina, triamcynolon, mutamycyna, prokainimid, kwas retynowy, chinidyna, dizopirymid, flekainid, propafenon, sotalol, naturalne i syntetycznie otrzymane steroidy takie jak bryofylina A, inotodiol, makwirozyd A, galakinozyd, mansonina, streblozyd, hydrokortyzon, betametazon, deksametazon, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID), fenoprofen, ibuprofen, indometacyna, naproksen, fenylobutazon, środki przeciwwirusowe, acyklowir, gancyklowir, zydowudyna, klotrimazol, flucytozyna, gryzeofulwina, ketokonazol, mikonazol, nystatyna, terbinafin, środki przeciwpięknocienne, chlorochina, meflochin, chinina, naturalne terpenoidy, hipposeskulina, 21-angelan barringtogenolu C, 14-dehydroagrostistachina, agroskeryna, agrostistachina, 17-hydroksyagrostistachina, owatodiolidy, kwas 4,7-oksycykloanizomelowy, baccharynoidy B1, B2, B3 i B7, tubeimozyd, bruceantynozyd C, yadanziozydy N i P, izodeoksyefantopina, tomenfantopina A i B, koronaryna A, B C i D, kwas ursolowy, kwas hyptatowy A, izoirydogermanal, maitenfoliol, effuzantyna A, ekscyzanina A i B, longikauryna B, skulponeatyna C, kamebaunina, leukamenina A i B, 13,18-dehydro-6-alfasencioiloksy-chaparryna, taksamairyne A i B, regenilol, triptolid, cymaryna, hydroksyanopteryna, protoanemonina, chlorek cheliburyny, sinokokulina A i B, dihydronitydyna, chlorek nitydyny, 12- β -hydroksypregnadieno-3,20-dion, helenalina, indicyna, N-tlenek indicyny, lasiokarpina, inotodiol, podofilotoksyna, justycydyna A i B, larreatyna, malloteryna,

mallotochromanol, izobutyrylomallotochromanol, marchantyna A, majtansyna, lykorydycyna, margetyna, pankratystatyna, liriodenina, oksoushinsunina, periplokozyd A, deoksyprospermina, psychorubina, rycyna A, sangwinaryna, kwas „manwu wheat acid”, metylosorbifolina, chromony z roślin z rodzaju *Spathelia*, stizofilina, dihydrouzambarenzyna, hydroksyuzambaryna, strychnopentamina, strychnofilina, usambaryna, usambarenzyna, liriodenina, dafnoretyna, laricyrezynol, metoksyaricyrezynol, syringarezynol, sirolimus (rapamycyna), pochodne rapamycyny, biolimus A9, pimekrolimus, ewerolimus, zotarolimus, takrolimus, sirolimus związany z albuminą taki jak nab-sirolimus, fasudil, epotilony, somatostatyna, roksytromycyna, troleandomycyna, simwastatyna, rosuwastatyna, winblastyna, winkrystyna, windezyna, tenipozyd, winorelbina, trofosfamid, treosulfan, temozolomid, tiotepa, tretynoina, spiramycyna, umbeliferon, desacetylowismion A, wismion A i B, zeoryna.

[0051] Zasadniczo, stosować można każdą substancję czynną, jak również kombinację substancji czynnych, przy czym jednak korzystne są paklitaksel i pochodne paklitakselu, taksany, docetaksel, paklitaksel związany z albuminą, taki jak nab-paklitaksel, jak również sirolimus i pochodne rapamycyny jak np. biolimus A9, pimekrolimus, ewerolimus, zotarolimus, takrolimus, sirolimus związany z albuminą, taki jak nab-sirolimus, fasudil i epotilony a szczególnie korzystne są paklitaksel i sirolimus. Zastosowanie sirolimusu jest korzystne ponieważ w przeciwieństwie to paklitakselu, sirolimus, hydrofilowy makrolidowy antybiotyk, jest silnie rozpuszczalny w wodzie. Szczególnie korzystne są paklitaksel i rapamycyna (tj. sirolimus). A zatem, wszystkie podane tu zakresy i wartości oraz wszystkie ujawnione tu rozwiązania są zwłaszcza w odniesieniu do paklitakselu lub sirolimusu i powinny być najpierw wszystkie interpretowane w ten sposób.

[0052] A zatem, niniejszy wynalazek dotyczy cewnika balonowego zawierającego powłokę „Shellaqua” z paklitaksem jako substancją czynną. Inne rozwiązanie według niniejszego wynalazku dotyczy cewnika balonowego zawierającego powłokę „Shellaqua” z sirolimusem.

[0053] Niespodziewanie stwierdzono, że powłoka „Shellaqua”, zawierająca paklitaksel lub sirolimus jest terapeutycznie bardzo przydatna do utrzymania naczyń krwionośnych otwartych, w zmniejszeniu późnej utraty światła naczynia i w zmniejszeniu restenozy. Film, który powstaje z roztworu wodnego szelaku po jego osuszeniu jest bardziej elastyczny lub mniej kruchy w porównaniu z powłokami otrzymanymi z roztworów alkoholowych tak, że otrzymuje się

zoptymalizowane przeniesienie substancji czynnej w miejsce zmiany chorobowej. Ponadto powoduje to zmniejszenie ryzyka zakrzepicy.

[0054] Substancja czynna, zwłaszcza sirolimus lub paklitaksel, sama nie stanowi gwarancji optymalnej profilaktyki restenozy. Balon cewnika uwalniający substancję czynną musi spełniać wymagania jako całość. Oprócz określania dawkowania substancji czynnej uwalnianie musi być skuteczne podczas krótkiego czasu rozszerzenia (około 30 s). Uwalnianie substancji czynnej nie zależy wyłącznie od właściwości fizycznych i chemicznych substancji czynnej, lecz również od właściwości stosowanej matrycy i wzajemnego oddziaływania matrycy i substancji czynnej.

[0055] Powłoka balonu według wynalazku zapewnia, że co najmniej jeden środek przeciwproliferacyjny, immunosupresyjny, antyangiogeny, przeciwzapalny i/lub przeciwzakrzepowy, korzystnie sirolimus lub paklitaksel, uwalniany jest bezpośrednio i wyraźnie do ściany naczynia podczas napełniania balonu ponieważ substancja czynna w powłoce znajduje się blisko powierzchni powłoki. Substancja czynna jest bezpośrednio i wyraźnie czystsza i silnie stężona, gdy dostarczana do kontaktu ze ścianą naczynia.

[0056] Kliniką zaletą jest czystszy dostarczany lek, co prowadzi do znacznie większej biodostępności w tkankach tętnic i mniejszych niepożądanych działań ubocznych. Powłoka według wynalazku jest, w porównaniu z powłoką wykonaną z roztworów alkoholowych, mniej lepka tak, że przeniesienie do ściany naczynia jest bardziej jednorodne z mniejszą pozostałością na balonie po jego rozszerzeniu. Zastosowanie rozpuszczalnej w wodzie soli szelaka, takiej jak Aqualacca® lub Aquagold®, umożliwia uzyskanie bardziej jednorodnej powłoki, co powoduje jednorodne przeniesienie i jednorodne uwalnianie substancji czynnej do powierzchni miejsca zmiany chorobowej. Te większe stężenie leku w tkance ściany naczynia zapewnia zwiększoną skuteczność przeciwko migracji i proliferacji komórek mięśni naczyń w kierunku światła tętnicy w miejscu leczenia stenozy (miejsce zmiany chorobowej). Skuteczniej hamuje się hiperplazję neointimy.

[0057] Materiały stosowane na cewnik balonowy to wszystkie pospolite materiały, przy czym szczególnie korzystne są następujące polimery: poliamidy, kopolimery blokowe poliamidu, polieteru i poliestru, poliuretany, poliestry i poliolefiny.

[0058] Balon cewnika według wynalazku może być rozszerzalny lub rozprężalny, a najkorzystniej jest to balon cewnika do plastyki naczyń, który można stosować bez zaciśniętego stentu lub wraz z zaciśniętym stentem. Jako stent stosować można wszystkie rodzaje pospolitych stentów takie jak

stenty samorozprężalne, stenty niesamorozprężalne, stenty metalowe, stenty polimerowe, stenty biodegradowalne, stenty do bifurkacji, stenty niepowlekane (nagie), stenty powleczone polimerem, stenty powleczone uwalniające lek, stenty z powłoką z czystej substancji czynnej itd.

[0059] Ponadto, stent może być zaciśnięty na balonie cewnika przed przeprowadzeniem procedury powlekania według wynalazku tak, że balon cewnika i stent pokryte są razem powłoką „Shellaqua”. Niemniej jednak, korzystne jest zastosowanie powleczonego cewnika balonowego według niniejszego wynalazku bez stentu.

[0060] Dostarczony cewnik balonowy zawiera normalnie wielofałdowy balon cewnika, który również będzie powleczony pod fałdami lub w ich obrębie. Ponadto możliwe jest selektywne powlekanie lub wypełnianie fałd. Powlekanie w obrębie fałd lub pod nimi ma tę zaletę, że podczas wprowadzania cewnika balonowego, powłokę, a zatem substancję czynną, zabezpiecza się przed wymyciem przez krążącą krew.

[0061] Ponadto, balon cewnika balonowego według wynalazku może być powlekany w jego rozprężonym (napełnionym) lub opróżnionym stanie. Jako balon cewnika stosować można dowolny dostępny w handlu rozszerzalny balon cewnika. Korzystnie, stosuje się tak zwane wielofałdowe balony, jak przedstawiono np. w międzynarodowym zgłoszeniu patentowym nr WO94/23787 A1, David H. Rammler, Labintelligence, USA; lub międzynarodowym zgłoszeniu patentowym nr WO03/059430 A1, Scimed Life Sciences, Inc., USA; lub międzynarodowym zgłoszeniu patentowym nr WO2004/028582 A1, prof. dr Ulrich Speck lub europejskim opisie patentowym nr EP 0519063 B1, Medtronic Inc., USA.

[0062] Takie balony dostarcza się z fałdami lub skrzydełkami tworzącymi w istocie zamknięte wgłębienia, gdy balon jest w stanie sprasowanym, lecz wyginającymi się na zewnątrz podczas rozszerzenia i zdolnymi do uwalniania substancji zawartych w fałdach lub odpowiednio dociskania wymienionych substancji do ściany naczynia.

[0063] Takie balony są korzystne ponieważ substancje zamknięte w fałdach, lub odpowiednio substancję czynną zamkniętą w fałdach, zabezpiecza się przed zbyt wczesnym oddzieleniem podczas wprowadzania cewnika.

[0064] Balony cewników według wynalazku powleczone solami alkalicznymi różnych gatunków handlowych szelaku, jak również różnymi partiami, które różniły się wytwarzającymi go owadami i typami drzew gospodarzy, na których żerowały, jak również czasem zbioru. Nie wystąpiły

obserwowalne różnice w uwalnianiu substancji czynnych w różnych powleczonych balonach cewników.

[0065] Bez względu na źródło szelaku, powłoki „Shellaqua” z wszelkich rodzajów typów szelaku otrzymanych z różnych miejsc lub od różnych owadów były w stanie osiągnąć wyniki według wynalazku tak, że według niniejszego wynalazku stosować można dowolny rodzaj lub sort szelaku. Korzystnie stosuje się sól alkaliczną odwoskowanego pomarańczowego szelaku. Nawet korzystniej, w powłoce na cewniku balonowym zawarta jest sól amoniowa odwoskowanego pomarańczowego szelaku.

[0066] Ogólnie, ilość 0,1 μg do 30 μg użytej substancji czynnej na mm^2 powierzchni cewnika balonowego do pokrycia nanosić można na powierzchnię cewnika balonowego, chociaż w profilaktyce restenozy do osiągnięciażądanego efektu wystarcza ilość wynosząca od 0,5 μg paklitakselu/ mm^2 do 12 μg paklitakselu/ mm^2 i 1,0-15,0 μg sirolimusu/ mm^2 . Obciążenie powierzchni substancją czynną, a korzystnie paklitakselem lub sirolimusem, na balonie cewnika wynosi od 0,1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ do 30 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Korzystnie ilość substancji czynnej występującej na powleczonej powierzchni balonu wynosi od 1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ do 15 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ powierzchni balonu, korzystniej od 2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ do 10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, a najkorzystniej od 2,5 μg do 5 μg substancji czynnej na mm^2 powierzchni balonu ($\mu\text{g}/\text{mm}^2$).

[0067] Korzystna jest również ogólna ilość od 10 do 1000 μg substancji czynnej, korzystnie paklitakselu lub sirolimusu, na balon cewnika, a najkorzystniej od 20 do 400 μg na balon cewnika.

[0068] Obciążenie powierzchni solą alkaliczną szelaku, korzystnie solą amoniową szelaku, na balonie cewnika wynosi od 1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ do 25 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Korzystnie ilość soli alkalicznej szelaku, korzystnie soli amoniowej szelaku, występującej na powleczonej powierzchni balonu wynosi od 2,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ do 15 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ powierzchni balonu.

