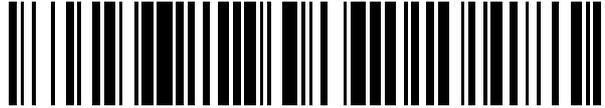


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 639**

51 Int. Cl.:

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10075582 .6**

96 Fecha de presentación: **21.01.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2269664**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2011**

54 Título: **Producto médico para tratar cierres de conductos corporales y prevención de nuevos cierres**

30 Prioridad:

21.01.2007 DE 102007003914

09.02.2007 DE 102007006557

21.03.2007 DE 102007013586

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

26.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

26.12.2012

73 Titular/es:

HEMOTEQ AG (100.0%)

Adenauerstrasse 15

52146 Würselen, DE

72 Inventor/es:

HOFFMANN, ERIKA;

HORRES, ROLAND;

FAUST, VOLKER;

SCHREIBER, HELMUT;

VON HOLST, ARMIN y

HOFFMANN, MICHAEL

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 393 639 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

Producto medico para tratar cierres de conductos corporales y prevención de nuevos cierres.

- 5 **[0001]** La presente invención está dirigida a dispositivos médicos que tienen contacto de breve duración con el organismo, como por ejemplo catéteres de globo recubiertos con paclitaxel y un ester de citrato, a métodos para fabricar estos auxiliares de aplicación para liberación de sustancias y al uso de dichos dispositivos médicos para la prevención de reestenosis de los conductos corporales afectados.
- 10 **[0002]** Desde finales de la década de los 80s del siglo pasado los injertos de stent tubular metálico ajustados al lumen corporal se han establecido cada vez más para la prevención de reestenosis, es decir la prevención de reoclusión de vasos, en el cual el injerto presiona desde el interior contra la pared vascular. El desarrollo posterior de estos injertos conocidos como stents hacia "stents liberadores de farmaco" recubiertos con fármaco se persigue exhaustivamente en los tiempos actuales debido a los resultados positivos para reducir al mínimo las tasas de reestenosis en comparación con stents no recubiertos.
- 15 **[0003]** Estos implantes a largo plazo han sustituido continuamente a la angioplastia transluminal percutánea de la coronaria (PCTA por sus siglas en inglés) efectuada desde la década de los 60s y actualmente ocupa la mayor parte de las intervenciones realizadas, debido a que las tasas de re-oclusión de los stents no recubiertos son en muchos casos menores que las oclusiones recurrentes después de efectuar la PCTA.
- 20 **[0004]** Materializada exitosamente como stents liberadores de fármaco, la idea de combinar la profilaxis mecánica y química ya se investigaba desde los días iniciales de los stents en catéteres de globo para prevenir la reestenosis de las arterias coronarias y se utilizaba en variedades diferentes en estudios clínicos.
- 25 **[0005]** Sin embargo, el catéter de globo cargado con fármaco no puede prevalecer sobre los stents. Las razones son obvias:
- 30 **[0006]** en la PCTA la parte obstruida se estira durante un tiempo breve de 1 a 3 minutos por medio de un globo inflable en la punta del catéter, si fuera necesario esto se repite más de dos veces. En este caso, los vasos se deben sobre-estirar de modo tal que se remueve la oclusión. Como consecuencia de este procedimiento resultan microlesiones en la pared vascular que llegan hasta la adventicia. Después de retirar el catéter el vaso lesionado se deja solo, de modo que se requiere de un alto desempeño para el proceso de curación, dependiendo del grado de lesión infligida que resulta de la duración, las repeticiones y del grado de sobre-estiramiento. Esto se refleja en la elevada tasa de re-oclusión después de PCTA.
- 35 **[0007]** En la implantación de stent, el catéter de globo se utiliza como un transporte y como auxiliar de implante de modo que en este caso también se presenta sobreestiramiento de la pared vascular, pero en este caso el sobre-estiramiento solo es necesario durante el tiempo de dilatación del stent. Si el stent se planta en forma inalterable en la posición correcta, se desinfla el globo de nuevo y se puede retirar. Por lo tanto, se reduce el tiempo del único sobre-estiramiento. La reducción en la tasa de reestenosis muestra que este tiempo de sobre-estiramiento reducido y de igual manera el grado reducido de sobre-estiramiento en los stents puede de antemano conducir a una tasa reducida en el post-tratamiento, a pesar del hecho de introducir material exógeno dentro del cuerpo. Este avance prometedor no deja mucho espacio para optimización adicional de PCTA debido a que existe la confianza de que los stents como implantes permanentes son portadores esperanzadores de una nueva era de preferencia libre de reestenosis que conduce a un uso preferencial hasta el día d hoy. La PTCA únicamente se efectúa en casos menos severos y en casos particularmente graves como preámbulo de un implante de stent. El siguiente objetivo en la historia del stent es la prevención 100% segura de reestenosis. Por lo tanto se ha establecido la búsqueda respecto a la combinación de un fármaco ideal y un stent ideal de preferencia biodegradable. La supresión de reacciones celulares se logra principalmente durante los primeros días y semanas de preferencia por medio de agentes anti-proliferativos, inmunosupresores y/o antiinflamatorios y también sus derivados / análogos y metabolitos activos. Los agentes activos y/o combinaciones de agentes activos se utilizan en la presente invención en una forma sensata para curación de heridas o para su soporte.
- 40 **[0008]** Las mejoras que han experimentado recientemente los catéteres de globo están relacionadas hasta ahora principalmente con la capacidad de colocar un stent en forma precisa y segura. La PCTA como método independiente ha sido ampliamente reemplazada.
- 45 **[0009]** Pero cuando se utiliza PCTA existen ventajas con respecto al stent, importantes, porque de esta manera, después de efectuar el tratamiento, en ningún momento está presente en el organismo un objeto exógeno como un factor adicional de estrés o iniciador de secuelas como es la reestenosis. Por lo tanto, existen hasta la fecha vínculos con los estudios sobre catéteres de globo liberadores de fármaco efectuados a fines de los 80s.
- 50 **[0010]** Por lo tanto, por ejemplo, se describen (por ejemplo, en los documentos US 5,087,244, US 4,994,033, US 4,186,745) diferentes modalidades de catéteres de globo, en las cuales la superficie exterior que está en contacto directo con el entorno tiene aberturas a través de las cuales un agente activo líquido o disuelto es empujado contra
- 55
- 60
- 65

la pared vascular bajo presión durante la dilatación.

5 **[0011]** Por ejemplo, el documento EP 0 383 429 A describe un catéter de globo con aberturas diminutas a través de las cuales se libera una solución de heparina hacia la pared vascular durante la dilatación.

10 **[0012]** Varias desventajas tales como una absorción más baja del agente activo al interior de la pared vascular, pérdida de control en la dosificación, problemas con el material del globo, etc., han mantenido en suspenso la opción de un tratamiento para estenosis libre de objetos exógenos. El recubrir globos en forma análoga a los stents con agentes activos con o sin una matriz polimérica también causan problemas, por un lado el breve tiempo de contacto y por consiguiente una liberación de sustancia más baja desde el catéter hacia el entorno, y por otro lado en cuanto a las dificultades considerables para hacer que el recubrimiento del globo llegue sin daño hasta su destino, antes y durante la dilatación.

15 **[0013]** Solo hasta hace poco se hizo disponible un catéter de globo liberador de sustancia como alternativa para los stents (CardioNews Letter, 04-21-2006). Esta alternativa implica un catéter de globo sumergido en una solución de paclitaxel y un medio de radio contraste el cual, en un estudio clínico de un año, condujo a una reducción en la tasa de reestenosis de 40% a 9%, en comparación con un catéter de globo sin recubrimiento. Por ejemplo, dicho catéter de globo se describe en el documento WO 2004 28582 A1.

20 **[0014]** Otra posibilidad de catéteres, stents o globos revestidos con fármaco está divulgada en US 2006/067977, en que se divulga el revestimiento con un vehículo, un fármaco como paclitaxel y un disolvente, en que el disolvente será removido durante el proceso de producción. Otro fármaco usado es rapamicina (p.ej. WO 2008/003298).

25 **[0015]** Aunque estos primeros resultados parecen ser prometedores, aún no se superan los problemas típicos de dicho tratamiento.

30 **[0016]** En cualquier caso, la resolución óptica lograda por el recubrimiento con un medio de contraste es favorable, pero la cantidad del agente activo efectivamente liberada y absorbida en el sitio de acción después de efectuar la PCTA permanece individual y sin controlar, debido a que desde que se introduce el catéter de globo dentro del torrente sanguíneo comenzando desde la ingle hacia el corazón, se desprende una porción no cuantificable del recubrimiento. De manera adicional, durante la dilatación del globo, se desprenden partes adicionales del recubrimiento y son arrastradas lejos de la superficie por el torrente sanguíneo. Por consiguiente, una parte de la concentración de agente activo aplicada al catéter de globo no llega al sitio afectado, pero se puede considerar simplemente como una administración intravenosa inefectiva. La cantidad de la porción perdida no puede ser controlada y por lo tanto no está disponible para una provisión óptima al sitio afectado. Lo que queda en el catéter de globo debe ser suficiente para lograr una terapia prometedora, pero sigue existiendo la duda respecto a que tanto de la sustancia realmente llega al objetivo y es absorbida desde la pared vascular.

40 **[0017]** Por lo tanto, la alternativa de un tratamiento para reestenosis libre de stent con este catéter de globo se debe llevar por un camino nuevo, efectivo y controlable.

