

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 956 788**

51 Int. Cl.:

**A61M 25/10** (2013.01)

**A61L 29/08** (2006.01)

**A61L 29/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2018 PCT/IN2018/050415**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2019 WO19211861**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2018 E 18917355 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2023 EP 3787731**

54 Título: **Proceso de plisado y plegado para un globo recubierto con fármaco**

30 Prioridad:

**02.05.2018 IN 201821016579**

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

**28.12.2023**

73 Titular/es:

**MERIL LIFE SCIENCES PVT LTD (100.0%)  
Survey No. 135/139 Bilakhia House Muktanand  
Marg Chala Vapi  
Gujarat, Vapi 396191, IN**

72 Inventor/es:

**KOTHWALA, DEVESHKUMAR MAHENDRALAL;  
VYAS, RAJNIKANT GANDALAL y  
MINOCHA, DR. PRAMOD KUMAR**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 956 788 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Proceso de plisado y plegado para un globo recubierto con fármaco

**5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un proceso, más específicamente, la presente invención se refiere a un proceso de plisado y plegado para un globo recubierto con fármaco.

**10 ANTECEDENTES**

La arteriopatía periférica (APP) es una enfermedad en la que se acumula placa en las arterias que llevan sangre a la cabeza, los órganos y las extremidades. Por lo general, la arteriopatía periférica afecta a las arterias de las piernas, pero también puede afectar a las arterias que llevan sangre del corazón a la cabeza, los riñones, los brazos y el estómago. Para el tratamiento de la arteriopatía periférica se puede utilizar un globo recubierto con fármaco. Un globo recubierto con fármaco (GRF) es un globo semidistensible para angioplastia convencional recubierto con un fármaco antiproliferativo que se libera en la pared vascular durante la insuflación del globo.

El proceso de envoltura/plisado/plegado se lleva a cabo para proteger el recubrimiento aplicado sobre la superficie del globo recubierto con fármaco. El proceso de envoltura/plisado/plegado se lleva a cabo para reducir el perfil del globo recubierto con fármaco a fin de facilitar la colocación del catéter con globo.

Los procesos actualmente disponibles para envolver, plisar y plegar provocan la pérdida de fármaco antiproliferativo. Estos procesos también producen grietas en el recubrimiento del globo recubierto con fármaco.

Por lo tanto, es necesario diseñar un proceso que aborde los inconvenientes mencionados anteriormente. A lo largo de la descripción, la presión se define en libras por pulgada cuadrada (psi). 1 psi = 0,07 atm = 6,89 kPa.

**30 RESUMEN**

La presente invención, tal como se define en las reivindicaciones, da a conocer un proceso de plisado y plegado de un globo recubierto con fármaco. Primero se insufla un globo y la superficie externa se recubre con una o más capas de agentes terapéuticos y/o excipientes para formar un globo recubierto con fármaco.

El globo recubierto con fármaco se somete a plisado a una temperatura de 25-60 °C y una presión de 25-35 psi.

A continuación, el globo recubierto se somete a plegado en una dirección predefinida a una presión de 80-100 psi y un tiempo de residencia de 70-110 segundos.

Una vez completados los procesos de plisado y plegado, se coloca una funda protectora sobre la superficie externa del globo recubierto con fármaco para mantener los pliegues del globo plegado.

Después de la colocación, tiene lugar el proceso de termofijación a una temperatura de 30-60 °C, lo que hace que el globo tenga un perfil reducido que va del 60% al 70% del diámetro inicial del globo.

**45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

El resumen anterior, así como la siguiente descripción detallada de las realizaciones ilustrativas, se entiende mejor cuando se lee junto con los dibujos anexos. A los efectos de ilustrar la presente descripción, en los diagramas se muestran ejemplos de su interpretación. Sin embargo, la descripción no se limita a métodos e instrumentos específicos dados a conocer en la presente memoria. Además, los expertos en la materia entenderán que los dibujos no están a escala.

En la Figura 1 se representa un catéter con globo recubierto con fármaco de acuerdo con una realización de la presente invención.

En la Figura 2 (a) se ilustra un diagrama de flujo del proceso de plisado del globo recubierto con fármaco de acuerdo con una realización de la presente invención.

En la Figura 2 (b) se ilustra un diagrama de flujo del proceso de plegado del globo recubierto con fármaco de acuerdo con una realización de la presente invención.