[0069] Powierzchnia balonu cewnika może być teksturowana, gładka, chropowata, szorstka, z wgłębieniami lub kanałami otwierającymi się na zewnątrz balonu. W przypadku, gdy pożądana jest teksturowana powierzchnia balonu cewnika, powierzchnia balonu cewnika może być teksturowana mechanicznie, chemicznie, elektrycznie i/lub za pomocą napromieniania w celu umożliwienia ulepszonemu przyleganiu substancji czynnej i w celu ułatwienia wytrącania lub krystalizacji substancji czynnej.

[0070] Zawartość substancji czynnej w roztworze zawierającym substancję czynną lub w roztworze roztworu wodnego substancji czynnej i szelaku wynosi od 1 μg do 1 mg substancji

czynnej na ml roztworu, korzystnie od 10 μg do 500 μg substancji czynnej na 1 ml roztworu, korzystnie od 30 μg do 300 μg substancji czynnej na 1 ml roztworu, a najkorzystnie od 50 μg do 100 μg substancji czynnej na 1 ml roztworu. Zawartość szelaku w roztworze wodnym soli alkalicznej szelaku wynosi od 1 μg do 10 mg roztworu, korzystnie od 10 μg do 500 μg szelaku na 1 ml roztworu.

[0071] W innym rozwiązaniu, balon cewnika powleczony jest powłoką „Shellaqua”, w której stosunek wagowy substancji czynnej do soli alkalicznej szelaku wynosi od 100:1 do 1:100, korzystnie od 95:1 do 1:95, korzystnie od 90:1 do 1:90, korzystnie od 85:1 do 1:85, korzystnie od 80:1 do 1:80, korzystnie od 75:1 do 1:75, korzystnie od 70:1 do 1:70, korzystnie od 65:1 do 1:65, korzystnie od 60:1 do 1:60, korzystnie od 55:1 do 1:55, korzystnie od 50:1 do 1:50, korzystnie od 45:1 do 1:45, korzystnie od 40:1 do 1:40, korzystnie od 35:1 do 1:35, korzystnie od 30:1 do 1:30, korzystnie od 25:1 do 1:25, korzystnie od 20:1 do 1:20, nawet korzystnie 15:1 do 1:15, korzystnie od 10:1 do 1:10, a najkorzystnie od 5:1 do 1:5.

[0072] Według wynalazku, cewnik balonowy nie musi być całkowicie powleczony. Częściowe powleczenie balonu cewnika lub częściowe obciążenie pewnych elementów tekstury na powierzchni balonu cewnika może być wystarczające. Specjalny balon cewnika obejmujący mikroigły lub mikropory lub mikrokomory ujawnia się w międzynarodowym zgłoszeniu patentowym nr WO02/043796 A2, Scimed Life Systems, Inc., USA, w którym na powierzchni balonu występują napełnialne i teksturowane powierzchnie. W wymienionym rozwiązaniu, obciążenie lub napełnienie pewnych części powierzchni balonu byłoby wystarczające do uzyskaniażądanego sukcesu terapeutycznego, przy czym możliwe jest również, ewidentnie, by cała powierzchnia była pokryta.

[0073] Szczególnie korzystne rozwiązanie niniejszego wynalazku dotyczy cewnika balonowego z powłoką „Shellaqua”, przy czym powłoka zawiera gradient stężeń substancji czynnej w kierunku powierzchni balonu tak, że na górze powłoki występuje prawie 100% wag. substancji czynnej i bezpośrednio na powierzchni balonu występuje prawie 100% wag. soli alkalicznej szelaku, natomiast stężenie substancji czynnej w soli alkalicznej szelaku zmniejsza się od 100% wag. od góry powłoki do 0% wag. bezpośrednio na powierzchni balonu.

[0074] Oprócz tego pionowego gradientu stężeń, który jest prostopadły do wzdłużnej osi balonu cewnika, w kolejnym korzystnym rozwiązaniu występować może poziomy gradient stężeń. Taki poziomy gradient stężeń oznacza, że pośrodku balonu cewnika występuje największe stężenie

substancji czynnej i to stężenie substancji czynnej będzie się zmniejszać w kierunku proksymalnym jak również w kierunku dystalnym, tak, że najniższe stężenie substancji czynnej występować będzie w końcu proksymalnym i dystalnym balonu cewnika.

[0075] Ponieważ powłoka „Shellaqua” jest trudna do scharakteryzowania, niniejszy wynalazek dotyczy również powleczonych cewników balonowych otrzymanych zgodnie z ujawnionymi tu sposobami powlekania według wynalazku, jak również cewnika balonowego i cewnika rozszerzającego zawierającego taki balon cewnika. W porównaniu z powłokami wytworzonymi z zastosowaniem alkoholowych roztworów szelaku, stabilność kinetyki uwalniania z tej powłoki jest zwiększona i polimerowy film na cewniku balonowym ma lepsze właściwości mechaniczne. Przykładowo, jest mniej lepki.

[0076] Takie cewniki balonowe lub balony cewników, które powleczone są według wynalazku, korzystnie stosuje się do leczenia zwężonych odcinków naczyń, zwłaszcza naczyń krwionośnych oraz do leczenia i profilaktyki stenozy, restenozy, stwardnienia tętnic i zwłóknieniowego zwężenia naczyń. Ponadto powleczone cewniki balonowe według niniejszego wynalazku odpowiednie są do rozszerzenia u pacjentów (np. pacjentów poddawanych hemodializie) z niewydolnymi przetokami tętniczo-żylnymi (sztucznymi przetokami AV).

[0077] Cewnik balonowy lub balony cewników, które powleka się według wynalazku, korzystnie nadają się do leczenia i profilaktyki restenozy w stencie, tj. nawracającego zwężenia naczyń w obrębie już wszczepionego stentu. Ponadto, balony cewników powleczone według wynalazku nadają się szczególnie do leczenia małych naczyń, takich jak tętnice wieńcowe, korzystnie takich naczyń, których średnica jest poniżej 2,5 mm. Lecz możliwe jest również leczenie większych naczyń o średnicy do 8 mm, takie jak leczenie uszkodzeń tętnicy udowej lub podkolanowej.

[0078] Cewniki balonowe powleczone według wynalazku korzystnie stosuje się w obszarze sercowo-naczyniowym, lecz balony cewników powleczone według wynalazku nadają się również do leczenia obwodowych naczyń krwionośnych, zwężenia naczyń przewodów żółciowych, przełyku, dróg moczowych, trzustki, przewodów nerkowych, przewodów płucnych, tchawicy, jelita cienkiego i jelita grubego.

[0079] Ponadto, do roztworu zawierającego substancję czynną dodać można drugą substancję czynną. Wymienioną kolejną substancję czynną wybierać można spośród takich jak następująca grupa zawierająca takie jak lub składająca się z takich jak:

abcyksymab, acemetacyna, acetylowismion B, aklarubicyna, ademetionina, adriamycyna, escyna, afromozon, akageryna, aldesleukina, amidoron, aminoglutetymid, amsakryna, anakinra, anastrozol, anemonina, anopteryna, antymykotyki, antytrombotyki, apocymaryna, argatroban, aristolaktam AII, kwas arystolocholowy, askomycyna, asparaginaza, aspiryna, atorwastatyna, auranofina, azatiopryna, azitromycyna, bakatyna, bafilomycyna, bazyliksymab, bendamustyna, benzokaina, berberyina, betulina, kwas betulinowy, bilobol, bispartenolidyna, bleomycyna, kombrestatyna, kwasy bosweliowe i ich pochodne, bruceanol A, B i C, bryofylina A, busulfan, antytrombina, biwalirudyna, kadheryny, kamptotecyna, kapecytabina, kwas o-karbamoilofenoksyoctowy, karboplatyna, karmustyna, celekoksyb, cefarantyna, ceriwastatyna, inhibitory CETP, chlorambucyl, fosforan chlorochiny, cykutoksyna, cyprofloksacyna, cisplatyna, kladrybina, klarytromycyna, kolchicina, konkanamycyna, Coumadin (warfaryna), peptyd natiuretyczny typu C (CNP), kudraizoflawon A, kurkumina, cyklofosfamid, cyklosporyna A, cytarabina, dakarbazyna, daklizumab, daktynomycyna, dapson, daunorubicyna, diklofenak, 1,11-dimetoksykantyn-6-on, docetaksel, doksorubicyna, daunamycyna, epirubicyna, erytromycyna, estramustyna, etopozyd, ewerolimus, filgrastym, fluroblastyna, fluwastatyna, fludarabina, 5'-diwodorofosforan fludarabiny, fluorouracyl, folimycyna, fosfestrol, gemcytabina, galakinozyd, ginkgol, kwas ginkgolowy, glikozyd 1a, 4-hydroksyloksycyklofosfamid, idarubicyna, ifosfamid, josamycyna, lapachol, lomustyna, lowostatyna, melfalan, midekamycyna, mitoksantron, nimustyna, pitawastatyna, prawastatyna, prokarbazyna, mitomycyna, metotreksat, merkaptopuryna, tioguanina, oksaliplatyna, irinotekan, topotekan, hydroksykarbamid, miltefozyna, pentostatyna, pegaspargaza, eksemestan, letrozol, formestan, mykofenolan mofetylu, β -lapachon, podofilotoksyna, 2-etylohydrazyl kwasu podofilowego, molgramostym (rhuGM-CSF), peginterferon α -2b, lenograstym (r-HuG-CSF), makrogol, selektyna (antagonista cytokin), inhibitory cytokinin, inhibitor COX-2, angiopeptyna, przeciwciała monoklonalne hamujące proliferację komórek mięśniowych, antagoniści bFGF, probukol, prostaglandyny, 1-hydroksy-11-metoksykantyn-6-on, skopoletyna, donory NO, tetraazotan pentaerytrytylu i sydnoiminy, S-nitrozopochodne, tamoksyfen, staurosporyna, β -estradiol, α -estradiol, estriol, estron, etynyloestradiol, medroksyprogesteron, cypioniany estradiolu, benzoesany estradiolu, tranilast, kamebakauryna i inne terpenoidy

wykorzystywane w leczeniu raka, werapamil, inhibitory kinazy tyrozynowej (tyrfostyny), paklitaksel i ich pochodne, 6- α -hydroksypaklitaksel, leki z grupy Taxotere, mofebutazon, lonazolak, lidokaina, ketoprofen, kwas mefenamowy, piroksydam, meloksydam, penicyloamina, hydroksychlorochina, aurotiojabłczan sodu, oksaceprol, β -sitosterol, myrtekaina, polidokanol, noniwamid, lewomentol, eliptycyna, D-24851 (Calbiochem), kolcemid, cytochalazyna A-E, indanocyna, nokodazol, bacytracyna, antagoniści receptora witronektyny, azelastyna, stymulator cyklazy guanidylowej, inhibitor tkankowy metaloproteazy 1 i 2, wolne kwasy nukleinowe, kwasy nukleinowe wprowadzone do przenośników wirusowych, fragmenty DNA i RNA, inhibitor aktywatora plazminogenu 1, inhibitor aktywatora plazminogenu 2, antysensowne oligonukleotydy, inhibitory VEGF, IGF-1, substancje czynne z grupy antybiotyków, cefadroksyl, cefazolina, cefaklor, cefoksytyna, tobramycyna, gentamycyna, penicyliny, dikloksacylina, oksacylina, sulfonoamidy, metronidazol, enoksaparyna, heparyna, hirudyna, PPACK, protamina, prourokinaza, streptokinaza, warfaryna, urokinaza, środki rozszerzające naczynia, dipiramidol, trapidyl, nitroprusydki, antagoniści PDGF, triazolopirymidyna, seramina, inhibitory ACE, kaptopryl, cilazapryl, lizynopryl, enalapryl, losartan, inhibitory tioproteazy, prostacyklina, wapiprost, interferon α , β i γ , antagoniści histaminy, blokery serotoniny, inhibitory apoptozy, regulatory apoptozy, halofuginon, nifedypina, tokoferol, tranilast, molsydomina, polifenole herbaty, galusan epikatechiny, galusan epigallokatechiny, leflunomid, etanercept, sulfasalazyna, tetracyklina, triamcynolon, mutamycyna, prokainimid, kwas retynowy, chinidyna, dizopirymid, flekainid, propafenon, sotalol, naturalne i syntetycznie otrzymane steroidy takie jak bryofylina A, inotodiol, makwirozyd A, galakinozyd, mansonina, streblozyd, hydrokortyzon, betametazon, deksametazon, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID), fenoprofen, ibuprofen, indometacyna, naproksen, fenylobutazon, środki przeciwwirusowe, acyklowir, gancyklowir, zydowudyna, klotrimazol, flucytozyna, gryzeofulwina, ketokonazol, mikonazol, nystatyna, terbinafin, środki przeciwpiętocienne, chlorochina, meflochin, chinina, naturalne terpenoidy, hipposeskulina, 21-angelan barringtogenolu C, 14-dehydroagrostistachina, agroskeryna, agrostistachina, 17-hydroksyagrostistachina, owatodiolidy, kwas 4,7-oksycykloanizomelowy baccharynoidy B1, B2, B3 i B7, tubeimozyd, bruceantynozyd C, yadanziozydy N i P, izodeoksyelefantopina,

tomenfantopina A i B, koronaryna A, B C i D, kwas ursolowy, kwas hyptatowy A, izo-iridogermanal, maitenfoliol, effuzantyna A, ekscyzanina A i B, longikauryna B, skulponeatyna C, kamebaunina, leukamenina A i B, 13,18-dehydro-6-alfa-senecioiloksy-chaparrin, taksamairyna A i B, regenilol, triptolid, cymaryna, hydroksyanopteryna, protoanemonina, chlorek cheliburyny, sinokokulina A i B, dihydronitydyna, chlorek nitydyny, 12- β -hydroksypregnadieno-3,20-dion, helenalina, indicyna, N-tlenek indicyny, lasiokarpina, inotodiol, podofilotoksyna, justycydyna A i B, larreatyna, malloteryna, mallotochromanol, izobutyrylomallotochromanol, marchantyna A, majtansyna, lykorydycyna, margetyna, pankratystatyna, liriodenina, oksoushinsunina, periplokozyd A, deoksyporospermina, psychorubina, rycyna A, sangwinaryna, kwas „manwu wheat acid”, metylosorbifolina, chromony z roślin z rodzaju Spathelia, stizofilina, dihydrouzambarenzyna, hydroksyusambaryna, strychnopentamina, strychnofilina, usambaryna, usambarenzyna, liriodenina, dafnoretyna, laricirezynol, metoksyaricirezynol, syringarezynol, sirolimus (rapamycyna), pochodne rapamycyny, biolimus A9, pimekrolimus, ewerolimus, zotarolimus, takrolimus, fasudil, eptilony, somatostatyna, roksytromycyna, troleandomycyna, simwastatyna, rosuwastatyna, winblastyna, winkrystyna, windezyna, tenipozyd, winorelbina, trofosfamid, treosulfan, temozolomid, tiotepa, tretynoina, spiramycyna, umbeliferon, desacetylowismion A, wismion A i B, zeoryna.