45 **[0018]** Asimismo, el método convencional de recubrimiento por inmersión o aspersión para catéteres de globo tiene la gran desventaja de que no se puede determinar que tanta sustancia se aplica realmente a la superficie del globo, lo cual básicamente conduce a una evidente sobredosis. Además, se hace cada vez más importante en cuestiones regulatorias y para la obtención de autorizaciones para comercialización, proveer recubrimientos de globo bien definidos para los cuales se determine con exactitud la cantidad de principio activo. Los métodos convencionales de sumergir varias veces el catéter de globo en una solución de recubrimiento o de exponer el globo a una corriente de rocío o niebla de la solución de recubrimiento no producen resultados reproducibles, de modo que no es posible la aplicación de una cantidad definida de sustancia.

50 **[0019]** La tarea de la presente invención consiste en proveer un catéter de globo liberador de sustancia y otros dispositivos médicos para uso a corto plazo en el organismo que aseguren una transferencia controlada y óptima de sustancia hacia y dentro de la pared vascular durante la exposición a corto plazo con el fin de inducir un proceso de curación positivo.

55 **[0020]** Por lo tanto, se debe asegurar que, por un lado, el agente activo no sea lavado del dispositivo médico por el fluido corporal en su trayectoria hacia el sitio objetivo o que se desprenda posteriormente cuando el dispositivo médico se dilate y que por lo tanto llegue al objetivo una cantidad de sustancia indefinida o insuficiente. Por otro lado, el tiempo de exposición fuertemente limitado debe ser suficiente para transferir la sustancia activa en una dosis determinada desde el catéter a o dentro de la pared vascular.

60 **[0021]** Esta tarea queda resuelta por la enseñanza de las reivindicaciones independientes de la presente invención. Las modalidades adicionales convenientes de la invención surgen de las reivindicaciones independientes, la descripción y los ejemplos.

65

[0022] Esta tarea queda resuelta por la utilización de ésteres de citrato con paclitaxel que están usados para el revestimiento de globos de catéter.

5 [0023] Los globos de catéter pueden ser revestidos al usar un sistema para medición de volumen. Como un sistema para medición de volumen se puede utilizar cualquier dispositivo que pueda proveer una cantidad medida de solución de recubrimiento o que pueda medir o indicar la cantidad de solución de recubrimiento liberada. Los sistemas para medición de volumen más sencillos son básculas, pipetas graduadas, buretas graduadas, contenedores graduados, cavidades graduadas así como bombas, válvulas, jeringas u otros contenedores con forma de émbolo que puedan proveer, transportar o liberar una cantidad medida de solución de recubrimiento. Por lo tanto el sistema para medición de volumen sirve únicamente para proveer o liberar una cierta cantidad de solución de recubrimiento o para medir y/o indicar la cantidad liberada de solución de recubrimiento. Por lo tanto, el sistema para medición de volumen sirve para determinar y/o medir la cantidad de solución de recubrimiento, y por lo tanto de sustancia activa, transferida desde el dispositivo de liberación hacia la superficie del catéter de globo.

10
15 [0024] La solución de recubrimiento contiene de acuerdo con la invención por lo menos paclitaxel junto con ester de citrato. Los posibles ingredientes de la solución de recubrimiento se describen con mayor detalle en la presente invención.

20 [0025] Sin embargo, el componente clave del dispositivo de recubrimiento es el dispositivo de liberación el cual puede estar modalizado como una boquilla, una pluralidad de boquillas, un filamento, una malla de filamentos, una pieza de material textil, una tira de cuero, una esponja, una bola, una jeringa, una aguja, una cánula o un capilar. Dependiendo de la modalidad del dispositivo de suministro, se obtienen métodos de recubrimiento algo modificados, todos basados en el principio básico de transferir una cantidad mensurable o predeterminada pero conocida de una sustancia hacia la superficie del catéter de globo, con lo cual se obtiene un recubrimiento con una cantidad o concentración definida de sustancia y se provee un recubrimiento reproducible con desviaciones pequeñas, algo que no es posible con los métodos de inmersión o aspersion convencionales. Para diferenciar los métodos se utilizan ciertos términos en la presente invención, tales como método de rociado, método de pipeteo, método capilar, método de aspersion de pliegue, método de arrastre, método de arrastre de filamento o método por rodadura.

25
30 [0026] Los globos de catéter se pueden recubrir también cuando se utiliza una bola como el dispositivo de liberación. El método correspondiente se denomina en la presente invención como método por rodadura y el dispositivo correspondiente tiene una bola con una guía para la solución de recubrimiento hacia la bola. Por medio de un control, de preferencia un control óptico, la bola se pone en contacto con la superficie del globo de catéter. A través de una válvula o debido a la presión de la superficie del globo sobre la bola, la solución de recubrimiento fluye fuera de una cavidad o de un sistema medidor de volumen sobre la bola. La bola de hace rodar sobre la superficie del globo de catéter y de esta manera recorre la superficie del globo de catéter, con lo cual la solución de recubrimiento agregada a la bola se transfiere desde la bola hacia la superficie del globo de catéter.

35
40 [0027] Por medio de dicho dispositivo y con este método de rodadura se pueden recubrir completa o solo parcialmente los globos de los catéteres en estado inflado o desinflado. Por ejemplo, un globo de catéter se puede recorrer y recubrir específicamente en estado inflado o desinflado en la región de los pliegues extendidos, en el cual el recubrimiento permanece dentro de los pliegues después que se desinfla (es decir, se pliega), de modo que se puede lograr un recubrimiento específico de los pliegues. Con el fin de evitar que la bola dañe al globo o al material del globo, dicho material de preferencia es de tipo hule tal como por ejemplo caucho u otros polímeros.

45 [0028] Otros métodos de recubrimiento preferidos se mencionan con mayor detalle más adelante.

[0029] La presente invención está dirigida particularmente a globos de catéter recubiertos con un recubrimiento liberador de sustancia.

50 [0030] Como globos de catéter se pueden utilizar globos de catéter convencionales, globos de bifurcación así como globos con pliegues o globos especiales.

55 [0031] El término "globos de catéter" o "globos de catéter convencionales" se refiere a dichos globos de catéter dilatables los cuales normalmente sirven para colocar un stent por medio de dilatación. Asimismo, el término se refiere también a globos de catéter no dilatables para colocación de stent apropiados Para stents auto-dilatables y que portan una envoltura removible sobre el stent para evitar la expansión prematura del stent.

60 [0032] Sin embargo, los globos de catéter dilatables y susceptibles de re-compresión con una envoltura como en los globos de catéter no dilatables para stents auto-dilatables normalmente se utilizan sin un stent con el fin de proteger el recubrimiento sobre el globo de catéter contra remoción prematura.

65 [0033] Globos de bifurcación se refiere a globos de catéter para tratar una bifurcación de un vaso, especialmente de un vaso sanguíneo. Dichos globos pueden tener dos brazos o consistir de dos globos combinados o de dos globos separados que se utilizan en forma simultánea o consecutiva para el tratamiento de una bifurcación de un vaso o la

colocación de uno o dos stents en la bifurcación de un vaso o en la proximidad inmediata de una bifurcación de un vaso.

5 [0034] "Globos con pliegues" se refiere a globos como los descritos por ejemplo en los documentos EP 1189553 B1, EP 0519063 B1 , WO 03/059430 A1 y WO 94/23787 A1, que tienen "pliegues" en el estado comprimido del globo que se abren por lo menos parcialmente cuando se expande el globo.

10 [0035] Globos especiales se refiere a globos con poros, en particular microporos, que permiten que líquidos y soluciones pasen a través de los mismos durante la expansión o al aplicar presión. Dicho globo con microporos se describe en el documento EP 383 429 A. Asimismo, el término "globo especial" se refiere a globos con una superficie diseñada especialmente con micro-agujas descrito en el documento WO 02/043796 A2 o al globo de catéter descrito en el documento WO 03/026718 A1 con una superficie micro-texturizada o nano-texturizada para embeber agentes activos con o sin sustancias portadoras.

15 [0036] El término globo o globo de catéter se refiere básicamente a todo dispositivo médico dilatado y susceptible de re-compresión así como a dispositivos médicos temporalmente inflables normalmente utilizados junto con un catéter.

20 [0037] El uso del globo recubierto de acuerdo con la invención no queda limitado a un primer tratamiento de vasos estenóticos sino que estos son particularmente útiles para prevenir satisfactoriamente una reestenosis presente (por ejemplo una reestenosis en stent) y una reoclusión recurrente.

25 [0038] El globo de catéter puede consistir de materiales usuales, en especial polímeros como los descritos más adelante, y particularmente de poliamida tal como por ejemplo PA 12, poliéster, poliuretano, poliacrilatos, poliéteres, etc.

30 [0039] De igual manera el stent puede consistir de materiales usuales tales como por ejemplo acero inoxidable de grado médico, titanio, cromo, vanadio, tungsteno, molibdeno, oro, Nitinol, magnesio, hierro, aleaciones de los metales antes mencionados así como material polimérico tal como por ejemplo quitosana, heparanos, polihidroxibutiratos (PHB), poliglicéridos, poliláctidos y copolímeros de los materiales antes mencionados.

35 [0040] De preferencia, los globos de catéter recubiertos de conformidad con la invención se utilizan sin un stent unido, pero también es posible el uso con un stent engarzado. Si además del globo recubierto se utiliza un stent engarzado unido, el stent puede no estar recubierto o también recubierto, en el cual el stent puede tener un recubrimiento diferente y también un agente activo diferente al del recubrimiento del globo de catéter.

40 [0041] El término "recubrimiento" deberá comprender no solo un recubrimiento de la superficie del globo de catéter sino también un relleno o recubrimiento de pliegues, cavidades, poros, micro-agujas u otros espacios que se puedan llenar sobre, entre o en el material del globo.

[0042] El recubrimiento se puede aplicar en uno o más pasos, tener una o más capas, consistir de un material o de una composición de diferentes agentes activos y contener de acuerdo con la invención paclitaxel junto con un ester de citrato.