En la Figura 3 se representa la vista lateral y la vista frontal de un globo recubierto con fármaco plisado y plegado.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS DIBUJOS**

- Antes de describir la invención en detalle, se aportarán las definiciones de ciertas palabras o frases utilizadas a lo largo de este documento de patente: los términos «incluir» y «comprender», así como sus derivados, significan inclusión sin limitación; el término «o» es inclusivo, y significa y/o; las expresiones «acoplado a» y «asociado a», así como sus derivados, pueden significar incluir, estar incluido en, interconectar con, contener, estar contenido en, conectarse a, acoplarse a, ser transmisible, cooperar con, intercalar, yuxtaponer, estar cercano a, estar vinculado a, tener una propiedad de, o expresiones similares; a lo largo de este documento de patente se aportan definiciones de ciertas palabras y expresiones, y los expertos en la materia comprenderán que tales definiciones se aplican en muchos, si no la mayoría de los casos, a usos previos y futuros de tales palabras y expresiones definidas.
- Las funciones o interpretaciones bien conocidas no se describen en detalle para no dificultar la comprensión de la presente descripción con detalles innecesarios. Por lo tanto, los detalles estructurales y funcionales específicos dados a conocer en la presente memoria no deben interpretarse como limitativos, sino simplemente como una base para las reivindicaciones y una base representativa para mostrar a un experto en la materia cómo emplear de diversas maneras la presente descripción en prácticamente cualquier estructura adecuadamente detallada.
- Según la presente descripción, se da a conocer el proceso de plisado y plegado de un globo recubierto con fármaco. El plisado y el plegado se realizan después de recubrir el globo con una o más capas de agente terapéutico y/o excipientes. El plisado y el plegado se realizan después del proceso de recubrimiento para garantizar que el agente terapéutico permanezca intacto en los pliegues y plegamientos formados en el globo recubierto con fármaco. La integridad del recubrimiento se mantiene una vez finalizado el proceso de plisado y plegado del globo recubierto con fármaco. El plisado y el plegado protegen la capa o las capas de recubrimiento del globo recubierto con fármaco. El proceso de plisado y plegado garantiza un mínimo de agrietamiento en la superficie del recubrimiento del globo recubierto con fármaco.
- En una realización, el plisado y el plegado se realizan en una sala de plisado y plegado. La temperatura y la humedad de la sala de plisado y plegado influyen en el proceso de plisado y plegado. La temperatura de la sala de plisado y plegado es de 19-25 °C. La humedad relativa de la sala de plisado y plegado es del 40-60%.
- En la invención, el globo recubierto con fármaco se introduce en una estación de plisado, donde se forman pliegues en el globo recubierto con fármaco. Posteriormente, el globo recubierto con fármaco se pliega en una estación de plegado. A continuación, el globo recubierto con fármaco se somete a esterilización después de completar el proceso de plisado y plegado.
- En referencia específicamente a los dibujos, en la Figura 1 se representa un ejemplo de realización esquemática de un catéter 200 con globo recubierto con fármaco. Tal y como se representa, el catéter 200 con globo recubierto con fármaco incluye, entre otros, un globo recubierto con fármaco 100, un extremo distal 9, un extremo proximal 7, un vástago 11 y una o más bandas de marcador radiopaco 13 y 14.
- El globo recubierto con fármaco 100 incluye, entre otros, un globo 10 recubierto con una o más capas de un agente terapéutico y/o excipientes. El globo 10 además incluye un extremo distal 1, un extremo proximal 3 y una superficie externa 5. En una realización, el extremo distal 1 y el extremo proximal 3 del globo 10 tienen una forma ahusada.
- En una realización, el globo 10 puede estar hecho de un material polimérico. El material polimérico puede incluir, entre otros, nailon, pébax, poli(tereftalato de etileno), poliuretano, etc.
- El globo recubierto con fármaco 100 se coloca en el vástago 11 del catéter 200 con globo. El diámetro del globo recubierto con fármaco 100 antes de la expansión es de 1,5-3,00 mm, dependiendo del tamaño del globo recubierto con fármaco. El globo recubierto con fármaco 100 puede expandirse cuando se aplica un líquido de insuflación o presión de insuflación al globo recubierto con fármaco 100 a través de un nodo incorporado en el extremo proximal 7 del catéter 200 con globo. Durante la expansión del globo en la zona de tratamiento, el extremo distal 1 y el extremo proximal 3 del globo recubierto con fármaco 100 no entran en contacto con una pared de tejido arterial mientras el fármaco se transfiere al tejido subyacente.
- El globo recubierto con fármaco 100 puede ser, entre otros, un globo de angioplastia transluminal percutánea (ATP), un globo de valvuloplastia transluminal percutánea (VTP), un globo de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), un globo ahusado, un globo pediátrico, etc.
- El vástago 11 es una estructura tubular hueca. El vástago 11 puede estar hecho, entre otros, de materiales poliméricos o metales. El vástago 11 tiene una porción hueca, un extremo distal y un extremo proximal. La porción hueca del vástago 11 se extiende desde el extremo proximal hasta el extremo distal. La porción hueca proporciona un conducto para los componentes, como el tubo interno, el líquido de insuflación, la aguja guía, etc. El vástago 11 hace posible el movimiento de la aguja guía.
- Las bandas de marcador radiopaco 13 y 14 se pueden proporcionar opcionalmente en el catéter 200. A modo de ejemplo, las bandas de marcador radiopaco 13 y 14 se colocan cerca del extremo distal 9 del catéter 200. Aunque en