[0080] Z uwagi na sposób powlekania według wynalazku, kompozyt substancja czynna-sól alkaliczna szelaku wysuszony na powierzchni balonu cewnika ma specjalną konsystencję, która jest trudna do scharakteryzowania, lecz wydaje się zasadnicza dla zoptymalizowanego uwalniania leku i miejscowego przeniesienia do zbudowanej z komórek ściany odcinka ze zmianą chorobową i wprowadzenia, zwłaszcza do komórek mięśni gładkich. A zatem, ulepszona struktura powłoki „Shellaqua” ma bezpośredni wpływ na przeciwproliferacyjne działanie cewnika balonowego powleczzonego zgodnie z rozwiązaniem.

[0081] Inny aspekt według niniejszego wynalazku to cewnik balonowy zawierający powłokę „Shellaqua”, przy czym powłoka zawiera ponadto rozpuszczalny w wodzie polimer i/lub plastyfikator.

[0082] Zasadniczo rozpuszczalne w wodzie polimery są silnie hydrofilowe w wyniku występowania w nich atomów tlenu i azotu: grup hydroksylowych, karboksylowych,

sulfonianowych, fosforanowych, aminowych, iminowych itd. Rozpuszczalne w wodzie polimery, takie jak te tu wymienione, to korzystnie makrocząsteczki takie jak występujące w przyrodzie biopolimery, takie jak polisacharydy i polipeptydy, jak również półsyntetyczne ich pochodne, lecz również związki wytworzone całkowicie syntetycznie.

[0083] Tym samym korzystne jest by rozpuszczalny w wodzie polimer wybrany był z grupy obejmującej celulozę, hydroksypropylometylocelulozę (HPMC), hydroksypropylocelulozę (HPC), karboksymetylocelulozę (CMC), poliwinylpirolidon (PVP), skrobię, hydroksyetylowaną skrobię, kwas poliakrylowy, polietylenoiminę, dekstran, agar, karageninę, alginian, kopolimery i/lub mieszaniny tych substancji. Dodanie alginianu sodu, hydroksypropylometylocelulozy i poliwinylpirolidonu skutkuje zwiększoną rozpuszczalnością otrzymanych powłok.

[0084] Stosowany tu termin „plastyfikatory” odnosi się do substancji dodanych do powłoki lub roztworu powlekającego w celu modyfikowania ich właściwości fizycznych, tak jak w celu nadania lepkości, elastyczności lub miękkości. Ich zastosowania obejmują również zapobieganie zbytnej kruchości osuszonych powłok.

[0085] Tym samym korzystne jest by plastyfikatory wybrane były z grupy składającej się z gliceryny, glikolu propylenowego, oleju mineralnego, triacetyny, glikolu polietylenowego, monostearynianu glicerolu, acetylowanego monoglicerydu, polisorbatu, kwasu oleinowego, triheksylocytrynianu butyrylu (BTHC) i trikaprylanu/kaprynianu glicerolu.

[0086] Inny aspekt według niniejszego wynalazku to cewnik balonowy zawierający powłokę „Shellaqua”, przy czym powłoka zawiera ponadto kwas tłuszczowy i korzystnie nienasycony kwas tłuszczowy.

[0087] Korzystnie kwasy tłuszczowe wybiera się z następującej grupy: kwas oktanowy (kwas kaprylowy), kwas dekanowy (kwas kaprynowy), kwas dodekanowy (kwas laurynowy), kwas tetradekanowy (kwas mirystynowy), kwas heksadekanowy (kwas palmitynowy), kwas heptadekanowy (kwas margarynowy), kwas oktadekanowy (kwas stearynowy), kwas eikozanowy (kwas arachidowy), kwas dokozanowy (kwas behenowy), kwas tetrakozanowy (kwas lignocerynowy), kwas cis-9-tetradekenowy (kwas oleomirystynowy), kwas cis-9-heksadekenowy (kwas palmitolejowy), kwas cis-6-oktadekenowy (kwas petroselinowy), kwas cis-9-oktadekenowy (kwas oleinowy), kwas cis-11-oktadekenowy (kwas wakcenowy), kwas cis-9-eikozenowy (kwas gadoleinowy), kwas cis-11-eikozenowy (kwas gondowy), kwas cis-13-dokozenowy (kwas erukowy), kwas cis-15-tetrakozenowy (kwas nerwonowy), kwas

t9-oktadekenowy (kwas elaidynowy), kwas t11-oktadekenowy (kwas t-wakcenowy), kwas t3-heksadekenowy, kwas 9,12-oktadekadienowy (kwas linolowy), kwas 6,9,12-oktadekatrienowy (kwas γ -linolowy), kwas 8,11,14-eikozatrienowy (kwas dihomog γ -linolenowy), kwas 5,8,11,14-eikozatetraenowy (kwas arachidonowy), kwas 7,10,13,16-dokozatetraenowy, kwas 4,7,10,13,16-dokozapentaenowy, kwas 9,12,15-oktadekatrienowy (kwas α -linolowy), kwas 6,9,12,15-oktadekatetraenowy (kwas stearydonowy), kwas 8,11,14,17-eikozatetraenowy, kwas 5,8,11,14,17-eikozapentaenowy (EPA), kwas 7,10,13,16,19-dokozapentaenowy (DPA), kwas 4,7,10,13,16,19-dokozaheksaenowy (DHA), kwas 5,8,11-eikozatrienowy (kwas Meada), kwas 9c,11t,13t-eleostearynowy, kwas 8t,10t,12c-kalendulowy, kwas 9c,11t,13c-katalpowy, kwas 4,7,9,11,13,16,19-dokozaheptadekanowy (kwas stellaheptaenowy), kwas taksolowy, kwas pinolenowy, kwas sciadonowy, kwas 6-oktadekynowy (kwas tarirowy), kwas t11-oktadeken-9-ynowy (kwas santalbowy lub ksymeninowy), kwas 9-oktadekynowy (kwas stearolowy), kwas 6-oktadeken-9-ynowy (kwas 6,9-oktadekenynowy), kwas t10-heptadeken-8-ynowy (kwas pirulowy), kwas 9-oktadeken-12-ynowy (kwas krepeninowy), kwas t7,t11-oktadekadien-9-ynowy (kwas heisterowy), kwas t8,t10-oktadekadien-12-ynowy, kwas 5,8,11,14-eikozatetraynowy (ETYA), kwas eleostearynowy, kwas kalendulowy, kwas katalpowy, kwas stellaheptaenowy, kwas taksolowy, kwas retynowy, kwas izopalmitynowy, kwas pristanowy, kwas fitanowy, kwas 11,12-metylenoktadekanowy, kwas 9,10-metylenoheksadekanowy, kwas koronarowy, kwas (R,S)-liponowy, kwas (S)-liponowy, kwas (R)-liponowy, kwas 6,8-bis(metylosulfanylo)oktanowy, kwas 4,6-bis(metylosulfanylo)heksanowy, kwas 2,4-bis(metylosulfanylo)masłowy, kwas 1,2-ditiolanokarboksyłowy, kwas (R,S)-6,8-ditianoktanowy, kwas (R)-6,8-ditianoktanowy, kwas (S)-6,8-ditianoktanowy, kwas cerebronowy, kwas hydroksynerwonowy, kwas rycynolowy, kwas leskerolowy (ang. lesquerolic), kwas brasyłowy i kwas tapsowy i ich mieszaniny.

[0088] Korzystnie nienasycone kwasy tłuszczowe wybiera się z następującej grupy: kwas cis-9-tetradekenowy (kwas oleomirystynowy), kwas cis-9-heksadekenowy (kwas palmitolejowy), kwas cis-6-oktadekenowy (kwas petroselinowy), kwas cis-9-oktadekenowy (kwas oleinowy), kwas cis-11-oktadekenowy (kwas wakcenowy), kwas cis-9-eikozenowy (kwas 9-eikozenowy), kwas cis-11-eikozenowy (kwas gondowy), kwas cis-13-dokozenowy (kwas erukowy), kwas cis-15-tetrakozenowy (kwas nerwonowy), kwas t9-oktadekenowy (kwas elaidynowy), kwas t11-oktadekenowy (kwas t-wakcenowy), kwas t3-heksadekenowy, kwas 9,12-oktadekadienowy (kwas

linolowy), kwas 6,9,12-oktadekatrienowy (kwas γ -linolowy), kwas 8,11,14-eikozatrienowy (kwas dihomog γ -linolenowy), kwas 5,8,11,14-eikozatetraenowy (kwas arachidonowy), kwas 7,10,13,16-dokozatetraenowy, kwas 4,7,10,13,16-dokozapentaenowy, kwas 9,12,15-oktadekatrienowy (kwas α -linolowy), kwas 6,9,12,15-oktadekatetraenowy (kwas stearydonowy), kwas 8,11,14,17-eikozatetraenowy, kwas 5,8,11,14,17-eikozapentaenowy (EPA), kwas 7,10,13,16,19-dokozapentaenowy (DPA), kwas 4,7,10,13,16,19-dokozaheksaenowy (DHA), kwas 5,8,11-eikozatrienowy (kwas Meada), kwas 9c,11t,13t-eleostearynowy, kwas 8t,10t,12c-kalendulowy, kwas 9c,11t,13c-katalpowy, kwas 4,7,9,11,13,16,19-dokozaheptadekanowy (kwas stellaheptaenowy), kwas taksolowy, kwas pinolenowy, kwas sciadonowy, kwas 6-oktadekynowy (kwas tarirowy), kwas t11-oktadeken-9-ynowy (kwas santalbowy lub ksymeninowy), kwas 9-oktadekynowy (kwas stearolowy), kwas 6-oktadeken-9-ynowy (kwas 6,9-oktadekenynowy), kwas t10-heptadeken-8-ynowy (kwas pirulowy), kwas 9-oktadeken-12-ynowy (kwas krepeninowy), kwas t7,t11-oktadekadien-9-ynowy (kwas heisterowy), kwas t8,t10-oktadekadien-12-ynowy i kwas 5,8,11,14-eikozatetraynowy (ETYA) i ich mieszaniny.

[0089] Mieszaniny obejmują zwłaszcza mieszaniny czystych nienasyconych związków. Szczególnie korzystne są kwasy tłuszczowe omega-3 jak również omega-6.

[0090] Następujące przykłady ilustrują potencjalne rozwiązania według wynalazku bez ograniczania zakresu wynalazku do wymienionych dokładnych przykładów.

Opis figury

[0091] Fig. 1: przedstawia śródścienne stężenie paklitakselu w [$\mu\text{g/g}$] otrzymane po rozszerzeniu balonów cewników z powłoką „Shellaqua” według wynalazku (patrz przykład 9).

Przykłady

Przykład 1 Powlekanie balonu cewnika paklitakselem i środkiem AQUALACCA 25

[0092] Najpierw, 120 mg paklitakselu rozpuszcza się w 800 μl etanolu i miesza z 800 μl środka AQUALACCA 25 przez mieszanie przez 24 godziny w temperaturze pokojowej.