45 [0043] Paclitaxel se conoce bajo el nombre comercial Taxol® y el nombre químico ester 6,12b-bis-(acetiloxi)-12-15(benzoiloxi)-2a-3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-4,11-dihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-7,11-metano-1H-ciclodeca[3,4]-benz[1,2-b]oxet-9-ílico del ácido [2aR-[2a,4,4a,6,9(R*,S*),11,12,12a,12b]]-(benzoilamino)-hidroxibenzolpropiónico.

50 [0044] Los agentes activos llegan a su sitio objetivo de preferencia por medio de un agente de transporte en una concentración suficiente durante el tiempo de exposición limitado del globo de catéter.

55 [0045] Como se mencionó anteriormente, un problema importante de las modalidades de la técnica más avanzada consiste en transferir, con un tiempo de dilatación de cuando mucho 1 minuto y posiblemente varias repeticiones de la dilatación después de una cierta pausa y de preferencia cuando mucho 45 segundos y particularmente de preferencia cuando mucho 30 segundos, una cantidad suficiente de sustancia en la sección del vaso estenótico o reestenótico o trombótico para que se pueda evitar una reestenosis o reoclusión de la sección del vaso también en una dilatación sin colocación de stent. Debido a que con tiempos de exposición mayores, es decir tiempos de dilatación, se incrementa el riesgo de un ataque cardíaco queda solo un tiempo corto para la transferencia de la sustancia o sustancias a o al interior de la pared vascular. Asimismo, en el "stenting biológico" sin un stent también es crítica una expansión y re-compresión repetida del globo de catéter para asegurar temporalmente por lo menos un torrente sanguíneo ligero ya que el agente activo ha sido liberado en su mayor parte durante la primera expansión del globo de catéter y las dilataciones posteriores ya no pueden contribuir con una transferencia considerable de sustancia a la pared vascular.

65

[0046] Por lo tanto se necesitan recubrimientos especiales que transfieran en un tiempo relativamente corto una cantidad relativamente alta de sustancia en una forma controlada a y/o dentro de la pared vascular.

5 **Mediadores de transporte**

[0047] Con el fin de incrementar la transferencia de sustancia de preferencia se utilizan los denominados mediadores de transporte o aceleradores de transporte los cuales, sin embargo, pueden ser el agente activo mismo.

10 [0048] De especial interés son compuestos químicos de bajo peso molecular que aceleran o facilitan la absorción del agente activo dentro de la pared vascular de modo que el agente activo de la presente invención o combinación de agentes activos puedan ser transportado durante el tiempo breve de exposición en una manera controlada y en la dosis programada a través de la membrana celular al interior del citosol.

15 [0049] En la presente invención el acelerador de transporte puede también funcionar como un vehículo. Son posibles varias opciones: el enlace entre el agente activo y el vehículo ya existe y se corta después de entrar a la célula, o este se forma en el exterior de la membrana durante el tiempo del pase a través de la membrana y se corta de nuevo después de esto, o el vehículo y el agente activo forman una entidad que subsiste también en el citosol, pero que no afecta en forma negativa la eficacia del agente activo.

20 [0050] Dichas propiedades son presentadas por sustancias que interactúan directamente con la capa bilipídica de la membrana celular, con receptores en la membrana celular o que entran al citosol mediante proteínas de transporte de membrana que actúan como portadores o canales (bombas iónicas) en las cuales estas cambian el potencial de membrana y por lo tanto la permeabilidad de la membrana celular. De esta manera se facilita o acelera la absorción de un agente activo al interior de las células.

25 [0051] En primer lugar, la capacidad de las sustancias de difundirse a través de una membrana al interior de la célula corresponde directamente con el tamaño de la sustancia. Moléculas más pequeñas pasan más fácilmente que las moléculas más grandes. Las moléculas que tienen un número menor de enlaces de puente de hidrógeno también se difunden en forma correspondiente más rápida que las moléculas ávidas para formar puentes de hidrógeno. También es importante la polaridad de la molécula. Tomando estos hechos en consideración se puede utilizar un número de sustancias sintéticas, semisintéticas y originales para cambiar la permeabilidad de una membrana celular de manera tal que el ingreso de un agente activo suceda en forma óptima.

30 [0052] Por lo tanto, existen dos posibilidades que también se pueden combinar para soportar el transporte de uno o más agentes activos al interior de las células:

- 35
1. El acelerador o mediador de transporte ocasiona una transferencia inmediata de sustancia al interior de las células limitada por el tiempo de exposición con el dispositivo médico.
 - 40 2. Después de retirar el dispositivo médico, el acelerador o mediador de transporte se adhiere a la pared celular en combinación con el agente activo y posiblemente un vehículo que ayude a la adhesión (o depósito). Por lo tanto la difusión del agente activo al interior de las células ocurre en forma retardada y controlada por la dosis.

45 [0053] Los mediadores de transporte, el agente activo o combinación de agentes activos así como una posible matriz se pueden aplicar sobre el dispositivo médico en forma adhesiva y/o covalente, cubriendo parcial o completamente:

- 50
1. El mediador de transporte y el agente activo se adhieren en forma adhesiva y/o covalente sobre el dispositivo médico o sobre una matriz aplicada en forma adhesiva o covalente.
 - 55 2. El mediador de transporte y el agente activo se unen en forma covalente y se adhieren en forma adhesiva sobre el dispositivo médico o sobre una matriz aplicada en forma adhesiva o covalente sobre el dispositivo médico.
 3. El mediador de transporte y el agente activo se unen en forma covalente y se adhieren en forma covalente sobre el dispositivo médico o sobre una matriz aplicada en forma adhesiva o covalente sobre el dispositivo médico.

[0054] En muchos casos, el efecto de las sustancias mencionadas no queda limitado a las propiedades de transporte, sino que estas de manera adicional presentan un efecto benéfico positivo.

60 [0055] Los globos de catéter de conformidad con la invención se utilizan para prevenir o reducir reestenosis, particularmente reestenosis en el stent.

65 [0056] Los globos de catéter son particularmente adecuados para tratamiento y profilaxis de enfermedades vasculares que se originan a partir de un decremento en el esfuerzo cortante de la pared o de un incremento concomitante en la adhesión y emigración de leucocitos inducida por estiramiento. Dichos procesos con frecuencia se presentan en las bifurcaciones de los vasos. Los globos de catéter de conformidad con la invención pueden

ocasionar un incremento en el esfuerzo cortante de la pared y un reforzamiento o activación de células de músculo liso (SMC), o del endotelio vascular, reduciendo o disminuyendo de esta manera hasta niveles fisiológicos la adhesión de trombocito y la diapédesis de leucocitos presentes en el torrente sanguíneo. Esto previene los procesos inflamatorios y evita por ejemplo enfermedades inflamatorias del intestino crónicas, de manera notoria enfermedad de Crohn así como aterosclerosis, estenosis o reestenosis.

[0057] Como se mencionó previamente, estos son en su mayoría compuestos de bajo peso molecular que facilitan directa o indirectamente el transporte a través de la membrana.

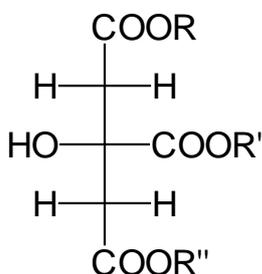
[0058] Sustancias apropiadas para mediación de transporte son por ejemplo: citratos tales como citrato de acetiltributilo y citrato de acetiltriethyl, citrato de tributilo y triethyl.

[0059] La combinación de un mediador de transporte a través de membranas y agente activo se puede materializar en diferentes modalidades:

1. El mediador de transporte y el agente activo son idénticos.
2. El mediador de transporte y el agente activo no son idénticos, pero apoya al otro en su acción.
3. El mediador de transporte no tiene influencia sobre el efecto del agente activo agregado y sirve exclusivamente como un vehículo de transporte.

[0060] En particular, los citratos y ésteres de citrato son componentes excelentes para un recubrimiento, o para la disolución de un recubrimiento. Se ha demostrado que los citratos y ésteres de citrato favorecen la adhesión del recubrimiento liberado al tejido y promueven la absorción de uno o más agentes activos al interior del tejido y de las células.

Los citratos tienen la siguiente estructura:



en la cual R, R' y R'' son de manera independiente uno del otro hidrógeno o un grupo alquilo, arilalquilo o cicloalquilo el cual puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido con por lo menos un radical funcional o no está sustituido.

[0061] Como grupos funcionales se pueden elegir los siguientes radicales:

-H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COO-ciclo-C₃H₅, -COOCH(CH₃)₂, -OOC-CH₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-ciclo-C₃H₅, -OOC-CH(CH₃)₂, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONH-ciclo-C₃H₅, -CONH[CH(CH₃)₂], -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON(ciclo-C₃H₅)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCO-ciclo-C₃H₅, -NHCO-CH(CH₃)₂, -NHCO-OCH₃, -NHCO-OC₂H₅, -NHCO-OC₃H₇, -NHCO-O-ciclo-C₃H₅, -NHCO-OCH(CH₃)₂, -NHCO-OC(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NH-ciclo-C₃H₅, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N(ciclo-C₃H₅)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₃H, -SO₃CH₃, -SO₃C₂H₅, -OCF₃, -OC₂F₅, -NHCO-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, -O-CO-NH₂, -O-CO-NHCH₃, -O-CO-N(CH₃)₂, -O-CO-N(C₂H₅)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -ciclo-C₃H₅, -ciclo-C₄H₇, -ciclo-C₅H₉, -ciclo-C₆H₁₁, -Ph, -CH₂-Ph, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH.

[0062] Se prefieren los grupos alquilo antes mencionados, grupos alquilo sustituidos así como diésteres y en especial triésteres de ácido cítrico.