el contexto de la invención se describen dos bandas de marcador radiopaco, es posible que se pueda utilizar un número mayor o menor de marcadores. Las bandas de marcador radiopaco 13 y 14 facilitan el posicionamiento del globo recubierto con fármaco 100 durante el despliegue del globo recubierto con fármaco 100 en el interior de una arteria afectada por una enfermedad.

5 En la Figura 2 (a) se ilustra un diagrama de flujo del proceso de plisado del globo recubierto con fármaco 100. El proceso de plisado comienza en el paso 301. El globo 10 se expande por completo a una presión nominal de 6-8 atm dependiendo del tamaño del globo 10. La expansión completa del globo 10 garantiza una distribución uniforme del fármaco sobre la superficie del globo. El objetivo de la expansión completa del globo 10 es simular el estado del globo  
10 insuflado en la zona de tratamiento. El diámetro del globo 10 después de la expansión es de 3,00-10 mm, dependiendo de las dimensiones del vaso en la zona de tratamiento.

15 En el paso 303, se inicia el proceso de recubrimiento de la superficie externa 5 del globo 10. El recubrimiento en la superficie externa 5 del globo 10 se puede hacer en forma de una o más capas. La composición del recubrimiento puede incluir un agente terapéutico y/o excipientes. Los agentes terapéuticos se pueden seleccionar de entre uno o más de los siguientes, entre otros: sirólimus, biólimus, zotarólimus, everólimus, paclitaxel, vinblastina, vindesina o vincristina. Entre los excipientes se pueden incluir, entre otros, aglutinantes, plastificantes, emulsionantes, sales, humectantes y estabilizantes. La lubricidad y humectabilidad óptimas de la formulación del recubrimiento utilizado en la presente invención reducen el perfil del globo recubierto con fármaco 100 y también permiten mantener la integridad  
20 del recubrimiento del globo recubierto con fármaco 100 después del proceso de plisado y plegado.

25 El recubrimiento se aplica antes del proceso de plisado para garantizar que el recubrimiento con fármaco de la superficie externa 5 del globo 10 sea uniforme. Como alternativa, pero sin ser parte de la invención, el recubrimiento se puede aplicar después del proceso de plisado.

Además, el material de los troqueles de plisado afecta a la integridad del recubrimiento durante el proceso de plegado.

30 En el paso 305, el globo recubierto con fármaco 100 (producido en el paso 303) está completamente expandido a una presión de, por ejemplo,  $30 \pm 5$  psi. En la Figura 3 (a) y la Figura 3 (b) se ilustran la vista frontal y la vista lateral inicial, respectivamente, del globo recubierto con fármaco 100.