[0093] Roztwór AQUALACCA 25 (który jest rozpuszczalną w wodzie solą amoniową szelaku) nanosi się urządzeniem pipetującym na powierzchnię złożonego balonu, który osadzony jest w sposób, który umożliwia jego obracanie. Następnie złożony balon osusza się przy powolnym obracaniu w temperaturze pokojowej. Roztwór paklitakselu następnie natryskuje się na cewnik balonowy w taki sposób, że nanosi się 3,0 μg paklitakselu/ mm^2 . Następnie balon osusza się bez obracania w temperaturze pokojowej. Na koniec, na warstwę substancji czynnej urządzeniem

pipetującym nanosi się AQUALACCA 25, jako oddzielną powłokę zewnętrzną. Nanosi się 1 µg powłoki zewnętrznej/mm². Później, balon cewnika starannie osusza się przez 30 minut w temperaturze 50°C. Obecność stentu lub stentu uwalniającego lek zaciśniętego na balonie nie przeszkadza w procesie powlekania.

Przykład 2 Powlekanie balonu cewnika powłoką „Shellaqua” zawierającą sirolimus

[0094] Dostarcza się dostępny w handlu wykonany z poliamidu cewnik rozszerzający z rozprężalnym balonem. Powierzchnia balonu jest teksturowana, lecz bez kanałów ani wgłębień.

[0095] Zmielony szelak rozpuszcza się w 2,5% (wag./wag.) roztworze dwuwęglanu amonu w temperaturze 40°C przy ciągłym mieszaniu mechanicznym w celu uzyskania stężenia końcowego wynoszącego 20% (wag./wag.). Roztwór ogrzewa się aż do temperatury 70°C przez 30 minut przy ciągłym mieszaniu do odparowania nadmiaru amonu by uzyskać optymalne pH 7,3. Następnie dodaje się wodę do uzyskania stężenia 20% (wag./wag.).

[0096] Później roztwór ten nanosi się na poziomy obszar powierzchni balonu cewnika przez malowanie pędzlem. Wytwarza się roztwór 140 µg rapamycyny w 2,0 ml wody i balon cewnika zanurza się w wymienionym roztworze. Później, balon cewnika starannie suszy się i wyjaławia z zastosowaniem tlenu etylenu.

Przykład 3 Powlekanie balonu cewnika powłoką „Shellaqua” zawierającą sirolimus i gumę arabską

[0097] Balon cewnika balonowego odpowiedniego do rozszerzania naczynia odtłuszcza się acetonem i etanolem w łaźni ultradźwiękowej przez 10 minut i po czym cewnik balonowy osusza się w temperaturze 100°C. Roztwór gumy arabskiej wytwarza się przez dodanie suszonego rozpyłowo proszku do 1% (wag./wag.) roztworu dwuwęglanu amonu w wodzie demineralizowanej w temperaturze 50°C i mieszanie mechaniczne aż do całkowitego rozpuszczenia gumy. Dwuwęglan amonu dodaje się aż do zwiększenia pH roztworu gumy do powyżej 7. Później roztwór ten miesza się z szelakiem tak, aby uzyskać roztwory 18% wag./wag. 120 mg sirolimusu rozpuszcza się w 1 ml roztworu wodnego szelaku i nanosi na balon cewnika przez natryskiwanie. Powleczony balon cewnika suszy się przez 13 godzin w temperaturze 70°C.

Przykład 4 Powlekanie balonu cewnika powłoką „Shellaqua” zawierającą paklitaksel i plastyfikator

[0098] Najpierw, 120 mg paklitakselu rozpuszcza się w 800 µl etanolu i 190 g szelaku oraz 9 g glicerolu rozpuszcza się w 1000 ml 2,5% (wag./wag.) roztworu dwuwęglanu amonu mieszając

przez 24 godziny w temperaturze 40°C. Po tym 100 µl roztworu paklitakselu miesza się z 900 µl roztworu soli amoniowej szelaku i pipetuje na balon cewnika. Powleczony balon cewnika suszy się przez noc w temperaturze 70°C.

Przykład 5 Powlekanie balonu cewnika powłoką „Shellaqua” zawierającą sirolimus z wykorzystaniem mieszalnika do gradientu

[0099] Roztwór rapamycyny i roztwór soli szelaku wytwarza się, jak opisano w przykładzie 2. Po tym 100 µl roztworu sirolimusu miesza się z 900 µl roztworu soli szelaku.

[0100] Czysty roztwór soli szelaku nanosi się urządzeniem natryskującym na powierzchnię częściowo rozłożonego balonu, który osadzony jest w sposób, który umożliwia jego obracanie. Następnie balon suszy się przy powolnym obracaniu w temperaturze pokojowej. Powłoka bazowa zawierała 1 µg soli szelaku/mm² powierzchni balonu.

[0101] Roztwór zawierający sirolimus i szelak wlewa się do pierwszej komory mieszalnika do gradientu, a roztwór czystego sirolimusu wlewa się do drugiej, tylnej komory. Wylot mieszalnika do gradientu przyłączony jest do pistoletu natryskowego. Roztwór z mieszalnika do gradientu następnie natryskuje się na cewnik balonowy z powłoką bazową w taki sposób, że nanosi się sirolimus w rosnącym stężeniu. Ogółem stosuje się 3,0 µg sirolimusu/mm². Następnie balon suszy się przy powolnym obracaniu w temperaturze pokojowej.

Przykład 6 Powlekanie balonu cewnika powłoką „Shellaqua” zawierającą sirolimus

[0102] Dostarcza się dostępny w handlu wykonany z poliamidu cewnik rozszerzający z rozprężalnym balonem. Powierzchnia balonu jest teksturowana, lecz bez kanałów ani wgłębień.

[0103] Zmielony szelak rozpuszcza się w 2,5% (wag./wag.) roztworze dwuwęglanu sodu w temperaturze 40°C przy ciągłym mieszaniu mechanicznym i dodaje wodę do uzyskania stężenia 20% (wag./wag.). Później roztwór ten nanosi się na poziomy obszar powierzchni balonu cewnika przez malowanie pędzlem. Wytwarza się roztwór 140 µg rapamycyny w 2,0 ml wody i balon cewnika zanurza się w wymienionym roztworze. Później, balon cewnika suszy się starannie i wyjaławia z zastosowaniem tlenu etylenu.

Przykład 7 Powlekanie balonu cewnika powłoką „Shellaqua” zawierającą sirolimus

[0104] Najpierw, 100 mg sirolimusu rozpuszcza się w 1 ml środka AQUALACCA 25.

[0105] Roztwór AQUALACCA 25 zawierający sirolimus nanosi się przez natryskiwanie na powierzchnię rozłożonego balonu, który osadzony jest w sposób, który umożliwia jego obracanie. Następnie balon osusza się przy powolnym obracaniu w temperaturze pokojowej. Następnie drugą

warstwę takiego samego roztworu powlekającego natryskuje się, jak opisano uprzednio. Później, balon cewnika starannie suszy się przez 2 godziny w temperaturze 50°C. Ostatecznie nanosi się 5,0 µg sirolimusu/mm² powierzchni balonu.

Przykład 8 Powlekanie balonu cewnika powłoką „Shellaqua” zawierającą paklitaksel

[0106] Najpierw, 120 mg paklitakselu rozpuszcza się w 1 ml środka AQUAGOLD. Wodę tego roztworu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i peletkę rozpuszcza się w 1 ml etanolu.

[0107] Uzyskany roztwór zawierający paklitaksel nanosi się przez natryskiwanie na powierzchnię wielofałdowego balonu, który osadzony jest w sposób, który umożliwia jego obracanie. Następnie balon suszy się przy powolnym obracaniu w temperaturze pokojowej. Następnie natryskuje się drugą i trzecią warstwę takiego samego roztworu powlekającego, jak opisano uprzednio. Później, balon cewnika starannie suszy się przez 2 godziny w temperaturze 50°C. Ostatecznie naniesiono 4,0 µg paklitakselu/mm² na powierzchnię balonu.

Przykład 9: Farmakokinetyczna ocena balonów powleczonych według wynalazku

[0108] Badanie to miało na celu ocenę krótkoterminową (1 godzina - 5 dni) pobierania i zatrzymywania przez tkankę paklitakselu dostarczonego balonami cewników według wynalazku.

[0109] Do badania włączono osiem polskich świń domowych o masie ciała 34-43 kg, u których osadzono 24 balonów uwalniających paklitaksel. Procedury prowadzono w Centrum Badawczo-Rozwojowym American Heart of Poland Inc., między lipcem a sierpniem 2013 r. Otrzymano odpowiednią zgodę regionalnej Komisji Bioetycznej. Trzy tętnice wieńcowe (LAD (gałąź międzykomorowa przednia lewej tętnicy wieńcowej), LCx (gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej), RCA (prawa tętnica wieńcowa)) każdego zwierzęcia przypisano losowo do badanych grup w stosunku 5:1.

[0110] Oceniano badane cewniki z następującymi powłokami:

Grupa 1. 3,0 µg paklitakselu/mm² + 3,0 µg soli szelaku/mm² (AQUALACCA 25)

Grupa 2. 3,0 µg paklitakselu/mm² + 2,0 µg soli szelaku/mm² (AQUALACCA 25)

[0111] Wszystkie badane balony miały średnicę 3,0 mm i długość 15 mm.

Sposoby

[0112] Wszystkie zwierzęta otrzymywały podwójną terapię przeciwplatekową składającą się z podawanego doustnie kwasu acetylosalicylowego (dawka początkowa 325 mg i 75 mg w

kolejnych dniach) i klopidoogrelu (dawka początkowa 300 mg a później 75 mg) począwszy od trzech dni przed interwencją i dalej aż do uśmiercenia. Po indukcji znieczulenia propofolem, zwierzęta intubowano i wsparto wentylacją mechaniczną. W celu utrzymania chirurgicznej głębokości znieczulenia rozpoczęto ciągły wlew propofolu. Później, do lewej lub prawej tętnicy udowej wprowadzono koszulkę dotętniczą z zastosowaniem przezskórnej techniki Seldingera. Podano początkowy bolus heparyny (~ 400 jedn./kg) i co 30 minut mierzono czas krzepnięcia po aktywacji (ang. activated clotting time, ACT) w celu utrzymania czasu ACT na poziomie co najmniej 300 sekund. Wieńcowe angiogramy przeprowadzono po dowieńcowym podaniu nitrogliceryny (200 µg). Wyboru miejsca docelowego dokonano na bazie oceny wizualnej anatomii i analizy metody ilościowej angiografii wieńcowej (ang. quantitative coronary angiography, QCA). Miejsca te wybrano w celu uniknięcia odgałęzień bocznych i odcinków ze zwężeniem powyżej 10% dla zapewnienia jednorodnej interakcji powłoki stentu ze ścianą tętnicy. Balon uszkodzający następnie napełniano ze stałą szybkością do ciśnienia wystarczającego do uzyskania stosunku balonu do tętnicy wynoszącego 1,2-1,3:1,0. Po procedurze uszkodzania, balon leczniczy wsunięto w to samo położenie i napełniano przy podobnym stosunku balonu do tętnicy przez 60 sekund. We wcześniej określonych punktach czasowych zwierzęta uśmiercono z zastosowaniem zatwierdzonych roztworów do eutanazji. Serca pobierano jak najszybciej po eutanazji, stosując środki zapobiegawcze w celu uniknięcia uszkodzenia badanych naczyń. Serca zbadano pod kątem nieprawidłowych wyników i oznaczono numerem identyfikacyjnym zwierzęcia, numerem protokołu i datą pobrania. Serca przepłukano heparynizowanym roztworem soli fizjologicznej aż do oczyszczenia z krwi. Badane odcinki rozcięto pod binokularu, wykorzystując angiografię wieńcową i odgałęzienia boczne jako punkty orientacyjne. Wszystkie badane odcinki naczyń oznaczono numerem identyfikacyjnym zwierzęcia, numerem protokołu i datą pobrania. Wszystkie tkanki umieszczono w pojemnikach, zamrożono w suchym lodzie w temperaturze -68°C i wysłano do miejsca, w którym przeprowadzono badanie HPLC.

Jakościowa angiografia wieńcowa

[0113] Angiografii tętnic wieńcowych otrzymano stosując jednostkę do angiografii Siemens Coroskop Millenium Edition. Do otrzymania angiografii wieńcowej wykorzystano cewnik prowadzący Judkins Right, 6 French. Analizę QCA przeprowadzono w sposób zaślepiiony, wykorzystując oprogramowanie QAngio XA, wersja 7.1.14.0 (Medis Medical Imaging Systems) z dwóch projekcji przeciwstronnych. Średnice naczyń referencyjnych (ang. reference vessel

diameter, RVD) wyjściowych i z 28-dniowego okresu obserwacji zmierzono w proksymalnej i dystalnej części leczonych odcinków z zastosowaniem cewnika prowadzącego jako standardu do pomiaru. Obliczono stosunek balonu do tętnicy. Procent średnicy ze stenozą (% DS) w okresie obserwacji obliczono jako: $[1-(MLD/RVD)] \times 100\%$.