Métodos de recubrimiento

- 5 **[0063]** El uso de acuerdo con la invención de un ester de citrato y paclitaxel se realiza por métodos para recubrir globos de catéter.
- 10 **[0064]** El globo de catéter se recubre ya sea completa o parcialmente con una solución de las sustancias a ser aplicadas incluyendo el agente activo o combinación de agentes activos mediante un método de aspersión, inmersión, aplicación con brocha, rociado, rodadura, dispersión, pipeteo o electro-hilatura, o se recubre parcial o completamente con una matriz.
- 15 **[0065]** Como solventes se pueden utilizar compuestos orgánicos volátiles tales como diclorometano, cloroformo, etanol, acetona, heptano, n-hexano, DMF, DMSO, metanol, propanol, tetrahidrofurano (THF) , cloruro de metileno, eter, benceno, acetonitrilo, ester etílico y métilico de ácido acético, ciclohexano y mezclas correspondientes de los mismos. De conformidad con el material de recubrimiento (por ejemplo hidrogeles o agentes activos solubles en agua) también podría ser deseable la presencia de agua.
- 20 **[0066]** Cuando se elige el solvente en general es de primordial importancia que el material del globo de catéter no se disuelva o se vuelva inútil, o que el tiempo de exposición sea tan breve que no se presenten daños.
- 25 **[0067]** El globo de catéter se puede recubrir ya sea en estado expandido o en estado plegado, recubrir parcial o completamente.
- 30 **[0068]** El recubrimiento se puede efectuar mediante un método de aspersión, inmersión, aplicación con brocha, rociado, arrastre, rodadura y/o pipeteo. Los métodos de pipeteo, arrastre, rodadura o rociado son particularmente apropiados para uso en globos de catéter plegados o globos con pliegues, ya que con estos métodos la solución que contiene al agente activo o combinación de agentes activos se puede aplicar específicamente en o debajo de los pliegues. Con esto es importante que no se presenten problemas en cuanto a funcionalidad por parte de este recubrimiento parcial. Por ejemplo, los pliegues no se deben adherir entre sí mientras se expanden y de esta manera contrarrestar la expansión. Del mismo modo, la presión nominal en el globo no se debe incrementar más allá del valor máximo con el fin de contrarrestar las fuerzas adhesivas del recubrimiento en los pliegues. También se debe evitar la expansión no uniforme. En ningún caso el recubrimiento debe dificultar las características de expansión del catéter de globo.
- 35 **[0069]** Asimismo, el globo de catéter se puede recubrir junto con un stent engarzado, o un stent desnudo así como un stent ya recubierto se puede montar en el globo de catéter recubierto obteniendo de esta manera un sistema de por ejemplo un agente activo que sea liberado rápidamente del globo de catéter y un agente activo que sea liberado lentamente del recubrimiento del stent.
- 40 **[0070]** En combinación con un stent que esté recubierto completamente y que pueda liberar un agente activo, un catéter de globo liberador de sustancia activa es particularmente conveniente en la fase temprana del proceso de curación, ya que solamente de esta manera se puede lograr el contacto completo con el sector a ser tratado y que el agente activo entre completamente a la pared vascular afectada. El sector afectado completo queda provisto con agente activo cuando es expuesto a la superficie del catéter del globo mientras que el stent con una superficie de preferencia pequeña cubre únicamente una porción pequeña de la superficie de la pared vascular.
- 45 **[0071]** Se deben proveer ventajas iguales para las zonas marginales del stent que continuamente ocasionan problemas. Un globo de catéter que pueda liberar un agente activo también en las zonas marginales suministra o brinda una provisión óptima para el vaso incluso en las zonas problemáticas del stent.
- 50 **[0072]** Los globos de catéter con una superficie especial de preferencia se recubren con el método de asperjado o pipeteo. En el método de asperjado, el globo de catéter se suspende en una manera giratoria y la forma del globo de catéter se estabiliza mediante un vacío ligero. Por ejemplo, se puede evitar que los pliegues de un globo plegado se volteen o deslicen y por lo tanto se evita efectuar el recubrimiento no específicamente local.
- 55 **[0073]** El globo de catéter sujetado de esta manera se asperja brevemente varias veces al tiempo que se seca de manera intermitente. Si se desea, la capa protectora exterior o capa de barrera también se aplica de preferencia mediante asperjado.
- 60 **[0074]** El método de pipeteo es particularmente apropiado para el recubrimiento de un catéter de globo. En este caso el catéter de globo sujetado en forma giratoria (con o sin un stent) se recubre por medio de una boquilla fina prolongada con capilares a través de los cuales sale la solución de recubrimiento en toda la longitud del catéter de globo.
- 65 **[0075]** En el método de pipeteo o rociado una boquilla o cánula fina se mueve por debajo de los pliegues para llenar de preferencia los pliegues de un globo con pliegues, y la solución a ser aplicada se rocía dentro del pliegue en donde la boquilla o cánula de preferencia se mueve a lo largo del pliegue o, cuando la boquilla o cánula son

estacionarias, el globo con pliegues se mueve a lo largo del pliegue. Este método permite un recubrimiento muy preciso y exacto de cada uno de los pliegues, o del globo completo. En caso de utilizar un solvente, el solvente se evapora o se elimina al vacío.

5 **[0076]** Si la consistencia de la mezcla o solución que se va a aplicar permite que esta fluya dentro de los pliegues, el globo con pliegues se posiciona horizontalmente con uno de los pliegues boca arriba, o de preferencia inclinado en un ángulo de 5 a 25 grados, de modo tal que la jeringa o boquilla se pueda colocar en el extremo más bajo del globo con pliegues en la abertura del pliegue y la mezcla puede fluir por sí misma al interior del pliegue y llenarlo completamente.

10 **[0077]** Una vez que la mezcla tiene una consistencia tal que esta ya no puede fluir fuera del pliegue, el globo con pliegues se voltea y se llena el siguiente pliegue hasta que todos, en general 4 a 6, los pliegues del globo se llenan. Los globos con pliegues de preferencia se recubren en estado empacado, pero algunas modalidades especiales de los globos con pliegues también se pueden recubrir cuando están siendo expandidos.

15 **[0078]** Dicho método de recubrimiento comprende los pasos de

- a) proveer un globo con pliegues,
- 20 b) colocar un pliegue del globo en una posición horizontal o inclinada hasta 25 grados,
- c) colocar la abertura de la jeringa en la abertura del pliegue que mira hacia la parte superior del globo,
- d) efectuar un movimiento relativo de la abertura de la jeringa y el globo con pliegues a lo largo del pliegue,
- e) llenar el pliegue durante el movimiento con una mezcla de un agente activo y una sal y/o un medio de contraste iónico en un solvente apropiado,
- 25 f) si fuera necesario, secar la mezcla dentro del pliegue hasta un grado tal que no se pueda presentar escurrimiento de la mezcla,
- g) girar el globo en 360° divididos entre el número de pliegues
- h) repetir los pasos b) a g) hasta que se llenen todos los pliegues, y
- i) secar las mezclas dentro de los pliegues hasta que la mezcla se endurezca.

30 **[0079]** Si se utilizan soluciones más fluidas, la abertura de la jeringa se coloca, en el paso c), en el extremo inferior y el pliegue se llena sin un movimiento relativo de conformidad con el paso d) principalmente debido a las fuerzas capilares.

35 **[0080]** Otro método está dirigido al recubrimiento de globos de catéter con sustancias polimerizables oleosas. Este método comprende los pasos de:

- a) proveer un globo de catéter,
- b) proveer una mezcla que consiste de por lo menos 50% en peso de sustancias oleosas con por lo menos un enlace múltiple y que contenga por lo menos un agente activo,
- 40 c) aplicar un lubricante sobre la superficie del globo de catéter principalmente para evitar la adhesión de las sustancias oleosas a la superficie del globo de catéter,
- d) aplicar la mezcla oleosa sobre el lubricante o la capa lubricante en el globo de catéter,
- e) hacer girar el globo de catéter durante el paso de recubrimiento d),
- 45 f) iniciar la polimerización por medio de luz, oxígeno o iniciadores de radicales hasta obtener una capa polimérica no dura sino elástica,
- g) si fuera necesario, repetir los pasos de recubrimiento d) a f) .

50 **[0081]** Los métodos para recubrimiento de pliegue o para llenado de pliegue son el método de pipeteo, también llamado método capilar, el método de rociado y el método de aspersión, también llamado método de aspersión de pliegue, con el fin de aclarar la diferencia con el método de aspersión no selectivo para el globo de catéter completo.

[0082] Estos métodos para recubrir o llenar los pliegues de un globo con pliegues de un catéter se efectúan de tal manera

- 55 a) se libera una composición que contiene un agente activo en el extremo distal o en el extremo proximal de un pliegue del globo con pliegues del catéter y los pliegues se llenan mediante fuerzas capilares; o
- b) una jeringa que libera continuamente un flujo continuo de una composición que contiene un agente activo se mueve a lo largo de un pliegue con relación al globo con pliegues del catéter; o
- 60 c) una pluralidad de aberturas de liberación alineadas se mueve por debajo de los pliegues de un globo con pliegues y en forma concomitante se libera una composición que contiene un agente activo desde la pluralidad de aberturas de liberación hacia el pliegue.

[0083] Es conveniente que este método de recubrimiento o llenado se pueda efectuar de preferencia en estado empacado o desinflado o en un estado cuando mucho 10% inflado del globo de catéter. La frase "estado cuando mucho 10% inflado" significa que el globo de catéter ha experimentado un 10% de inflación o expansión de la

expansión máxima planeada durante la dilatación. Si la expansión planeada durante la dilatación es referida como 100% y el estado desinflado se fija en 0%, una inflación de 10% resulta de la siguiente fórmula:

$$5 \quad \frac{(\text{diámetro del globo de catéter desinflado})}{(\text{diámetro del globo de catéter inflado} - \text{diámetro del globo de catéter desinflado})} / 10$$

10 **[0084]** Asimismo, varios o todos los pliegues se pueden recubrir o llenar en forma concomitante de conformidad con los métodos de la invención, o el recubrimiento y llenado pueden ser específicos. Un llenado o recubrimiento específico de los pliegues significa que únicamente se llenan o recubren los pliegues y que la superficie del globo de catéter fuera de los pliegues no se va a recubrir.