35 En el paso 307, se introduce el globo recubierto con fármaco 100 expandido en el interior de una estación de plisado. En una realización, la estación de plisado incluye una pluralidad de troqueles de plisado. En otra realización más, el material del troquel de plisado es de acero inoxidable. Los troqueles de plisado se pueden calentar a una temperatura de 30-60 °C, más preferiblemente, de 40-50 °C. La selección del intervalo de temperaturas puede ser un aspecto importante y crítico para el proceso de plisado, ya que el aumento de la temperatura puede provocar la degradación del fármaco, mientras que una temperatura más baja puede dar lugar a que no se formen pliegues uniformes o que los pliegues formados no mantengan su forma durante un período de tiempo más prolongado. En una realización, el intervalo de temperaturas se selecciona en función de las propiedades y características de los materiales de recubrimiento. El globo recubierto con fármaco 100 expandido se introduce de manera que la superficie expandida del globo recubierto con fármaco 100 entre en contacto con los troqueles de plisado. Los troqueles de plisado forman pliegues en la superficie externa del globo recubierto con fármaco cuando entran en contacto con la superficie externa.

45 Los troqueles de plisado pueden estar o no recubiertos con una película protectora. En una realización, la película protectora es una película de teflón. La película protectora protege el recubrimiento de la superficie externa 5 del globo recubierto con fármaco 100 expandido mientras se logra un plisado uniforme.

50 En el paso 309, los troqueles de plisado se posicionan cerca de la superficie expandida del globo recubierto con fármaco 100 de manera que, una vez los troqueles de plisado se ponen en marcha, los troqueles de plisado forman pliegues en la superficie externa del globo. En una realización, se forman seis pliegues cuando los troqueles de plisado se cierran alrededor del globo recubierto con fármaco 100 expandido. La formación de seis pliegues en el globo recubierto con fármaco 100 contribuye a lograr un perfil de menos cruces. La formación de seis pliegues en el globo recubierto con fármaco 100 también garantiza una pérdida mínima de agente terapéutico, ya que el agente terapéutico permanece intacto entre los pliegues del globo recubierto con fármaco 100.

55 El tiempo de residencia durante el proceso de plisado es de 70-110 segundos, preferiblemente de 80-100 segundos. La longitud de los pliegues formados en el globo recubierto con fármaco 100 es igual a la longitud del globo recubierto con fármaco 100, ya que el plisado se realiza sobre la totalidad de la superficie del globo recubierto con fármaco. La longitud del globo recubierto con fármaco 100 es de 20,00-300,00 mm.

60 Cabe destacar que, dado que el globo recubierto con fármaco 100 está completamente expandido, los pliegues formados en la superficie externa son más pronunciados (Figura 3). Además, se aplica un vacío al globo recubierto con fármaco 100, lo que garantiza que la forma plisada se mantenga durante el paso de plegado. El tiempo de retraso del vacío es de 10-30 segundos; preferiblemente, de 15-25 segundos. En la Figura 3 (c) y la Figura 3 (d) se muestran la vista frontal y la vista lateral, respectivamente, del globo recubierto con fármaco 100 plisado.  
65

En la Figura 2 (b) se ilustra un diagrama de flujo del proceso de plegado del globo recubierto con fármaco 100. El proceso de plegado comienza en el paso 401. El globo recubierto con fármaco 100 plisado se introduce en el interior de la estación de plegado. En una realización, la estación de plegado consta de una pluralidad de troqueles de compresión. Los troqueles de compresión se calientan a una temperatura de 30-60 °C, más preferiblemente, de 40-50 °C.

En el paso 403, el globo recubierto con fármaco 100 plisado se pliega a una presión de, por ejemplo, 90±10 psi.

En el paso 405, los troqueles de compresión se cierran alrededor del globo recubierto con fármaco 100 plisado, sin dejar de aplicar vacío. En una realización, los pliegues del globo recubierto con fármaco 100 se pliegan en el sentido de las agujas del reloj. En una realización, el globo recubierto con fármaco 100 se pliega de tal manera que, cuando el globo recubierto con fármaco 100 se visualiza desde su extremo distal 1 mediante visión normal, el globo recubierto con fármaco 100 presenta seis estrías en el sentido de las agujas del reloj. El tiempo de residencia durante el cual se completa el proceso de plegado es de 70-110 segundos, más preferiblemente, de 80-100 segundos.

Cuando el globo recubierto con fármaco 100 se somete a procesos de plisado y plegado, se produce una reducción sustancial en el perfil del globo recubierto con fármaco 100. En la Figura 3 (e) y la Figura 3 (f) se muestran la vista frontal y la vista lateral, respectivamente, del globo recubierto con fármaco 100 plegado.

El diámetro del globo recubierto con fármaco 100 después del plisado y plegado se reduce en aproximadamente un 60-70% de su diámetro inicial.