Analiza HPLC

[0114] Stężenie paklitakselu w osoczu, w LAD, LCx i RCA zmierzono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (AnaKat Institut für Biotechnologie GmbH, Berlin, Niemcy, analiza zaślepiona względem pochodzenia próbek). W skrócie, po rozmrożeniu tkanki zważono w temperaturze otoczenia i, zależnie od masy, do próbek dodano różne objętości etanolu (wystarczającą ilość etanolu do całkowitego pokrycia tkanki). Następnie, próbki przez 40 minut traktowano ultradźwiękami i odwirowano około 200 ml próbki. Krzywą kalibracyjną skonstruowano w zakresie od 50 do 5000 ng/ml. Próbki do krzywej kalibracyjnej wytworzono przez rozcieńczenie roztworu podstawowego stężeniem 1000 mg/ml. Próbki wszystkich próbek (próbki z tkanki i dla krzywej kalibracyjnej) przeniesiono do fiolek automatu do pobierania próbek i dodano identyczną objętość 0,1% kwasu mrówkowego. Szybkość przepływu w układzie wysokosprawnej chromatografii cieczowej wynosiła 0,2 ml/minutę przez kolumnę ODS Hypersil (ThermoElectron Corporation, ThermoScientific, Waltham, Massachusetts, USA), wielkość cząstek 5 m, wielkość porów 120 Å. Izokratyczna faza ruchoma składała się z 70% metanolu zawierającego kwas mrówkowy (0,1%). Paklitaksel wykrywano metodą spektrometrii masowej w trybie wielokrotnej reakcji z monitorowaniem z przemianą paklitakselu z 854 do 105 amu. Stężenie paklitakselu w tkance wyrażono w µg/g.

Okres obserwacji

[0115] Zabiegi u zwierząt zaplanowano na po 1, 24, 48 godzinach, 5 dniach (2 świnie na każdy okres) zgodnie ze schematem badania przedstawionym na tablicy 1.

Tablica 1 Schemat badania przedstawiający rozmieszczenie balonów cewników w naczyniach i zwierzętach

| Okres obserwacji | Numer zwierzęcia | Badane balony | | |
|------------------|------------------|---------------|---------|---------|
| | | RCA | LAD | LCx |
| 1 godzina | 1 | Grupa 1 | Grupa 1 | Grupa 1 |
| 1 godzina | 2 | Grupa 1 | Grupa 1 | Grupa 2 |
| 24 godziny | 3 | Grupa 1 | Grupa 1 | Grupa 1 |
| 24 godziny | 4 | Grupa 1 | Grupa 2 | Grupa 1 |
| 48 godzin | 5 | Grupa 1 | Grupa 1 | Grupa 1 |
| 48 godzin | 6 | Grupa 2 | Grupa 1 | Grupa 1 |
| 5 dni | 7 | Grupa 1 | Grupa 1 | Grupa 1 |
| 5 dni | 8 | Grupa 1 | Grupa 1 | Grupa 2 |

Analiza statystyczna

[0116] Wyniki wyrażono jako medianę i przedział międzykwartyłowy. Ze względu na ograniczoną liczbę próbek w grupie 2 (tylko jedna na punkt czasowy) nie zastosowano testów statystycznych.

WYNIKI

Zabiegi przedoperacyjne

[0117] Po poście przez noc, zwierzęta wstępnie znieczulono mieszaniną w ilości opartej o masę ciała. Leki te obejmują: atropinę (1 mg/20 kg, podskórnie), ketaminę (1 ml/10 kg, domięśniowo) i ksylazynę (1 ml/10 kg, domięśniowo). Iniekcja została podana domięśniowo w szyję lub tylny kwadrant mięśniowy przez wykwalifikowanego zootechnika. Zwierzę przeniesiono do sali przygotowawczej, gdzie w żyłę usznej brzeżnej umieszczono kaniulę dożylną i dożylnie podawano płyny (roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu lub 0,9% roztwór soli fizjologicznej) podczas zabiegu. Jeśli to konieczne do tych płynów do podawania dożylnego dodano leki znoszące arytmie serca (lidokaina 200 mg/litr, metoprolol 5 mg/litr). Gdy zwierzę osiągnęło odpowiednią głębokość znieczulenia (przy zastosowaniu propofolu w bolusie), intubowano je odpowiedniej wielkości rurką intubacyjną, którą umocowano na miejscu i napełniono mankiet, by zapobiec wyciekowi. Zwierzę następnie przeniesiono do pracowni cewnikowania, umieszczono na stole i podłączono do jednostki do anestezji i sztucznego oddychania.

Zabiegi

[0118] Uszkodzenie naczynia obejmowało napełnianie zwykłego balonu do plastyki naczyń w stosunku balon do tętnicy wynoszącym 1,2-1,3:1,0 (analiza QCA w czasie rzeczywistym) w uprzednio wybranym odcinku tętnicy w celu osiągnięcia odpowiedniego nadmiernego rozciągnięcia i uszkodzenia. Do wstępnego rozszerzenia, wszystkie balony napełniano przez 30 s. Następnie, napełniono ogółem 24 badane balony: dwadzieścia balonów cewników grupy 1 i cztery balony cewników grupy 2, jak przedstawiono w tablicy 1. Każdy z nich sprawdzono przed zastosowaniem. Nie zauważono żadnych oznak nieprawidłowości struktury. Powłoka była niewidoczna. Balony łatwo wprowadzono do wybranego odcinka tętnicy przez dostęp z tętnicy udowej i z powodzeniem osadzono w uprzednio uszkodzonym odcinku. Badane balony napełniano przez 60 s, z wyjątkiem jednego balonu, który pękł po 25 s. Z uwagi na brak anatomicznych punktów orientacyjnych, w dwóch przypadkach nagie stenty metalowe wszczepiano dystalnie względem leczonych odcinków (stent Apollo S 2,25 mm x 19 mm).

Charakterystyka wyjściowa naczyń i osadzania balonów

[0119] Nie było różnic w wyjściowych parametrach QCA takich jak wyjściowa referencyjna średnica naczynia w odcinku proksymalnym i dystalnym i średnia średnica naczynia w całej grupie, jak również w każdym okresie (tablica 2). Średnie nadmierne rozciągnięcie wynosiło 120-130% i było powtarzalne wśród grup. Wszystkie badane balony miały średnicę 3,0 mm i długość 15 mm i pozostawały w krążeniu przez 3 minuty \pm 20 sekund.

Tablica 2 Wyjściowa charakterystyka QCA naczyń

| Punkt czasowy | Średnica referencyjna naczynia [mm] | Balon uszkadzający [mm] | Średnica balonu powleczonego paklitakselem [mm] | Nadmierne rozciągnięcie |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|
| | Mediana (IQR) | Mediana (IQR) | Mediana (IQR) | (%) |
| 1 godzina (n = 6) | 2,3 (2,23; 2,3) | 2,96 (2,90; 3,02) | 2,90 (2,87; 2,90) | 129 |
| 24 godziny (n = 6) | 2,4 (2,31; 2,56) | 2,93 (2,90; 3,54) | 2,83 (2,74; 3,08) | 122 |
| 48 godzin (n = 6) | 2,3 (2,26; 2,4) | 2,78 (2,71; 2,91) | 2,76 (2,68; 2,86) | 121 |
| 5 dni (n = 6) | 2,38 (2,28; 2,44) | 2,91 (2,90; 3,06) | 2,86 (2,62; 3,07) | 123 |

Analiza stężenia paklitakselu

Pobieranie i zatrzymanie przez tkankę paklitakselu

[0120] W okresie obserwacji nie zanotowano żadnych zgonów ani nie wykazano poważnych sercowych zdarzeń niepożądanych. Wszystkie zwierzęta pozostawały w dobrym stanie ogólnym aż do eutanazji. Po jednogodzinnej okresie obserwacji, balony cewników według wynalazku dostarczały paklitaksel w stężeniu odpowiednio 454,27 $\mu\text{g/g}$ i 515,9 $\mu\text{g/g}$. Po jednodniowym okresie obserwacji w grupie 1, mediana stężenia paklitakselu w naczyniu wynosiła 202,96 $\mu\text{g/g}$, natomiast drugi balon przeznaczony do takiego samego okresu obserwacji dostarczył 60,85 $\mu\text{g/g}$. Podobny trend obserwowano po 48 godzinach (odpowiednio 15,3 vs 2,11 $\mu\text{g/g}$). W końcowej obserwacji, stężenie paklitakselu było porównywalne w obu grupach (fig. 1). Jeden balon z grupy 1 nie dostarczył żadnego leku do ściany naczynia w 5 dniu okresie obserwacji.

Pozostałości paklitakselu na balonie

[0121] Analiza pozostałości paklitakselu na balonie wskazała, że prawie 50% wyjściowej ilości pozostało na powierzchni balonów z grupy 2 i 40% z grupy 1, jak wykazała analiza HPLC.

Wnioski

[0122] Wszystkie badane balony łatwo wprowadzono i osadzono w badanym miejscu. Nie wystąpiły problemy z dostarczaniem ani wycofywaniem. Średnice balonów przy nominalnym napełnianiu osiągnęły ich średnicę projektową. Nie wykazano zdarzeń niepożądanych, ani bezpośrednio po zabiegach ani w okresie obserwacji. Przy autopsji nie wykazano makroskopowych oznak zawału bądź zapalenia mięśnia sercowego w badanym miejscu. W naczyniach wyznaczonych do 5-dniowego okresu obserwacji wykazano adhezję wokół leczonych odcinków naczyń, która mogła być spowodowana uszkodzeniem lub toksycznością leku. Trzeba zauważyć, że z uwagi na bardzo krótki czas obserwacji i projekt badania, nie można było ustalić bezpieczeństwa badanych cewników balonowych. Wyjściowa charakterystyka badanych naczyń między grupami była podobna w odniesieniu do średnicy odniesienia i nadmiernego rozciągnięcia (130%). Z wyjątkiem jednego balonu, wszystkie napełniania prowadzono przez 60 s i cały balon pozostawał przez taki sam czas w krążeniu. Oba badane balony z paklitakselem dostarczały paklitaksel do ściany naczynia. We wszystkich naczyniach po 1 godzinie stwierdzono paklitaksel w ilości mieszczącej się w zakresie 360-1135 $\mu\text{g/g}$, co dowodziło możliwości dostarczenia leku do ściany. Wydaje się, że balon z grupy 1 dostarcza paklitaksel w większym stężeniu, niemniej jednak z uwagi na małą liczbę próbek, znaczenie tego stwierdzenia pozostaje niejednoznaczne i

hipotetyczne. Po 5 dniach w grupie 1 w okresie obserwacji wykazano znaczące zatrzymanie w tkankach; niemniej jednak wyniki były zmienne (0-105 mg), co jest typowe dla tego typu technologii. A zatem, to badanie dowodzące słuszności zasady wykazało, że urządzenia według wynalazku umożliwiają kumulowanie się stężeń terapeutycznej substancji czynnej w ścianie tętnicy przez co najmniej 5 dni po osadzeniu.

Przykład 10. Test biologiczny cewników balonowych ze stanu techniki

[0123] Do badania włączono osiem świń domowych polskich o masie ciała 35-42 kg, u których osadzono 24 balonów uwalniających paklitaksel. Otrzymano odpowiednią zgodę regionalnej Komisji Bioetycznej. Trzy tętnice wieńcowe (LAD, LCx, RCA) każdego zwierzęcia przypisano losowo do każdej grupy badania w stosunku 1:1:1.

[0124] Oceniano trzy badane cewniki z następującymi powłokami:

1. 3,0 μg paklitakselu/ mm^2 + 0,3 μg alfa-linolenu/ mm^2 + 0,3 μg kwasu bosweliowego/ mm^2
2. 3,0 μg paklitakselu/ mm^2 + 0,3 μg alfa-linolenu/ mm^2
3. 3,0 μg paklitakselu/ mm^2 i 3,0 μg szelaku/ mm^2 наносzono jako roztwór etanolowy (szelak w jego formie kwasowej; balon ze stanu techniki)

[0125] Wszystkie badane balony miały średnicę 3,0 mm i długość 20 mm.

Sposoby

[0126] Zwierzęta otrzymywały terapię przeciwplatekową składającą się z kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu trzy dni przed interwencją i podczas trwania badania. Pod znieczuleniem ogólnym uzyskano dostęp z tętnicy udowej poprzez koszulkę 6 F w celu wprowadzenia i wszczepienia stentu do dwóch różnych tętnic wieńcowych. Wszystkie balony wszczepiano pod kontrolą przeprowadzanej w czasie rzeczywistym analizy angiografii ilościowej przy ciśnieniu napełniania, które zapewniło stosunek balon/średnica tętnicy wynoszący 1,15:1,0.