15 **[0085]** Se ha demostrado que es particularmente conveniente hacer girar el globo con pliegues en la dirección de las aberturas de los pliegues después que se ha llenado uno o más o todos los pliegues. Esta rotación conduce a una distribución completa y uniforme de la solución de recubrimiento en los pliegues y a una liberación de posibles obturaciones ocasionadas por bolsas de aire. Después de girar el globo con pliegues se puede efectuar un llenado adicional de pliegues previamente llenados o pliegues vacíos.

20 **[0086]** Durante o después de la rotación, la composición en los pliegues se seca a presión atmosférica o a presión ligeramente reducida. El secado o endurecimiento de la composición ocurre al eliminar dicho por lo menos un alcohol mediante evaporación. La composición seca tiene una consistencia porosa y se puede desprender muy fácilmente de la superficie del globo durante la dilatación. El alcohol como un solvente ha sido eliminado excepto por el residuo normal, y el medio de contraste forma una matriz porosa para el agente y adicionalmente puede liberar el agente activo rápidamente y en una cantidad alta después de dilatar el globo con pliegues. Además, el método tiene la ventaja de ser ahorrativo en cuanto a material ya que únicamente se recubren o llenan los pliegues y por lo tanto no se localiza agente activo en la superficie exterior del globo que se pudiera perder durante la introducción del catéter.

30 **Descripción general de los métodos de recubrimiento**

método de pipeteo - método capilar

[0087] Este método comprende los siguientes pasos:

- 35 a) proveer un globo de catéter empacado, plegado,
 b) proveer un dispositivo de recubrimiento con una abertura que pueda liberar en forma puntual la solución de recubrimiento,
 c) colocar la abertura que pueda liberar en forma puntual la solución de recubrimiento en el extremo proximal o distal de un pliegue del globo de catéter,
 40 d) liberar una cantidad definida de la solución de recubrimiento a través de la salida en el extremo proximal o distal de un pliegue, y
 e) llenar el pliegue con la solución de recubrimiento debido a los efectos capilares.

45 **[0088]** Opcionalmente, puede haber incluso un paso f) para secado:

- f) secar la solución de recubrimiento en el pliegue en donde el globo de catéter se hace girar durante el secado alrededor de su eje longitudinal en dirección de la abertura de los pliegues.

50 **[0089]** Este método recubre o llena específicamente los pliegues y se puede efectuar con cualquier solución de recubrimiento que sea tan viscosa que es arrastrada por acción de fuerzas capilares, o por utilizar adicionalmente la fuerza de gravedad, al interior del pliegue en el transcurso de 5 minutos, de preferencia 2 minutos, y de esta manera llena completamente el pliegue.

método por rociado o método con jeringa:

55 **[0090]** Este método comprende los siguientes pasos:

- 60 a) proveer un globo de catéter empacado, plegado,
 b) proveer un dispositivo de recubrimiento con por lo menos una boquilla o por lo menos una salida con forma de jeringa,
 c) colocar la boquilla o la salida en el extremo proximal o distal de un pliegue del globo de catéter,
 d) mover la boquilla o la salida a lo largo del pliegue con relación al pliegue, y
 e) liberar un flujo de solución de recubrimiento definido en términos de tiempo y distancia cubierta.

65 **[0091]** Opcionalmente, puede haber incluso un paso f) para secado:

- f) secar la solución de recubrimiento en el pliegue o distribuir uniformemente el recubrimiento en el pliegue en donde el globo de catéter se hace girar alrededor de su eje longitudinal en dirección de la abertura de los pliegues.

5 **[0092]** Este método recubre o llena específicamente los pliegues y se puede efectuar con cualquier solución de recubrimiento que sea tan viscosa que esta se puede utilizar para llenar el pliegue por medio de boquillas pequeñas o salidas pequeñas.

10 **método por aspersión o por aspersión de pliegue:**

[0093] Este método comprende los siguientes pasos:

- 15 a) proveer un globo de catéter empacado, plegado,
 b) proveer un dispositivo de recubrimiento con una pluralidad de aberturas de liberación alineadas,
 c) insertar la pluralidad de aberturas de liberación alineadas bajo el pliegue de un globo de catéter,
 d) liberar en forma concomitante una cantidad definida de la solución de recubrimiento desde las aberturas de liberación al interior del pliegue; y
 e) secar la solución de recubrimiento en el pliegue .

20 **[0094]** Opcionalmente, puede haber incluso un paso f) para secado:

- f) secar la solución de recubrimiento en el pliegue o distribuir uniformemente el recubrimiento en el pliegue en donde el globo de catéter se hace girar alrededor de su eje longitudinal en dirección de la abertura de los pliegues.

25 **[0095]** Este método recubre o llena específicamente los pliegues y se puede efectuar con cualquier solución de recubrimiento que sea tan viscosa que se puede utilizar para llenar el pliegue por medio de boquillas pequeñas o salidas pequeñas.

30 **método por arrastre o método por arrastre de gota:**

[0095] Este método comprende los siguientes pasos:

- 35 a) proveer un globo de catéter en un estado plegado, parcialmente inflado o completamente inflado,
 b) proveer un dispositivo de recubrimiento con un dispositivo dispensador,
 c) formar una gota de la solución de recubrimiento en el dispositivo dispensador,
 d) arrastrar la gota sobre la superficie del globo de catéter que se va a recubrir sin que el dispositivo surtidor entre en contacto con la superficie del globo de catéter, y
 e) volver a dosificar la solución de recubrimiento de modo que la gota mantenga sustancialmente su tamaño.

40 **[0097]** Este método elegante y, particularmente para el globo de catéter, cuidadoso, utiliza una gota de la solución de recubrimiento que se mueve o arrastra sobre la superficie del globo sin que el dispositivo dispensador entre en contacto con la superficie del globo y de esta manera la gota así como la superficie del globo se mueven una con relación a la otra.

45 **[0098]** La solución de recubrimiento se vuelve a dosificar de manera tal que la gota mantiene sustancialmente su tamaño así como la conexión del dispositivo dispensador con la superficie del globo. Por medio de un dispositivo medidor de volumen, se puede determinar exactamente la cantidad dispensada de solución de recubrimiento después de efectuar el recubrimiento y por lo tanto la cantidad de agente activo en el globo.

50 **método de arrastre de filamento:**

[0099] Este método comprende los siguientes pasos:

- 55 a) proveer un globo de catéter en un estado plegado, parcialmente inflado o completamente inflado,
 b) proveer un dispositivo de recubrimiento con un dispositivo dispensador en forma de un filamento, esponja, tira de cuero o pieza de material textil,
 c) proveer una solución de recubrimiento,
 d) empapar el dispositivo dispensador con la solución de recubrimiento,
 60 e) transferir la solución de recubrimiento desde el dispositivo dispensador a la superficie del globo de catéter que se va a recubrir, y
 f) volver a dosificar la solución de recubrimiento de manera tal que se presente un suministro consistente de la solución de recubrimiento desde el dispositivo dispensador a la superficie del globo de catéter que se va a recubrir.

65

5 **[0100]** De igual manera, este método muy elegante también es muy suave para la superficie del globo de catéter debido a que el dispositivo dispensador entra en contacto con la superficie del globo pero está configurado de manera tal que este no puede dañar la superficie del globo. El dispositivo dispensador se arrastra o jala sobre la superficie del globo mediante un movimiento del globo de catéter relativo al dispositivo dispensador y de esta manera libera una cantidad definida de la solución de recubrimiento. Por medio de un dispositivo para medición de volumen, se puede determinar exactamente la cantidad suministrada de solución de recubrimiento transferida al globo después del recubrimiento, y de esta manera se obtiene la cantidad exacta de agente activo sobre la superficie del globo.

10 **método de punta con bola o método de rodadura:**

[0101] Este método comprende los siguientes pasos:

- 15 a) proveer un dispositivo de recubrimiento con una punta con bola para transferir la solución de recubrimiento a la superficie del globo de catéter que se va a recubrir,
 b) proveer a una solución de recubrimiento acceso a la punta con bola,
 c) ajustar la punta con bola del dispositivo de recubrimiento sobre la superficie del globo de catéter que se va a recubrir,
 20 d) ejercer una presión sobre la punta con bola del dispositivo de recubrimiento para permitir el flujo de la solución de recubrimiento hacia el exterior, y
 e) efectuar trazos en la superficie del globo de catéter que se va a recubrir con la punta con bola transfiriendo de esta manera la solución de recubrimiento a la superficie del globo de catéter que se va a recubrir.

25 **[0102]** En este método también bastante elegante el dispositivo dispensador se hace rodar sobre la superficie del globo mediante un movimiento del globo de catéter con relación al dispositivo dispensador y de esta manera libera, por medio de una punta con bola, una cantidad de la solución de recubrimiento a la superficie del globo la cual se puede determinar con un dispositivo para medición de volumen.

30 **secado por rotación:**

[0103] Como se mencionó anteriormente los globos de catéter recubiertos o rellenos se pueden secar durante la rotación después de recubrir o llenar cada pliegue o después de recubrir o llenar todos los pliegues, o de llenar o recubrir los pliegues que se van a recubrir o llenar en caso que no todos los pliegues se tengan que recubrir o llenar.

35 **[0104]** La mayoría de las veces esto se indica como paso f) en los métodos descritos.

globos de catéter recubiertos

40 **[0105]** De conformidad con los métodos descritos en la presente invención se pueden recubrir globos de catéter sin un stent y también parcialmente con un stent, de modo que la presente invención se refiere a globos de catéter recubiertos que se pueden obtener utilizando los métodos descritos en la presente invención.