Después del proceso de plegado, según la información dada a conocer en la presente invención, la integridad del recubrimiento del globo recubierto con fármaco 100 se mantiene intacta. El área de plisado y plegado no se deforma ni sufre daños después de finalizar el proceso de plisado y plegado. Las características mencionadas anteriormente se consiguen gracias a una temperatura óptima y un tiempo de plisado/plegado óptimo.

En el paso 407, en el globo recubierto con fármaco 100 se coloca una funda protectora. En una realización, la funda protectora está hecha de, entre otros, politetrafluoroetileno (PTFE), PTFE termorretráctil, náilon, poliéteretercetona (PEEK).

La funda protectora se coloca sobre la superficie externa 5 del globo recubierto con fármaco 100 en un período de 5-10 minutos después de completar el proceso de plegado del globo mientras se sigue aplicando un vacío. La funda protectora se coloca en el globo recubierto con fármaco 100 para proteger la capa de fármaco depositada en la superficie externa 5 del globo recubierto con fármaco 100 frente a cualquier daño durante la manipulación, la conservación y el transporte. La funda protectora también evita el retroceso del globo recubierto con fármaco 100. La funda protectora también ayuda a mantener el perfil reducido del globo recubierto.

En el paso 409, el globo recubierto con fármaco 100 enfundado se somete a un proceso de termofijación. El globo recubierto y enfundado 100 se calienta a una temperatura de 30-60 °C para fijar los pliegues formados en el globo recubierto con fármaco 100. El proceso de termofijación se lleva a cabo durante un período de tiempo de, por ejemplo, 6±3 minutos. El proceso de termofijación permite obtener un perfil reducido del globo recubierto con fármaco 100 del 60-70% del diámetro inicial del globo.

El proceso de termofijación continúa y envuelve uniformemente los pliegues en el sentido de las agujas del reloj, lo que garantiza un perfil de cruces uniforme en el globo recubierto con fármaco 100. El globo recubierto con fármaco 100 después del proceso de termofijación mejora la memoria de forma de los pliegues formados. El proceso de termofijación no afecta a la capa de fármaco depositada en el globo recubierto con fármaco 100. Además, no hay ningún efecto del proceso de termofijación en la eficacia del fármaco terapéutico depositado en el globo recubierto con fármaco 100.

En el paso 411, el globo recubierto con fármaco 100 después del plisado y el plegado se somete a esterilización. El globo recubierto con fármaco 100 se esteriliza mediante, sin limitación, esterilización con óxido de etileno.

La presente invención según se ha descrito más arriba se puede explicar con la ayuda del siguiente ejemplo, que incluye las formulaciones A y B utilizadas para el recubrimiento del globo y los parámetros de plisado y plegado.

## Ejemplo 1:

Tabla 1

Componentes del recubrimiento	Formulación A	Formulación B
Paclitaxel (% en peso)	61,81	63,19
Urea (% en peso)	11,32	31,94
PEG200 (% en peso)	22,08	04,86
Citrato de acetilo y tributilo (ATBC) (% en peso)	00,25	-
Glicerol (% en peso)	04,52	-
<b>Parámetro del proceso de plisado</b>		
Temperatura (°C)	30 ± 5	45 ± 5
Tiempo de residencia (segundos)	90 ± 9	90 ± 9
Presión del globo (psi)	20 ± 5	30 ± 5
Retraso del vacío (segundos)	20 ± 5	20 ± 5
<b>Parámetro del proceso de plegado</b>		
Temperatura (°C)	30 ± 5	45 ± 5
Tiempo de residencia (segundos)	90 ± 9	90 ± 9
Presión (psi)	70 ± 10	90 ± 10

5 Se observó que el globo recubierto con la formulación A presentaba grietas y descamación de la capa de recubrimiento después del proceso de plisado y plegado cuando se aplican los parámetros mencionados anteriormente. Además, los pliegues formados no conservaron su forma, lo que se tradujo en un proceso de plegado no uniforme. El perfil de cruces se reduce solo en un 40-50% del diámetro inicial del globo. Por otra parte, se observa que la superficie del globo recubierto con la formulación B no presenta daños en la superficie después del proceso de plisado y plegado cuando se aplican los parámetros especificados en la tabla anterior. El aumento de la temperatura durante el proceso de plisado conservó la forma de los pliegues, lo que se traduce en un plegado aún más uniforme del globo recubierto con fármaco plisado. Por lo tanto, el perfil de cruces se reduce en un 60-70% del diámetro inicial del globo.