[0127] Analizę przez ilościową angiografię wieńcową (QCA) przeprowadzono z zastosowaniem oprogramowania CMS-QCA (Medis) i angiogramy rejestrowano w formacie DICOM. Do oceny stentu wybrano dwie przeciwstronne projekcje. We wstępnie określonych punktach czasowych zwierzęta uśmiercono. Serca pobierano jak najszybciej po eutanazji, stosując środki zapobiegawcze w celu uniknięcia uszkodzenia badanych naczyń. Serca zbadano pod kątem nieprawidłowych wyników i oznaczono numerem identyfikacyjnym zwierzęcia, numerem

protokołu i datą pobrania. Serca przepłukano roztworem soli fizjologicznej aż do oczyszczenia z krwi a następnie perfundowano pod stałym ciśnieniem 80-100 mmHg 10% obojętną buforowaną formaliną (NBF). Próbki nieprawidłowych tkanek zebrano i utrwalano przez zanurzenie w 10% NBF. Wszystkie badane odcinki naczyń oznaczono numerem identyfikacyjnym zwierzęcia, numerem protokołu, typami tkanki i datą pobrania. Wszystkie tkanki umieszczono w pojemnikach, zamrożono w suchym lodzie w temperaturze -68 C i wysłano do miejsca, w którym przeprowadzono badanie HPLC. Serce od każdego zwierzęcia umieszczono w jego własnym oddzielnym pojemniku.

Analiza HPLC

[0128] Stężenie paklitakselu w osoczu, w LAD, LCx i RCA zmierzono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (AnaKat Institut für Biotechnologie GmbH, Berlin, Niemcy, analiza zaślepiona względem pochodzenia próbek). W skrócie, po rozmrożeniu tkanki zważono w temperaturze otoczenia i, zależnie od masy, do próbek dodano różne objętości etanolu (wystarczającą ilość etanolu do całkowitego pokrycia tkanki). Następnie, próbki przez 40 minut traktowano ultradźwiękami. Odwirowano około 200 ml próbki. Krzywą kalibracyjną skonstruowano w zakresie od 50 do 5000 ng/ml. Próbki do krzywej kalibracyjnej wytworzono przez rozcieńczenie roztworu podstawowego stężeniem 1000 mg/ml. Próbki wszystkich próbek (próbki z tkanki i dla krzywej kalibracyjnej) przeniesiono do fiolek automatu do pobierania próbek i dodano identyczną objętość 0,1% kwasu mrówkowego. Szybkość przepływu w układzie wysokosprawnej chromatografii cieczowej wynosiła 0,2 ml/minutę przez kolumnę ODS Hypersil (ThermoElectron Corporation, ThermoScientific, Waltham, Massachusetts, USA), wielkość cząstek 5 m, wielkość porów 120 Å. Izokratyczna faza ruchoma składała się z 70% metanolu zawierającego kwas mrówkowy (0,1%). Paklitaksel wykrywano metodą spektrometrii masowej w trybie wielokrotnej reakcji z monitorowaniem z przemianą paklitakselu z 854 do 105 amu. Stężenie paklitakselu w tkance wyrażono w µg/g.

Zabiegi przedoperacyjne

[0129] Po poście przez noc, zwierzęta wstępnie znieczulono mieszaniną w ilości opartej o masę ciała. Leki te obejmują: atropinę (1 mg/20 kg, podskórnice), ketaminę (1 ml/10 kg, domięśniowo) i ksylazynę (1 ml/10 kg, domięśniowo). Iniekcja została podana domięśniowo w szyję lub tylny kwadrant mięśniowy przez wykwalifikowanego zootechnika. Zwierzę przeniesiono do sali przygotowawczej, gdzie w żyłę usznej brzeżnej umieszczono kaniulę dożylną i dożylnie

podawano płyny (roztwór Ringera z dodatkiem mleczanu lub 0,9% roztwór soli fizjologicznej) podczas zabiegu. Do tych płynów do podawania dożylnego dodano leki znoszące arytmie serca (lidokaina 200 mg/litr, metoprolol 5 mg/litr). Gdy zwierzę osiągnęło odpowiednią głębokość znieczulenia (maska gazowa z 1-3% izofluranem), intubowano je odpowiedniej wielkości rurką intubacyjną, którą umocowano na miejscu i napełniono mankiet, by zapobiec wyciekowi. Zwierzę następnie przeniesiono do pracowni cewnikowania, umieszczono na stole i podłączono do jednostki do anestezji i sztucznego oddychania.

Zabiegi

[0130] Osadzono ogółem 24 balony, osiem z grupy 1 i 2 i 8 z grupy 3 (według wynalazku). Każdy z nich sprawdzono przed zastosowaniem. Nie zauważono żadnych oznak nieprawidłowości struktury. Balony łatwo wprowadzono do wybranego odcinka tętnicy przez dostęp z tętnicy udowej i z powodzeniem osadzono w pożądanym odcinku przy kontroli QCA w czasie rzeczywistym w celu zapewnienia stosunku balon/tętnica wynoszącego 1,1:1. Wszystkie badane balony napełniano przez 60 s. Z uwagi na nadmierne rozciągnięcie w 3 przypadku po napełnieniu balonu obserwowano rozwarstwienia, chociaż naczynie pozostawało otwarte i przepływ dystalny nie był upośledzony, więc wszczepianie stentu nie było konieczne.

Okres obserwacji

[0131] Zabiegi u zwierząt zaplanowano na po 1 godzinie, 1, 3 i 7 dniach (2 świnie na okres). W całym okresie obserwacji nie wykazano żadnych zgonów ani poważnych sercowych zdarzeń niepożądanych. Wszystkie zwierzęta pozostawały w dobrym stanie ogólnym i obserwowano stałe zwiększanie masy ciała.

Analiza statystyczna

[0132] Wyniki wyrażono jako średnią i odchylenie standardowe (SD). Normalny rozkład zmiennych zweryfikowano testem Kołmogorowa-Smirnowa. Jednolitość wariancji zweryfikowano zastosowaniem testu Levene'a. Analizę danych angiograficznych i analizy HPLC przeprowadzono stosując testy ANOVA. W przypadku rozkładu skośnego lub niejednorodności wariancji wykorzystano test nieparametryczny Kruskala-Wallisa i test U Manna-Whitney'a. Za istotną statystycznie uznano wartość $p < 0,05$.

Wyniki

[0133] Charakterystyka wyjściowa naczyń i osadzania balonów: nie było różnic w wyjściowych parametrach QCA takich jak wyjściowa referencyjna średnica naczynia, średnica odniesienia,

minimalna średnica światła naczynia, średnica balonu i stosunek stentu do tętnicy w całej grupie jak również w każdym okresie między badanymi grupami.

Analiza stężenia paklitakselu

[0134] W grupie 3 w 1 godzinie obserwacji występowało znacznie zwiększone śródścienne stężenie paklitakselu w naczyniu. W 1. dniu, chociaż nie było to istotne statystycznie, stężenie to pozostawało liczbowo znacznie zwiększone. W 3 i 7 dniu, w grupie 3, stężenie spadło do 1 µg/g i do poziomu nierozpoznawalnego w grupach 1 i 2 (tablica 3). Wyniki te potwierdzała wartość procentowa w analizie początkowej dawki obciążającej.

Tablica 3. Śródścienne stężenie paklitakselu w naczyniach

| µg/g | Grupa 3 N = 2 | Grupa 1 N = 2 | Grupa 2 N = 2 | ANOVA p |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------|
| 1 godzina | 43,8 ± 14,9 | 0,2 ± 0,2 | 1,3 ± 1,9 | 0,02 |
| 24 godziny | 107,6 ± 97 | 1,1 | 0 | 0,2 |
| 3 dni | 4,1 ± 6 | 1,8 ± 2,5 | 1,2 ± 0,3 | 0,73 |
| 7 dni | 4,7 ± 6,6 | 0 | 0 | 0,4 |

[0135] Wszystkie badane balony łatwo wprowadzono i osadzono w badanym miejscu. Nie wystąpiły problemy z dostarczaniem ani wycofywaniem. Średnice balonów przy nominalnym napełnianiu osiągnęły ich średnicę projektową. Nie wykazano zdarzeń niepożądanych, ani bezpośrednio po zabiegach ani w okresie obserwacji. Przy autopsji nie wykazano makroskopowych oznak zawału bądź zapalenia mięśnia sercowego w badanym miejscu. Wyjściowa charakterystyka badanych naczyń między grupami była podobna w odniesieniu do średnicy odniesienia i minimalnej średnicy światła naczynia. Co najważniejsze, stosunek stent do tętnicy 1,1:1 skutkował podobnym nadmiernym rozciągnięciem między badanymi grupami. Wszystkie napełniania prowadzono przez 60 s i cały balon pozostawał przez taki sam czas w krążeniu. Bazując na poprzednich badaniach to nadmierne rozciągnięcie i czas napełniania powinny zdecydowanie zapewnić właściwe i powtarzalne warunki do dostarczania paklitakselu (1,2).

Wnioski

[0136] Wszystkie badane balony łatwo wprowadzono i osadzono w badanych miejscach. Nie wystąpiły problemy z dostarczaniem ani wycofywaniem. Oba balony z paklitakselem według wynalazku (przykład 9) pokryte solą amoniową szelaka skuteczniej dostarczały paklitaksel do

ściany naczyń. Stężenie paklitakselu w tkance po osadzeniu balonu cewnika według wynalazku było w przybliżeniu 10 razy większe (około 500 µg/g) niż z zastosowaniem balonu cewnika pokrytego szelakiem w jego formie kwasowej (balon ze stanu techniki; po 1 godzinie około 50 µg/g), jak przedstawiono w tabelicy 3, co wskazuje na względnie niewielkie stężenie leku w tkance uzyskane z powłoki z szelakiem w jego formie kwasowej jak również balonów cewników pokrytych alfa-linolenem jako substancją nośnikową.

Przykład 11. Badanie bezpieczeństwa balonów powleczonych według wynalazku

[0137] Świńskie tętnice wieńcowe rozszerzano z zastosowaniem 3 typów balonów uwalniających lek powleczonych według wynalazku (3x4 świnie) u 12 świń, z okresem obserwacji (FUP) wynoszącym 1 godz., 3 godz., 24 godz. i 48 godz.. Balony napełniono z nadmiernym rozciągnięciem 1,3:1 przez 2x30 s. Po okresach FUP, tętnice eksplantowano, przechowywano w ciekłym azocie i wysłano do pomiarów paklitakselu/sirolimusu w tkance. Do oceny wysłano również dziesięć końcówek cewników każdego balonu i 12-15 próbek osocza (z pobierania krwi natychmiast po zastosowaniu balonu, 5, 10 minut i 60 minut po zastosowaniu balonu).

[0138] Oceniano badane cewniki z następującymi powłokami:

Grupa 1. 3,0 µg paklitakselu/mm² + 3,0 µg Aqualacca 25/mm² + 2,0 µg PEG/mm², jako powłoka zewnętrzna („Master”)

Grupa 2. 3,0 µg paklitakselu/mm² + 2,0 µg Aqualacca 25/mm² („Ren”)

Grupa 3. 5,0 µg sirolimusu/mm² + 3,0 µg Aqualacca 25/mm² + 0,5 µg kwasu tłuszczowego omega/mm² + 2,0 µg PEG/mm², jako powłoka zewnętrzna.

[0139] Wszystkie balony cewników powlekano przez mikropipetowanie.

[0140] Wszystkie badane balony miały średnicę 3,0 mm i długość 20mm.

[0141] Badanie przeprowadzono zgodnie z Zasadami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej Amerykańskiej Agencja ds. Żywności i Leków, 21 Kodeks Przepisów Federalnych, Część 58, Zarządzanie Specjalne.

[0142] Jednostka Zapewnienia Jakości przeprowadziła audyt protokołu i sposób prowadzenia badania zgodnie ze Standardowymi Procedurami Operacyjnymi (SOP) jednostki badawczej.

SPOSOBY

[0143]

Tablica 4. Projekt badania

| Identyfikator | Data wszczepienia | Data eksplantacji | FUP |
|------------------|-------------------|-------------------|------------|
| GRUPA 2-1 godz. | 14 maja 2013 | 14 maja 2013 | 1 godzina |
| GRUPA 2-3 godz. | 14 maja 2013 | 14 maja 2014 | 3 godziny |
| GRUPA 2-24 godz. | 13 maja 2013 | 14 maja 2015 | 24 godziny |
| GRUPA 2-48 godz. | 13 maja 2013 | 15 maja 2013 | 48 godzin |
| GRUPA 1-1 godz. | 15 maja 2013 | 15 maja 2013 | 1 godzina |
| GRUPA 1-3 godz. | 14 maja 2013 | 14 maja 2013 | 3 godziny |
| GRUPA 1-24 godz. | 13 maja 2013 | 14 maja 2013 | 24 godziny |
| GRUPA 1-48 godz. | 13 maja 2013 | 15 maja 2013 | 48 godzin |
| GRUPA 3-1 godz. | 15 maja 2013 | 15 maja 2013 | 1 godzina |
| GRUPA 3-3 godz. | 14 maja 2013 | 14 maja 2013 | 3 godziny |
| GRUPA 3-24 godz. | 13 maja 2013 | 14 maja 2013 | 24 godziny |
| GRUPA 3-48 godz. | 13 maja 2013 | 15 maja 2013 | 48 godzin |

Punkt końcowy

[0144] Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego: ocena bezpieczeństwa, w sensie zdarzeń niepożądanych i pomiarów stężenia paklitakselu w tkance tętnic i osoczu oraz pozostałości paklitakselu na powierzchni balonu. Oceniano każde zdarzenie niepożądane, takie jak śmiertelność lub „zdarzenie kliniczne”.