45 **[0106]** Una modalidad particularmente preferida utiliza un globo de catéter con un stent engarzado. Estos stents pueden ser stents no recubiertos (desnudos) o de preferencia stents recubiertos con solo una capa hemocompatible. Como capa hemocompatible se prefieren en particular los derivados de heparina y quitosana descritos en la presente invención y en particular heparina desulfatada y re-acetilada o re-propionilada.

50 **[0107]** Asimismo, existe la opción de aplicar por debajo y/o sobre la capa que contiene al mediador de transporte incluso una o más capas de agente activo o un polímero puros o un polímero que contenga un agente activo.

[0108] Durante el uso de los globos con pliegues los cuales forman pliegues cuando se empaacan, estos se pueden llenar con agente activo y mediador de transporte. En este caso el método de pipeteo es particularmente apropiado.

55 **[0109]** Si estuviera presente un solvente, este se puede eliminar a presión reducida, secando de esta manera la mezcla dentro de los pliegues. En la dilatación de dicho globo, el cual generalmente se utiliza sin un stent, los pliegues se voltean o ensanchan hacia el exterior y de esta manera liberan su contenido hacia la pared vascular.

60 **[0110]** Los globos de catéter recubiertos se utilizan particularmente para mantener abiertas las estructuras tipo conducto, por ejemplo, el tracto urinario, esófago, tráquea, conductos biliares, tracto renal, vasos sanguíneos en el cuerpo entero incluyendo el cerebro, duodeno, piloro, intestinos delgado y grueso, pero también para mantener abiertas salidas artificiales, tales como las utilizadas para el intestino o la tráquea.

65 **[0111]** Por lo tanto, los globos de catéter recubiertos son apropiados para la prevención, reducción o tratamiento de estenosis, reestenosis, aterosclerosis y todas las otras formas de vasos ocluidos o estenosis de pasajes o salidas.

5 [0112] Los catéteres de globo de conformidad con la invención sin un stent son particularmente apropiados para el tratamiento de estenosis en el stent, es decir o el tratamiento de estenosis recurrente de vasos dentro de un stent ya implantado el cual de preferencia no es biorresorbible. En dichas reestenosis en el stent, la colocación de otro stent dentro del stent ya existente es particularmente problemática debido a que el vaso en general puede ser ensanchado solo muy poco por el segundo stent. En este caso, la aplicación de un agente activo por medio de dilatación del globo ofrece un método de tratamiento ideal debido a que este tratamiento se puede repetir varias veces, si fuera necesario, y desde un punto de vista terapéutico se puede obtener el mismo resultado o resultados significativamente mejores que con otra implantación de stent.

10 [0113] Asimismo, los globos de catéter de conformidad con la invención sin un stent engarzado son particularmente apropiados para el tratamiento de vasos pequeños, de preferencia vasos sanguíneos pequeños. Vasos pequeños se refiere a aquellos vasos con un diámetro de vaso menor de 2,5 mm, de preferencia menor de 2,2 mm.

15 [0114] Para resumir, para el uso de matrices y excipientes seleccionados se aplica lo siguiente:

[0115] Las matrices y excipientes antes mencionados así como sus mezclas y combinaciones de preferencia tienen por menos una de las siguientes características para la aplicación local satisfactoria de uno o más agentes activos:

- 20 1) el tiempo de exposición del globo de catéter es suficiente para la transferencia de una cantidad terapéutica apropiada del agente activo al interior de las células,
- 2) durante la exposición se adhiere a la pared vascular una cantidad suficiente de material de recubrimiento que contiene al agente activo para asegurar el efecto terapéutico deseado, y esto es particularmente preferido,
- 25 3) que el recubrimiento que contiene al agente activo y que está presente en el globo de catéter una afinidad más alta hacia la pared vascular que hacia la superficie del implante de modo que se pueda presentar una transferencia óptima del agente activo hacia el objetivo. Esto funciona de manera excelente particularmente para recubrimientos pastosos, tipo gel u oleosos.

30 [0116] Desde luego, en todos los casos, un stent recubierto o no recubierto puede formar un sistema con el catéter de globo, dependiendo de los requerimientos individuales. De igual manera, si fuera necesario, se pueden agregar otros excipientes tales como por ejemplo agentes para diagnóstico por imágenes.

35 [0117] Por ejemplo, el tiempo de exposición de la modalidad particularmente preferida de un catéter de globo recubierto con paclitaxel utilizando el método de aspersión es de antemano suficiente para aplicar una cantidad terapéutica de paclitaxel la cual es depositada de manera amorfa por el método de aspersión sobre y al interior de la pared celular. En este caso, un stent que se hace hemocompatible con un oligosacárido semi-sintético y también recubierto con paclitaxel sirve como un depósito para la elución de cantidades adicionales de agente activo pensado para un intervalo de tiempo más largo.

40 [0118] Debido a la consistencia amorfa del paclitaxel sobre el stent y el globo de catéter, obtenida a partir del método de aspersión especial, el paclitaxel no es eliminado ni lavado de la superficie durante la introducción del catéter, de modo que la cantidad deseada de agente activo llega a su objetivo y es liberada en el mismo mediante dilatación hacia la pared vascular. Debido al recubrimiento concomitante del stent y el globo de catéter, el vaso queda completamente cubierto con el agente activo. Se prefiere también que el globo de catéter esté también recubierto con paclitaxel en las secciones que se extienden a los extremos del stent de modo que se presente un suministro de paclitaxel al vaso (o en lugar de paclitaxel cualquier otro agente activo) también en la sección de los extremos del stent y más allá de los mismos en 1 a 3 milímetros en la dirección proximal y distal. En este caso también la estructura amorfa de paclitaxel es de importancia primordial debido a que solamente de esta manera la superficie de la capa con agente activo se alarga de tal manera que se adhiere una cantidad óptima del agente activo a la pared celular y puede entrar a la pared celular o a las células.

50 [0119] La adición de un vasodilatador que actúa directamente sobre la pared celular o de un vehículo que permee fácilmente la membrana (por ejemplo DMSO, PETN, lecitina) puede incluso incrementar de manera significativa la absorción al interior de las células durante un tiempo de exposición acumulado de preferencia de 30 a 300 segundos

55 Descripción de las figuras

60 [0120] La figura 1 muestra un dispositivo de recubrimiento de conformidad con el método de punta con bola, en el cual la solución de recubrimiento está dentro del dispositivo de recubrimiento y es liberada mediante una bola giratoria sobre la superficie que se va a recubrir.

Ejemplos**Ejemplo 1**

5 **[0121]** Se recubre un globo de catéter con un recubrimiento bioestable de nitrato de celulosa utilizando el método de arrastre de gota.

10 **[0122]** Para este propósito, el catéter se fija en el adaptador del motor de rotación de manera tal que este se fija horizontalmente sin que se pueda doblar o combar. El dispositivo dispensador se fija sobre el globo de modo tal que la distancia de la pipeta a través de la cual sale la solución de recubrimiento tiene un tamaño tal que la gota que sale entra en contacto con la superficie del globo sin que se desprenda de la punta de la pipeta. La velocidad a la cual sale la solución de recubrimiento se ajusta de manera tal que la gota no se pueda salir durante el movimiento longitudinal del globo de catéter. Cuando la superficie superior del globo se recubre completamente de esta manera, el globo se hace girar hasta que el sector adyacente se pueda recubrir en la misma dirección longitudinal.

15 **[0123]** El procedimiento se repite tantas veces como sea necesario hasta que el catéter del globo haya efectuado un ciclo completo.

20 **[0124]** La enzima NOS III o HO-1 se inmoviliza sobre esta capa entrelazándola con glutardialdehído después de la aplicación. Sin embargo, la enzima mantiene un grado de actividad suficiente para formar CO o NO después de implantar el stent.

[0125] Sobre esta capa se aplica una capa de agente activo puro constituida por paclitaxel.

25 **[0126]** Si fuera necesario, la capa de agente activo de paclitaxel se puede recubrir con una capa de barrera de poliláctidos, poliglicólidos, polianhídridos, polifosfazenos, poliortoésteres, polisacáridos, polinucleótidos, polipéptidos, poliolefinas, polímeros de cloruro de vinilo, polímeros fluorados, teflón, acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos, polivinilacetales, poliacrilatos, polimetacrilatos, poliestireno, poliamidas, poli-imidas, poliacetales, policarbonatos, poliésteres, poliuretanos, poli-isocianatos, polisilicones así como copolímeros y mezclas de dichos polímeros.

30 **Ejemplo 2**

35 **[0127]** El catéter de globo se recubre todo con una solución alcohólica de un medio de contraste que contiene yodo y paclitaxel (u otro agente activo o combinación de agentes activos) utilizando el método de arrastre de filamento.

[0128] Para este fin, se produce una solución de medio de contraste al 2% en la cual se disuelve una cantidad de paclitaxel que produzca una solución al 30% del agente activo.

40 **[0129]** El globo se recubre completamente con esta solución y después se seca bajo rotación lenta alrededor del eje longitudinal a temperatura ambiente durante por lo menos tres horas. Este procedimiento se repite por lo menos una vez.

45 **[0130]** Después de completar el secado del catéter de globo recubierto con agente activo, este se recubre con una solución de PVA al 1%, por ejemplo con una capa superior, en la misma forma o utilizando otro método apropiado tal como el método de rodadura.

Ejemplo 3^a

50 **[0131]** El globo con pliegues expandido a la presión nominal se sumerge en una solución para inmersión al 1% de paclitaxel y cloroformo durante 5 a 10 segundos y posteriormente se seca bajo rotación alrededor del eje longitudinal hasta tal grado que se evapora la mayor parte del cloroformo. Después de completar el secado, el globo se desinfla de nuevo en la corriente de aire.