10

15 El alcance de la invención solo está limitado por las reivindicaciones de patente adjuntas. De manera más general, los expertos en la materia comprenderán fácilmente que todos los parámetros, dimensiones, materiales y configuraciones descritos en la presente memoria tienen por objeto ser ejemplos y que los parámetros, dimensiones, materiales y/o configuraciones reales dependerán de la aplicación o aplicaciones específicas para las que se utiliza la información dada a conocer en la presente invención.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método para plegar un globo, comprendiendo el método:
- a. insuflar un globo;
  - b. recubrir el globo con una o más capas de agentes terapéuticos y/o excipientes;
  - c. plisar el globo recubierto a una temperatura en el intervalo de 25-60 °C y a una presión en el intervalo de 25-35 psi;
  - d. plegar el globo plisado en una dirección predefinida a una presión de 80-100 psi y un tiempo de residencia de 70-110 segundos;
  - e. colocar una funda en el globo plegado para mantener los pliegues del globo plegado; y
  - f. termofijar la funda y el globo plegado a una temperatura de 30-60 °C, lo que hace que el globo tenga un perfil reducido que va del 60% al 70% del diámetro inicial del globo.
- 10
- 15 2. El método de la reivindicación 1, donde el plisado produce seis pliegues.
3. El método de la reivindicación 1, donde la dirección predefinida comprende una dirección en el sentido de las agujas del reloj.
- 20 4. El método de la reivindicación 1, donde después del paso de termofijación, el método comprende esterilizar el globo termofijado.