Zwierzęta

[0145]

| | |
|------------------------------------|-------------------|
| Gatunek: | Sus scrofa |
| Rasa: | świnie Yorkshire |
| Źródło: | Animal Industries |
| Wiek w momencie otrzymania: | młode dorosłe |
| Masa ciała w momencie interwencji: | 30-40 kg |
| Liczba zwierząt (w tym zapasowe): | 12 |

WYNIKI

[0146]

Tabela 5. Schemat wszczepiania

| Identyfikator | Położenie 1 | Ciśnienie rozszerzania (atm) | Położenie 2 | Ciśnienie rozszerzania (atm) | Położenie 3 | Ciśnienie rozszerzania (atm) | Położenie 4 | Ciśnienie rozszerzania (atm) | Położenie 5 | Ciśnienie rozszerzania (atm) | Położenie 6 | Ciśnienie rozszerzania (atm) |
|---------------|-------------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|------------------------------|
| GRUPA 3-1 | LCxdyst. | 14 | LADśrod. | 16 | LADDystP | 14 | LADDystD | 12 | LCxśrod. | 16 | OMA | 14 |
| GRUPA 3-3 | LCxśrod. | 16 | LCxdyst. | 14 | OMA | 14 | LADśrod. | 14 | Diag. | 10 | | |
| GRUPA 3-24 | LADśrod. | 16 | Diag | 8 | LCxśrod. | 16 | LCxproks. | 16 | OMA | 12 | | |
| GRUPA 3-48 | LADśrod. | 14 | LADDyst. | 12 | Diag. | 12 | LADśrod. | 14 | OMA | 12 | | |
| GRUPA 1-1 | LCxśrod. | 16 | OMA | 14 | UMA | 14 | LADśrod. | 16 | LADDyst. Pr | 16 | LADDyst. D | 12 |
| GRUPA 1-3 | LCxśrod. | 16 | UMA | 14 | OMA | 16 | LCxdyst. | 12 | LADśrod. | 16 | LADDyst. | 14 |
| GRUPA 1-24 | LADśrod. | 14 | LADDyst. | 10 | LCxśrod. | 16 | LCxdyst. | 12 | OMA | 10 | | |
| GRUPA 1-48 | LCxśrod. | 14 | OMA | 12 | LADśrod. | 12 | LADDyst. | 10 | Diag | 10 | | |
| GRUPA 2-1 | LCxśrod. | 16 | OMA | 12 | LCxdyst. | 12 | UMA | 10 | LADśrod. | 14 | Diag | 10 |
| GRUPA 2-3 | LCxśrod. | 16 | OMA1 | 12 | OMA2 | 14 | LADśrod. | 14 | Diag. | 12 | | |
| GRUPA 2-24 | LCxśrod. | 16 | LCxdyst. | 16 | OMA | 12 | LADDyst. | 12 | LADśrod. | 12 | | |
| GRUPA 2-48 | OMA | 14 | LCxdyst. | 12 | LCxśrod. | 14 | LADśrod. | 16 | LADDyst. | 12 | | |

Nie wystąpiły powikłania zabiegowe.

[0147] Ogólnie, wszystkie zwierzęta otrzymały doustnie dawkę kłopidogrelu (300 mg) i aspiryny (250 mg) 1 dzień przed planowaną przezskórną interwencją wieńcową (PCI). Podczas FUP świnie otrzymywały doustnie codzienną dawkę 75 mg kłopidogrelu i 100 mg aspiryny. Przed PCI, zwierzęta otrzymały 10 000 j.m. niefrakcjonowanej heparyny uzupełnianymi dodatkowymi 2000 j.m. heparyny w każdej godzinie podczas zabiegu wszczepiania, jeśli to konieczne.

Balon z GRUPY 1

[0148]

Tablica 6. Stężenie paklitakselu w tkance tętnicy uzyskane z balonu z GRUPY 1

| FUP GRUPA 1 | Paklitaksel w tkance [µg/g] |
|---------------------------|------------------------------------|
| | |
| 1 godzina (n=5) | |
| Średnia ± SD | 28,79 ± 13,26 |
| | |
| 3 godziny (n = 5) | |
| Średnia ± SD | 6,42 ± 3,55 |
| | |
| 24 godziny (n = 5) | |
| Średnia ± SD | 4,59 ± 4,41 |
| | |
| 48 godzin (n = 5) | |
| Średnia ± SD | 1,25 ± 1,64 |

[0149] Uwaga: niniejsze badanie ujawniło poziom paklitakselu w tkance wynoszący średnio 28,79 µg/g 1 godzinę po rozszerzeniu, który jest niższy niż pożądany poziom leku w tkance (zgodnie z literaturą). Eliminacja paklitakselu z tkanki była względnie szybka z gwałtownym zmniejszeniem poziomu leku w tkance po 3 godzinach.

Tablica 7: Poziom paklitakselu w osoczu uzyskany z balonu z GRUPY 1

| | Poziom paklitakselu w osoczu (ng/ml) |
|-------------------------|---|
| po PCI (n=2) | 5,24 ±1,00 |
| 10 minut po PCI (n = 3) | 24,68 ±24,84 |
| 30 minut po PCI (n=3) | 6,33 ±1,11 |
| 60 minut po PCI (n=3) | 4,80 ±1,91 |

[0150] Uwaga: zmierzone stężenie paklitakselu w osoczu było zdecydowanie poniżej poziomu toksycznego i znacznie poniżej stosowanego do celów terapeutycznych. Szybkość eliminacji odpowiadała prawidłowemu okresowi półtrwania paklitakselu w osoczu wynoszącemu u ludzi w przybliżeniu 60 minut.

Tablica 8. Poziom pozostałości paklitakselu na powierzchni balonu z GRUPY 1

| Pozostała ilość paklitakselu na powierzchni cewnika balonu z GRUPY 1 | Ilość paklitakselu [µg] |
|---|--------------------------------|
| Średnia ± SD | 1,83 ± 0,71 |

[0151] Uwaga: licząc 3 µg paklitakselu na powierzchnię balonu (średnica 3 mm i długość 20 mm), całkowita ilość paklitakselu na powierzchni balonu powinna wynosić 565,2 µg. Pozostała ilość paklitakselu na powierzchni balonu wynosiła średnio 1,83 µg (0,3%). Biorąc pod uwagę ilość pozostałego paklitakselu na powierzchni balonu, drugi zabieg rozszerzania z użyciem takiego samego balonu (poza 2x30 s) nie dostarczyłby dalej wystarczającej ilości paklitakselu do ściany naczynia.

[0152] Biorąc pod uwagę ilość tkanki, osocza i pozostałość paklitakselu na powierzchni balonu, wydaje się, że względnie duża ilość paklitakselu rozpuszcza się z powierzchni balonu podczas umieszczania cewnika balonowego; począwszy od wprowadzenia cewnika do krążenia poprzez

tętnicę udową aż do napełniania balonu w tętnicy wieńcowej. Jako że nie wystąpiły powikłania zabiegowe, czas trwania tego zabiegu wynosił w przybliżeniu od 30 do 60 s.

Balon z GRUPY 2

[0153]

Tablica 9. Stężenie paklitakselu w tkance tętnicy uzyskane z balonu z GRUPY 2

| FUP GRUPY 2 | Paklitaksel w tkance [µg/g] |
|---------------------------|------------------------------------|
| 1 godzina (n=5) | |
| Średnia ± SD | 11,46 ± 14,45 |
| 3 godziny (n=5) | |
| Średnia ± SD | 12,19 ± 10,87 |
| 24 godziny (n = 5) | |
| Średnia ± SD | 9,96 ± 16,73 |
| 48 godzin (n = 5) | |
| Średnia ± SD | 0,50 ± 0,94 |

[0154] Uwaga: badanie to ujawniło poziom paklitakselu w tkance wynoszący średnio 11,46 µg/g 1 godzinę po rozszerzeniu, który jest niższy niż pożądany poziom leku w tkance (według literatury). Eliminacja paklitakselu z tkanki była względnie powolna w 3 godzinie.

Tablica 10. Poziom paklitakselu uzyskany w osoczu z balonu z GRUPY 2

| | Poziom paklitakselu w osoczu (ng/ml) |
|--------------------------------|---|
| Po PCI (n = 4) | 57,87 ± 11,11 |
| 10 minut po PCI (n = 4) | 10,15 ± 9,24 |
| 10 minut po PCI (n = 4) | 8,11 ± 5,17 |
| 60 minut po PCI (n = 3) | 3,98 ± 1,64 |

[0155] Uwaga: zmierzone stężenie paklitakselu w osoczu było zdecydowanie poniżej toksycznego poziomu i znacznie poniżej stosowanego do celów terapeutycznych. Szybkość eliminacji odpowiadała prawidłowemu okresowi półtrwania paklitakselu w osoczu u ludzi wynoszącemu w przybliżeniu 60 minut.

Tablica 11. Poziom pozostałości paklitakselu na powierzchni balonu z GRUPY 2

| Pozostała ilość paklitakselu na powierzchni cewnika balonu z GRUPY 2 | Ilość paklitakselu [μg] |
|--|--------------------------------------|
| Średnia \pm SD | 11,65 \pm 24,96 |

[0156] Uwaga: licząc 3 μg paklitakselu na powierzchnię balonu (średnica 3 mm i długość 20 mm), całkowita ilość paklitakselu na powierzchni balonu powinna wynosić 565,2 μg . Pozostała ilość paklitakselu na powierzchni balonu wynosiła średnio 11,65 μg (2,1%). Biorąc pod uwagę ilość pozostałego paklitakselu na powierzchni balonu, drugi zabieg rozszerzania z użyciem takiego samego balonu (poza 2x30 s) nie dostarczyłby dalej wystarczającej ilości paklitakselu do ściany naczynia.

[0157] Biorąc pod uwagę ilość tkanki, osocza i pozostałość paklitakselu na powierzchni balonu, wydaje się, że względnie duża ilość paklitakselu rozpuszcza się z powierzchni balonu podczas umieszczania cewnika balonowego; począwszy od wprowadzenia cewnika do krążenia poprzez tętnicę udową aż do napełniania balonu w tętnicy wieńcowej. Jako że nie wystąpiły powikłania zabiegowe, czas trwania tego zabiegu wynosił w przybliżeniu od 30 do 60 s.

Pomiary dla GRUPY 3

[0158]

Tablica 12. Stężenie sirolimusu w tkance tętnicy z balonu z GRUPY 3

| FUP GRUPY 3 | Sirolimus w tkance [$\mu\text{g/g}$] |
|------------------------------------|--|
| 1 godzina (n=5) | |
| Średnia \pm SE | 954,2 \pm 624,3 |
| 3 godziny (n = 5) | |
| Średnia \pm SE | 1072,3 \pm 515,8 |
| 24 godziny (n = 5) | |
| Średnia \pm SE | 162,0 \pm 138,7 |
| 48 godzin (n = 5) | |
| Średnia \pm SE | 12,3 \pm 9,1 |

[0159] Uwaga: badanie to ujawniło poziom sirolimusu w tkance wynoszący średnio 954,2 $\mu\text{g/g}$ 1 godzinę po rozszerzeniu, który wydaje się pożądanym poziomem leku w tkance (według literatury). Eliminacja sirolimusu z tkanki była powolna, z jeszcze względnie dużym poziomem leku po 24 godzinach i po 48 godzinach.

Tablica 13. Poziom sirolimusu w osoczu z balonu z GRUPY 3

| | Poziom sirolimusu w osoczu (ng/ml) |
|-------------------------|---|
| Po PCI (n=3) | 1,75 \pm 3,51 |
| 10 minut po PCI (n = 3) | 0 \pm 0 |
| 10 minut po PCI (n = 3) | 0 \pm 0 |
| 60 minut po PCI (n = 3) | 0 \pm 0 |

[0160] Uwaga: tylko jedna próbka osocza zawierała mierzalny poziom sirolimusu, natomiast wszystkie inne próbki osocza nie zawierały leku. Zmierzone stężenie sirolimusu w osoczu było znacznie poniżej poziomu toksycznego i znacznie poniżej stosowanego do celów terapeutycznych.

Tablica 14. Poziom pozostałości sirolimusu na powierzchni balonu z GRUPY 3

| Pozostała ilość sirolimusu na powierzchni cewnika balonu z GRUPY 3 | Ilość sirolimusu [μg] |
|--|------------------------------------|
| Średnia \pm SD | 37,3 \pm 28,1 |

[0161] Uwaga: licząc 3 μg sirolimusu na powierzchnię balonu (średnica 3 mm i długość 20 mm), całkowita ilość sirolimusu na powierzchni balonu powinna wynosić 565,2 μg . Pozostała ilość sirolimusu na powierzchni balonu powinna wynosić 37,3 μg (6,6%). Biorąc pod uwagę ilość pozostałego sirolimusu na powierzchni balonu, drugi zabieg rozszerzania z użyciem takiego samego balonu (poza 2x30 s) nie dostarczyłby dalej wystarczającej ilości sirolimusu do ściany naczynia.