Ejemplo 3b

55 **[0132]** El globo con pliegues se fija en una posición horizontal en el eje de rotación de modo tal que el pliegue que se va a llenar quede siempre boca arriba. Por lo tanto, cada pliegue se llena paso a paso con una solución que contiene un agente activo (por ejemplo proveniente del ejemplo 17) que muestre una viscosidad tipo miel o jarabe (viscosidades de 10^2 a 10^5 mPa.s) desde el inicio hasta el final del pliegue por medio de una cánula de teflón como extensión de una jeringa de aguja.

60 **[0133]** Para este fin, la cánula de teflón se lleva al centro de la cavidad formada por el pliegue, y durante el movimiento del catéter fijado horizontalmente en su dirección longitudinal, se libera una cantidad definida de una solución de viscosidad alta dentro de la cavidad del pliegue (método de rociado). La cantidad del material de relleno está limitada de tal manera que el pliegue no se levanta del cuerpo del globo después de llenar y varía en forma correspondiente a diferentes dimensiones y fabricantes del globo.

65

Ejemplo 3c

5 [0134] Se puede recubrir el globo del ejemplo 7a, cargado con agente activo y vuelto a desinflar como el globo con pliegues del ejemplo 7b parcialmente cargado con agente activo, en un segundo paso utilizando el método de aspersión, con una capa exterior polimérica como barrera. Para este fin, la concentración de la solución polimérica para aspersión se debe mantener tan pequeña que la capa polimérica que se obtiene después de secar no obstaculice un despliegue regular. En este caso, por ejemplo, una solución de PVP al 0,5% es apropiada.

Ejemplo 4

10 [0135] Se recubre un globo de catéter con una capa de agente activo puro, constituida por paclitaxel. Después el globo de catéter se provee con una envoltura protectora para evitar el desprendimiento prematuro del agente activo, como la utilizada en los stents de Nitinol auto-dilatables. La envoltura protectora se puede retirar in vivo inmediatamente antes de la dilación.

Ejemplo 5

15 [0136] Se prepara una solución de heparina desulfatada en una mezcla de metanol/etanol y se acidula con ácido acético para obtener un valor de pH de 3 a 5. Se agrega paclitaxel a esta solución. Se recubre un globo de catéter con esta solución y posteriormente se efectúa un entrelazamiento ligero del recubrimiento seco sobre el globo con glutaraldehído.

Ejemplo 6

25 [0137] Un globo de catéter convencional se recubre de preferencia en un primer paso con un lubricante tal como grafito o un estearato, y posteriormente se recubre de preferencia utilizando el método de rociado con una mezcla viscosa de un aceite o grasa y un agente activo tal como rapamicina o paclitaxel. Si fuera necesario, se puede efectuar un endurecimiento ligero mediante auto-polimerización iniciada por moléculas de oxígeno o radiación y/o formadores de radicales. De esta manera se obtiene una superficie lisa sobre la superficie del globo de catéter, la cual en general no necesita protección adicional contra el desprendimiento prematuro. El globo de catéter se puede avanzar en su presente forma hacia la sección estenótica del vaso y una vez que llega a dicha sección se puede efectuar la transferencia del recubrimiento a la pared vascular mediante dilatación del globo, en la cual el lubricante que está directamente sobre la superficie del globo promueve el desprendimiento del recubrimiento oleoso.

Ejemplo 7

35 [0138] Partículas magnéticas en el intervalo nanométrico a micrométrico con un núcleo que contiene hierro se proveen, de conformidad con métodos conocidos, con una cubierta exterior que contiene grupos carboxilo. A estas partículas magnéticas se agrega paclitaxel en una mezcla de metanol/etanol y después la solución alcohólica se utiliza para recubrir el globo de catéter.

40 [0139] Esta solución de recubrimiento se puede aplicar utilizando el método de aspersión debido a su baja viscosidad. Si los pliegues de un globo se recubren de preferencia con esta solución, el método de aspersión de pliegue es particularmente apropiado. Si se efectúa un suministro a través de varias boquillas en forma concomitante de manera tal que el pliegue se asperje en forma concomitante a lo largo de la longitud completa del pliegue, se puede presentar un secado preliminar cuando se trabaja en una corriente de aire tibia, suave, de modo que todos los pliegues del globo se pueden recubrir en el tiempo más corto. Después se efectúa un secado por rotación.

45 [0140] Durante la dilatación se aplica a los globos de catéter recubiertos un campo magnético externo el cual inmoviliza las partículas magnéticas en la sección estenótica y de esta manera fomenta la absorción al interior de las células de músculo liso.

Ejemplo 8

55 [0141] Partículas magnéticas de ferrita se proveen con una cubierta orgánica que contiene al agente activo paclitaxel. Las partículas magnéticas se aplican sobre un globo de catéter en cuyo interior se puede generar un campo magnético para inmovilizar las partículas magnéticas.

60 [0142] Durante la dilatación del globo de catéter se invierte la polaridad del campo magnético y esto conduce a una repulsión de las partículas magnéticas desde la superficie del globo y a una absorción incrementada hacia el interior de las células de músculo liso.

Ejemplo 9

65 [0143] Se disuelve paclitaxel en DMSO que contiene aproximadamente 10% de agua en volumen. A esta solución se agregan oxalato de potasio, cloruro de sodio, ácido glutamínico y ácido oxálico y el globo de catéter se recubre

varias veces con esta solución utilizando el método de arrastre de filamento y se seca después de recubrir. Posteriormente, el globo de catéter recubierto se provee con una capa biodegradable de una lactama.

Ejemplo 10

[0144] Se prepara una mezcla de estearato de sodio, valerato de potasio, ácido malónico y paclitaxel en etilenglicol, etanol y agua, se utiliza para llenar una pipeta y se rocía por medio de la pipeta bajo los pliegues de un globo con pliegues. Después de secar se obtiene un recubrimiento pulverulento de los interespacios del pliegue, el cual se desprende fácilmente al dilatar el globo.

Ejemplo 11

[0145] Se mezcla paclitaxel con sulfato de magnesio, cloruro de potasio, cloruro de litio y acetato de sodio y se trabaja hasta obtener una pasta mediante adición de un solvente alcohólico, y para dilución posiblemente un medio de contraste, la cual después se utiliza para llenar una jeringa y se rocía debajo de los pliegues de un globo con pliegues y se seca ahí mismo al aire hasta que se obtiene un recubrimiento quebradizo. Durante el recubrimiento la punta de la boquilla para rociado se mueve a lo largo del pliegue aplicando una capa de pasta en el pliegue a lo largo de la dirección longitudinal del pliegue.

Ejemplo 12

[0146] Se prepara una solución alcohólica de baja viscosidad de paclitaxel cuya viscosidad es tan baja que la solución se arrastra por sí misma al interior de los pliegues a través de las fuerzas capilares. Por medio de un capilar colocado en un extremo del pliegue, se deja que la solución alcohólica de paclitaxel fluya al interior del pliegue hasta que las fuerzas capilares llenen completamente el espacio interior del pliegue. El contenido del pliegue se deja secar, el globo se hace girar y se llena el siguiente pliegue. Cada pliegue se llena solo una vez.

Ejemplo 13

[0147] Se prepara una mezcla de 70% de aceite de linaza y 30% de aceite de oliva. Esta mezcla se disuelve en cloroformo en una relación 1:1 y después de agregar paclitaxel (25% en peso) se aplica sobre un globo de catéter que gira uniformemente utilizando el método de rodadura. Después de evaporar el cloroformo en una corriente de aire suave, el catéter de globo se almacena en un cuarto de secado a 70°C de modo que se provee una superficie que de antemano es adhesiva pero lisa, altamente viscosa y que por lo tanto no impide la expansión del globo.

Ejemplo 14

[0148] Se monta un stent de cobalto / cromo en un globo de catéter de poliamida.

[0149] Después se aplica una solución de paclitaxel en DMSO sobre el stent por medio de una jeringa. La solución tiene una viscosidad tan baja que esta fluye entre los puntales de ajuste muy cerrado del stent y llena los interespacios entre la superficie del globo y la superficie interior del stent así como entre los puntales individuales del stent. El solvente se evapora y el agente activo puro sedimenta como un sólido sobre el globo del catéter bajo el stent, en los interespacios del stent y sobre el stent y la superficie del globo. El globo de catéter se recubre con agente activo en ambos extremos del stent por 2 a 3 mm aproximadamente más allá de los extremos del stent.

Ejemplo 15

[0150] Se prepara una solución de rapamicina en etanol y la solución se asperja varias veces sobre un globo de catéter sin un stent, mientras tanto el globo de catéter se seca dejando que se evapore el solvente.

[0151] Después de repetir el recubrimiento por aspersión tres veces, el globo de catéter finalmente se seca y se engarza un stent metálico no recubierto en el globo.

Ejemplo 16

[0152] Se recubre un globo de catéter comercialmente disponible con una cantidad de 3 pg de paclitaxel por mm² de superficie del globo. El recubrimiento se efectúa con el método de pipeteo utilizando una solución de paclitaxel en DMSO. La solución de DMSO puede contener de manera adicional sales, tales como acetato de sodio y de preferencia aminoácidos ácidos así como neutros, en una cantidad de hasta 1 mg por ml. Después el stent metálico de cobalto / cromo sin recubrir se engarza en el globo de catéter recubierto.

Ejemplo 17

[0153] Se recubre un globo de catéter con un stent metálico engarzado sin recubrir, con una solución de paclitaxel en DMSO utilizando el método de arrastre de gota. El procedimiento de recubrimiento se repite 3 a 4 veces hasta

que los interespacios entre la superficie del globo y la superficie interior del stent así como los interespacios de los puntales individuales del stent estén visiblemente llenos con agente activo.

5 [0154] Si se desea, se puede aplicar adicionalmente una capa protectora por ejemplo de un poliláctido sobre la capa con el agente activo paclitaxel.