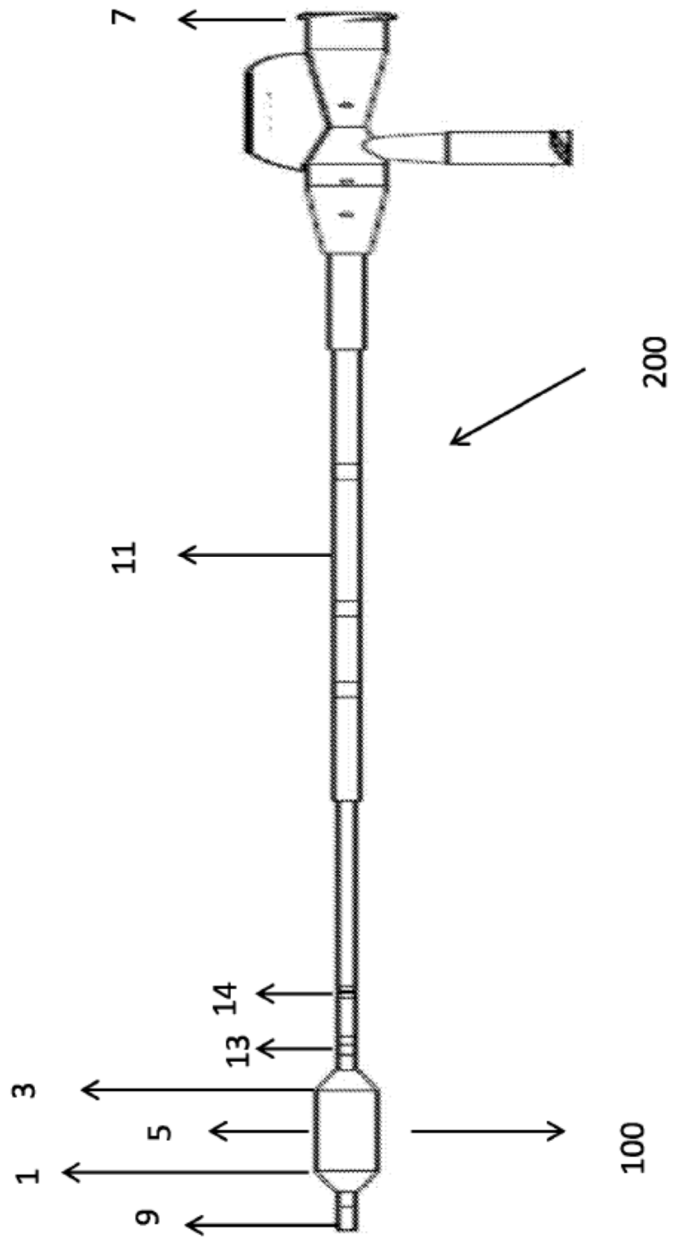
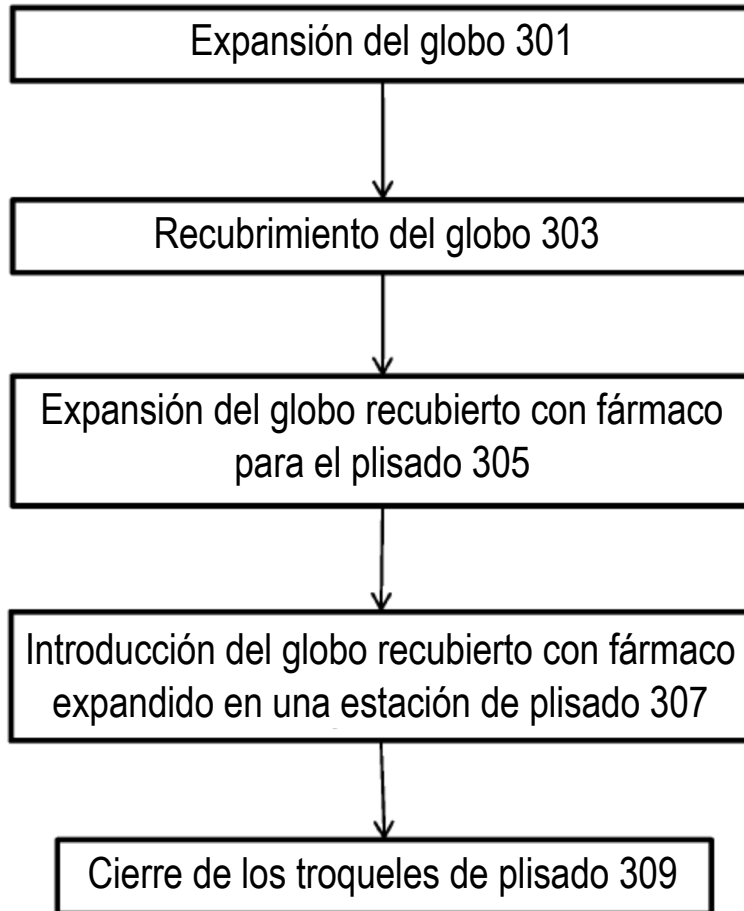
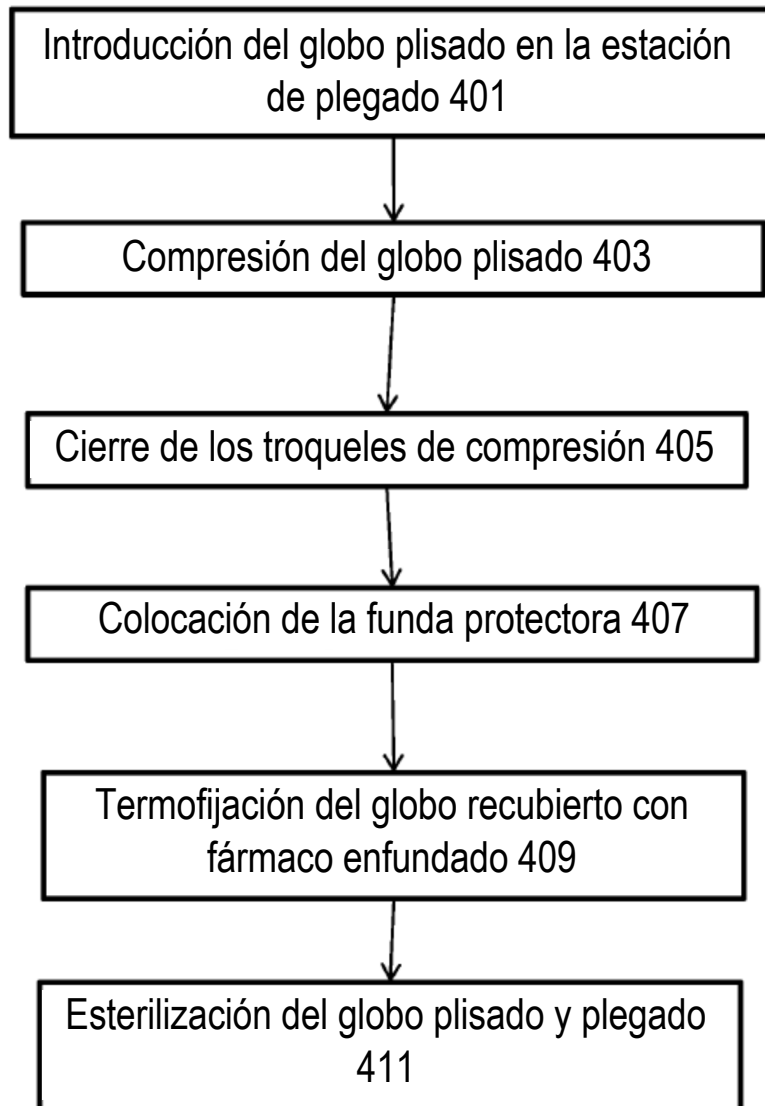