[0162] Biorąc pod uwagę ilość tkanki, osocza i pozostałość sirolimusu na powierzchni balonu, wydaje się, że lek, sirolimus dostarczany z powleczonego lekiem balonu do tkanki tętnicy wystarcza i mieści się w zakresie terapeutycznym.

Zastrzeżenia patentowe

1. Cewnik balonowy zawierający powłokę z substancją czynną i rozpuszczalną w wodzie sól szelaku.
2. Cewnik balonowy według zastrz. 1, znamienny tym, że rozpuszczalna w wodzie sól szelaku to sól amoniowa szelaku.
3. Cewnik balonowy według zastrz. 1 albo 2, znamienny tym, że powłoka zawiera gradient stężeń substancji czynnej.
4. Cewnik balonowy według któregośkolwiek z zastrz. 1-3, znamienny tym, że gradient stężeń substancji czynnej jest w warstwie rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku jako substancji matrycy.
5. Cewnik balonowy według któregośkolwiek z zastrz. 1-4, znamienny tym, że substancja czynna to środek przeciw restenozie, przeciwproliferacyjny, immunosupresyjny, antyangiogeny, przeciwzapalny i/lub przeciwzakrzepowy.
6. Cewnik balonowy według któregośkolwiek z zastrz. 1-5, znamienny tym, że substancja czynna wybrana jest z grupy składającej się z:
abcyksymabu, acemetacyny, acetylowismionu B, aklarubicyny, ademetioniny, adriamycyny, escyny, afromozonu, akageryny, aldesleukiny, amidoronu, aminoglutetymidu, amsakryny, anakinry, anastrozolu, anemoniny, anopteryny, antymykotyków, antytrombocytów, apocymaryny, argatrobanu, aristolaktamu AII, kwasu arystocholowego, askomycyny, asparaginazy, aspiryny, atorwastatyny, auranofiny, azatiopryny, azitromycyny, bakatyny, bafilomycyny, bazyliksymabu, bendamustyny, benzokainy, berberyny, betuliny, kwasu betulinowego, bilobolu, bispartenolidyny, bleomycyny, kombrestatyny, kwasów bosweliiowych, bruceanolu A, B i C, bryofyliny A, busulfanu, antytrombiny, biwalirudyny, kadheryn, kamptotecyny, kapecytabiny, kwasu o-karbamoilofenoksyoctowego, karboplatyny, karmustyny, celekoksybu, cefarantyny, ceriwastatyny, inhibitorów CETP, chlorambucylu, fosforanu chlorochiny, cykutoksyny,

cyprofloksacyny, cisplatyny, kladrybiny, klarytromycyny, kolchicyny, konkanamycyny, Coumadin (warfaryny), peptydu natiuretycznego typu C, kudraizoflawonu A, kurkuminy, cyklofosfamidu, cyklosporyny A, cytarabiny, dakarbazyny, daklizumabu, daktynomycyny, dapsonu, daunorubicyny, diklofenaka, 1,11-dimetoksykantyn-6-onu, docetakselu, doksorubicyny, daunamycyny, epirubicyny, erytromycyny, estramustyny, etopozydu, ewerolimusu, filgrastymu, fluroblastyny, fluwastatyny, fludarabiny, 5'-diwodorofosforanu fludarabiny, fluorouracylu, folimycyny, fosfestrolu, gemcytabiny, galakinozydu, ginkgol, kwasu ginkgolowego, glikozydu 1a, 4-hydroksyloksycyklofosfamidu, idarubicyny, ifosfamidu, josamycyny, lapacholu, lomustyny, lowostatyny, melfalanu, midekamycyny, mitoksantronu, nimustyny, pitawastatyny, prawastatyny, prokarbazyny, mitomycyny, metotreksatu, merkaptopuryny, tioguaniny, oksaliplatyny, irinotekanu, topotekanu, hydroksykarbamidu, miltefozyny, pentostatyny, pegaspargazy, eksemestanu, letrozolu, formestanu, mykofenolanu mofetylu, β -lapachonu, podofilotoksyny, 2-etylohydrazynu kwasu podofilowego, rhuGM-CSF, peginterferonu α -2b, r-HuG-CSF, makrogolu, antagonisty cytokin, inhibitorów cytokinin, inhibitora COX-2, angiopeptyny, przeciwciał monoklonalnych hamujących proliferację komórek mięśniowych, antagonistów bFGF, probukolu, prostaglandyn, 1-hydroksy-11-metoksykantyn-6-onu, skopoletyny, donorów NO, tetraazotanu pentaerytrytylu i sydnoimin, tamoksyfenu, staurosporyny, β -estradiolu, α -estradiolu, estriolu, estronu, etynyloestradiolu, medroksyprogesteronu, cypionianów estradiolu, benzoesanów estradiolu, tranilastu, kamebakauryny i innych terpenoidów wykorzystywanych w leczeniu raka, werapamilu, inhibitorów kinazy tyrozynowej, paklitakselu, 6- α -hydroksypaklitakselu, leków z grupy Taxotere, paklitakselu związanego z albuminą, nab-paklitakselu, mofebutazonu, lonazolaku, lidokainy, ketoprofenu, kwasu mefenamowego, piroksykamu, meloksykamu, penicyloaminy, hydroksychlorochiny, aurotiojabłczanu sodu, oksaceprolu, β -sitosterolu, myrtekainy, polidokanolu, noniwamidu, lewomentolu, eliptycyny, kolcemidu, cytochalazyny A-E, indanocyny, nokodazolu, bacytracyny, antagonistów receptora witronektyny, azelastyny, stymulatora cyklazy guanidylowej, inhibitora tkankowego metaloproteazy 1 i 2, wolnych kwasów nukleinowych, kwasów nukleinowych wprowadzonych do przenośników wirusowych, fragmentów DNA i RNA, inhibitora aktywatory plazminogenu 1, inhibitora aktywatora plazminogenu 2, antysensownych oligonukleotydów, inhibitorów VEGF, IGF-1,

substancji czynnych z grupy antybiotyków, cefadroksylu, cefazoliny, cefakloru, cefoksytyny, tobramycyny, gentamycyny, penicylin, dikloksacyliny, oksacyliny, sulfonoamidów, metronidazolu, enoksaparyny, heparyny, hirudyny, PPACK, protaminy, prourokinazy, streptokinazy, warfaryny, urokinazy, środków rozszerzających naczynia, dipiramidolu, trapidyłu, nitroprusydków, antagonistów PDGF, triazolopirymidyny, seraminy, inhibitorów ACE, kaptoprylu, cilazaprylu, lizynoprylu, enalaprylu, losartanu, inhibitorów tioproteazy, prostacykliny, wapiprostu, interferonu α , β i γ , antagonistów histaminy, blokerów serotoniny, inhibitorów apoptozy, regulatorów apoptozy, halofuginonu, nifedypiny, tokoferolu, tranilastu, molsydominy, polifenoli herbaty, galusanu epikatechiny, galusanu epigallokatechiny, leflunomidu, etanerceptu, sulfasalazyny, tetracykliny, triamcynolonu, mutamycyny, prokainimidu, kwasu retynowego, chinidyny, dizopirymidu, flekainidu, propafenonu, sotalolu, naturalnych i syntetycznie otrzymanych steroidów, bryofyliny A, inotodiolu, makwirozydu A, galakinozydu, mansoniny, streblozydu, hydrokortyzonu, betametazonu, deksametazonu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, fenoprofenu, ibuprofenu, indometacyny, naproksenu, fenylobutazonu, środków przeciwwirusowych, acyklowiru, gancyklowiru, zydowudyny, klotrimazolu, flucytozyny, gryzeofulwiny, ketokonazolu, mikonazolu, nystatyny, terbinafinu, środków przeciwpierwotniaczych, chlorochiny, meflochinu, chininy, naturalnych terpenoidów, hipposeskuliny, 21-angelanu barringtogenolu C, 14-dehydroagrostistachiny, agroskeryny, agrostistachiny, 17-hydroksyagrostistachiny, owatodiolidów, kwasu 4,7-oksycykloanizomelowego, baccharynoidów B1, B2, B3 i B7, tubeimozydu, bruceantynozydu C, yadanziozydów N i P, izodeoksyefantopiny, tomenfantopiny A i B, koronaryny A, B C i D, kwasu ursolowego, kwasu hyptatowego A, izoiridogermanalu, maitenfoliolu, effuzantyny A, ekscyzaniny A i B, longikauryny B, skulponeatyny C, kamebauniny, leukameniny A i B, 13,18-dehydro-6-alfasencioiloksychaparryny, taksamairyny A i B, regenilolu, triptolidu, cymaryny, hydroksyanopteryny, protoanemoniny, chlorku cheliburyny, sinokokuliny A i B, dihydronitydyny, chlorku nitydyny, 12- β -hydroksypregnadieno-3,20-dionu, helenaliny, indicyny, N-tlenku indicyny, lasiokarpiny, inotodiolu, podofilotoksyny, justycydyny A i B, larreatyny, malloteryny, mallotochromanolu, izobutyrylomallotochromanolu, marchantyny A, majtansyny, lykorydycyny, margetyny, pankratystatyny, liriodeniny,

oksoushinsuniny, periplokozydu A, deoksypsorosperminy, psychorubiny, rycyny A, sangwinaryny, kwasu „manwu wheat acid”, metylosorbifoliny, chromonów z roślin z rodzaju *Spathelia*, stizofiliny, dihydrouzambarenzyny, hydroksyusambaryny, strychnopentaminy, strychnofiliny, usambaryny, usambarenzyny, liriodeniny, dafnoretyny, laricirezynolu, metoksyaricirezynolu, syringarezynolu, sirolimusu, biolimusu A9, pimekrolimusu, ewerolimusu, zotarolimusu, takrolimusu, sirolimusu związanego z albuminą, nab-sirolimusu, fasudilu, epotilonów, somatostatyny, roksytromycyny, troleandomycyny, simwastatyny, rosuwastatyny, winblastyny, winkrystyny, windezyny, tenipozydu, winorelbiny, trofosfamidu, treosulfanu, temozolomidu, tiotepy, tretynoiny, spiramycyny, umbeliferonu, desacetylowismionu A, wismionu A i B, zeoryny.

7. Cewnik balonowy według zastrz. 6, znamienny tym, że substancję czynną wybiera się z grupy obejmującej:

paklitaksel, taksany, docetaksel, paklitaksel związany z albuminą, taki jak nab-paklitaksel, sirolimus, biolimus A9, pimekrolimus, ewerolimus, zotarolimus, takrolimus, sirolimus związany z albuminą, taki jak nab-sirolimus, fasudil i epotilony.

8. Cewnik balonowy według zastrz. 7, znamienny tym, że substancja czynna to paklitaksel lub sirolimus.

9. Cewnik balonowy według któregośkolwiek z zastrz. 1-4, znamienny tym, że powłoka zawiera ponadto rozpuszczalny w wodzie polimer i/lub plastyfikator.

10. Cewnik balonowy według zastrz. 9, znamienny tym, że rozpuszczalny w wodzie polimer wybiera się z grupy obejmującej celulozę, hydroksypropylometylocelulozę, hydroksypropylocelulozę, karboksymetylocelulozę, poliwinylpirolidon, skrobię, hydroksyetylowaną skrobię, kwas poliakrylowy, polietylenoiminę, dekstran, agar, karageninę, alginian, kopolimery i/lub mieszaniny tych substancji.

11. Sposób powlekania cewnika balonowego według zastrz. 1 obejmujący następujące etapy:

IA) dostarczenie niepowleczonego cewnika balonowego;

i

IIA) dostarczenie roztworu wodnego substancji czynnej i rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku;

lub

IIB) dostarczenie roztworu substancji czynnej i dostarczenie roztworu wodnego rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku;

i

IIIA) powleczenie powierzchni balonu cewnika balonowego roztworem wodnym substancji czynnej i rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku;

lub

IIIB) powleczenie powierzchni balonu cewnika balonowego roztworem substancji czynnej a później roztworem wodnym rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku lub powleczenie powierzchni balonu cewnika balonowego roztworem wodnym rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku, a później roztworem substancji czynnej;

IV) suszenie powleczonego balonu,

w którym roztwór wodny rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku lub roztwór wodny substancji czynnej i rozpuszczalnej w wodzie soli szelaku wytwarza się stosując sól alkaliczną lub sól amoniową szelaku.

12. Sposób według zastrz. 11, znamieny tym, że roztwór soli amoniowej szelaku to roztwór amoniaku, węglanu amonu lub dwuwęglanu amonu i szelaku.

13. Sposób według zastrz. 11 albo 12, znamieny tym, że substancją czynną jest paklitaksel lub sirolimus.

14. Sposób według któregośkolwiek z zastrz. 11-13, znamieny tym, że roztwór zawierający substancję czynną nanosi się za pomocą powlekania natryskowego, malowania pędzlem, naporowywania próżniowego lub pipetowania.

15. Powleczony cewnik balonowy, który otrzymać można sposobem z któregokolwiek z zastrzeżeń 11-14.

Fig. 1