Ejemplo 18

10 [0155] Se recubre un globo de catéter comercialmente disponible con una dispersión de paclitaxel en ester etílico de ácido acético con 5% en volumen de ácido acético para obtener una cantidad de 2-3 pg de paclitaxel por mm² de superficie del globo. Se engarza un stent biorresorbible de polihidroxibutirato en la superficie recubierta del globo.

Ejemplo 19

15 [0156] Se monta un stent de titanio en un globo de catéter con sus pliegues recubiertos con paclitaxel utilizando el método capilar y que tiene una cantidad de 1-2 pg de paclitaxel por mm² de pliegue, el cual se recubre con un sistema de vehículo polimérico de una poliétersulfona que contiene al agente activo paclitaxel en una dosis de preferencia citostática. El stent de titanio se recubre previamente con una solución de paclitaxel y la poliétersulfona en cloruro de metileno utilizando el método de pipeteo. En el stent de titanio están aproximadamente 0,5 pg de paclitaxel por mm² de superficie del stent.

Ejemplo 20

25 [0157] Se provee un globo de catéter recubierto con rapamicina embebida en un polímero de poliláctidopoliglicólido. Después se engarza un stent biorresorbible de poliláctido sobre este globo de catéter el cual se recubre con poliláctido que contiene paclitaxel en una cantidad de aproximadamente 1,0 pg por mm² de superficie del stent.

Ejemplo 21

30 [0158] Un globo con pliegues no dilatado se recubre completamente con un agente activo y un excipiente como vehículo utilizando el método de pipeteo descrito.

35 [0159] Para este fin se disuelven 150 mg de sirolimus en 4,5 ml de acetona y se mezclan con una solución de 100 µl de miristato de isopropilo en 450 µl de etanol. Después de aplicar la solución, el globo con pliegues se seca durante la noche.

Ejemplo 22

40 [0160] El globo con pliegues recubierto de conformidad con el ejemplo 25 se introduce dentro de un tubo de silicona lleno con PBS y después se expande a presión nominal durante 60 segundos. Posteriormente, se determinan el contenido de sirolimus remanente sobre el catéter de globo, la porción disuelta en la solución tamponada de PBS y el contenido de agente activo que se adhiere a la superficie interior del tubo, después de extraer con acetonitrilo mediante medición con HPLC:

45

determinación del contenido de sirolimus, mediante medición con HPLC, después de expandir el globo con pliegues [en %]		
sobre el globo con pliegues	en el tampón PBS	en la pared interior del tubo
35,2%	17,3%	47,5%

50

Ejemplo 23

Recubrimiento de un catéter con el método de arrastre de filamento

55 [0161] Cuando se inicia la rotación del catéter se provoca una presión negativa ligera sobre el globo, de modo que los pliegues no se doblan durante el movimiento giratorio del globo alrededor de su propio eje longitudinal. Posteriormente, el globo se pre-humecta con la solución humectante. Inmediatamente después, se efectúa el procedimiento de recubrimiento. Se arrastra una gota de solución sobre el globo mediante la aguja dispensadora y el alambre para arrastre soldado, hasta que el solvente se evapora a tal grado que se forma un recubrimiento sólido.

60 [0162] Después de finalizar los sobre-recubrimientos ajustados, el catéter se mantiene girando por algunos segundos. Después, el catéter se retira del dispositivo y se seca a temperatura ambiente.

Ejemplo 24

Recubrimiento hemocompatible covalente de los stents

5 [0163] Se sumergen stents limpios no expandidos de acero inoxidable de grado médico LVM 316 en una solución al 2% de 3-aminopropiltriétoxissilano en una mezcla de etanol/agua (50/50 (v/v)) durante 5 minutos y después se secan. Después los stents se lavan durante la noche con agua desmineralizada.

10 [0164] Se disuelven 3 mg de heparina desulfatada y reacetilada en 30 ml de solución tamponada de MES [ácido(2-(N-morfolino)etan-sulfónico] 0,1 M a pH 4,75 y después se agregan 30 mg de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida-metil-p-toluol-sulfonato. Los stents se agitan en esta solución durante la noche a 4°C. Posteriormente, estos se lavan exhaustivamente con agua y solución 4M de NaCl.

Ejemplo 25

15 [0165] Los stents limpios o recubiertos en forma covalente se engarzan en el catéter de globo y se recubren juntos con una solución para aspersion que contiene un agente activo utilizando el método de arrastre de filamento.

20 [0166] Preparación de la solución para aspersion: se disuelven 44 mg de taxol en 6 g de cloroformo.

Ejemplo 26

25 [0167] Recubrimiento de un stent provisto con hemocompatibilidad con una matriz que contiene un agente activo utilizando el método de rodadura

[0168] Solución para recubrimiento: una solución de poliláctido RG502/taxol de 145,2 mg de poliláctido y 48,4 mg de taxol se lleva hasta 22 g con cloroformo.

Ejemplo 27

30 [0169] Recubrimiento del sistema global de stent + globo con una matriz cargada con agente activo como capa base y el agente activo como capa superior

35 [0170] Capa base: 19,8 mg de aceite de linaza y 6,6 mg de taxol se llevan hasta 3 g con cloroformo. Capa superior: 8,8 mg de taxol se llevan hasta 2 g con cloroformo.

40 [0171] El catéter de globo con un stent engarzado se recubre con la capa base utilizando el método de arrastre de gota. Tan pronto como esta capa base se convierte en una película de viscosidad alta por evaporación del solvente en la superficie del sistema, se puede asperjar sobre la misma la segunda capa con el agente activo puro.

Ejemplo 28

[0172] Recubrimiento de un catéter de globo con una matriz con afinidad celular que contiene un agente activo

45 [0173] El catéter de globo se monta por medio de un adaptador en la fecha de transmisión de un motor giratorio y se fija de manera tal que éste permanece en una posición horizontal sin que se doble. Después de aplicar una presión negativa ligera sobre el globo, el globo se recubre con la solución de conformidad con el número ajustado de trazos en el globo.

50 [0174] Solución para recubrimiento: se disuelven carragenina, fosfatidilcolina y glicerina (1:2:2) en una mezcla etanol / agua (1:1; v:v)

Método de arrastre de filamento:

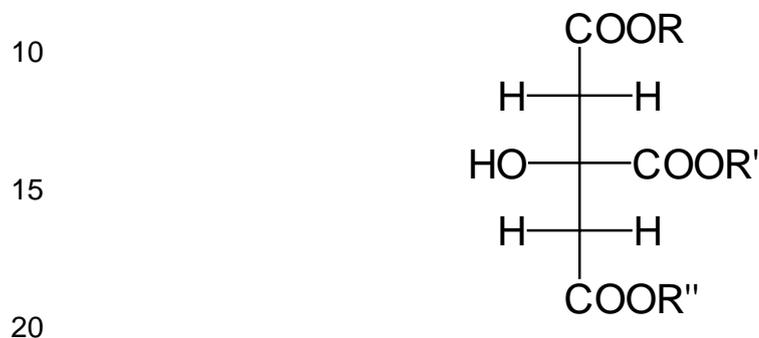
55 [0175] Se arrastra una gota de solución sobre el globo giratorio mediante la aguja dispensadora y el alambre para arrastre soldado hasta que el solvente se evapora en tal cantidad que se forma un recubrimiento sólido. Posteriormente, se retira el catéter del dispositivo y se seca durante la noche a temperatura ambiente bajo rotación continua.

60

REIVINDICACIONES

1. El uso de un éster de citrato y paclitaxel para el recubrimiento de globos de catéter.

5 2. El uso de conformidad con la reivindicación 1, en que el éster de citrato es citrato de acetiltributilo o citrato de acetiltriethylo o un compuesto que tiene la fórmula:



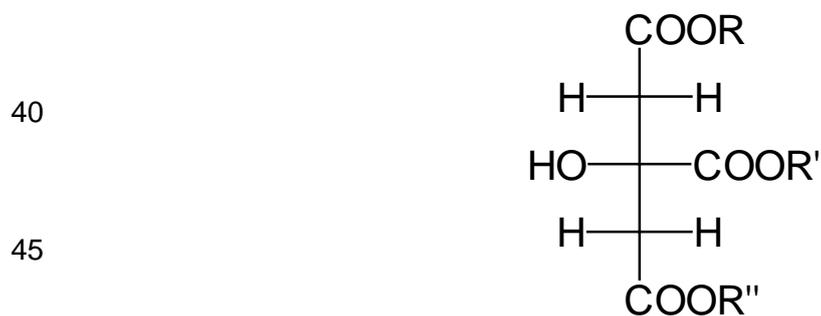
en la cual

25 R, R' y R'' son de manera independiente uno del otro hidrógeno o un grupo alquilo, arilalquilo o cicloalquilo el cual puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido con por lo menos un radical funcional o no está sustituido.

3. El uso de conformidad con la reivindicación 1, en que el éster de citrato es un miembro del grupo que consiste de citrato de triethylo, citrato de acetiltriethylo, citrato de tributilo, y citrato de acetiltributilo.

30 4. Un globo de catéter recubierto con paclitaxel y un éster de citrato.

5. El globo de catéter de conformidad con la reivindicación 4, en que el éster de citrato es citrato de acetiltributilo o citrato de acetiltriethylo o un compuesto que tiene la fórmula:



en la cual

50 R, R' y R'' son de manera independiente uno del otro hidrógeno o un grupo alquilo, arilalquilo o cicloalquilo el cual puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado, sustituido con por lo menos un radical funcional o no está sustituido.

55 6. El globo de catéter de conformidad con la reivindicación 4, en que el éster de citrato es un miembro del grupo que consiste de citrato de triethylo, citrato de acetiltriethylo, citrato de tributilo, y citrato de acetiltributilo.

FIGURA 1