FIG. 1

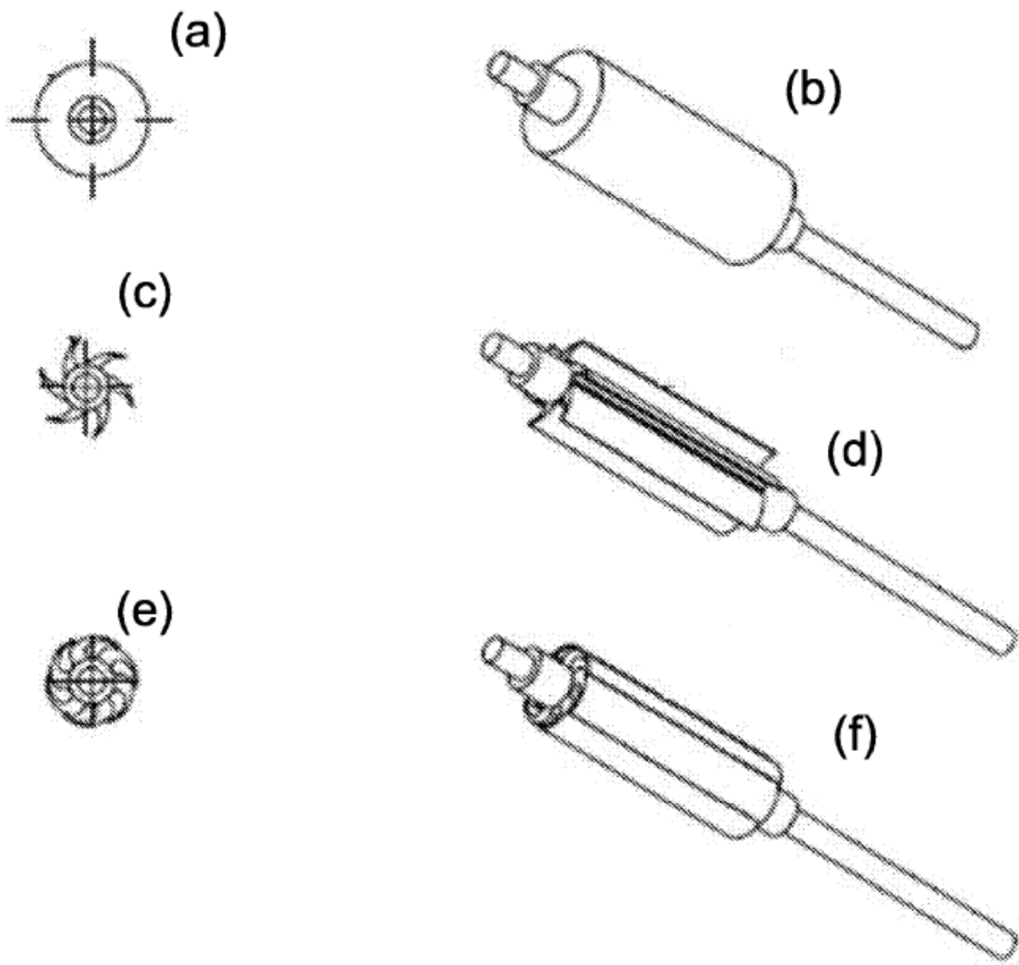




**FIG. 2 (a)**



**FIG. 2 (b)**



**FIG. 3**