

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 759**

51 Int. Cl.:

**A61L 29/08** (2006.01)

**A61L 29/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2008** **E 08706776 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013** **EP 2136853**

54 Título: **Producto médico para el tratamiento de la estenosis de los canales del cuerpo y para la prevención de la estenosis amenazante**

30 Prioridad:

**21.01.2007 DE 102007003914**

**09.02.2007 DE 102007006557**

**21.03.2007 DE 102007013586**

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

**27.06.2013**

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 2 409 759 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 médico para el tratamiento de la estenosis de los canales del cuerpo y para la prevención de la estenosis amenazante.**

5

**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención está dirigida a dispositivos médicos que tienen contacto de breve duración con el organismo, como por ejemplo catéteres de globo recubiertos por lo menos con una capa que contiene por lo menos un agente anti-proliferativo, fungicida y/o anti-trombótico, a métodos para fabricar estos auxiliares de aplicación para la liberación de sustancias y al uso de dichos dispositivos médicos para la prevención de reestonosis de los conductos corporales afectados.

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 "sitents liberadores de fármaco" recubiertos con fármaco se persigue exhaustivamente en los tiempos actuales debiso a los resultados positivos para reducir al mínimo las tasas de reestenosis en comparación con stents no recubiertos.

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.

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 caracteres de globo para prevenir la reestenosis de las arterias coronarias y se utilizaba en variedades diferentes en estudios clínicos.

Sin embargo, el catéter de globo cargado con fármaco no puede prevalecer sobre los stents. Las razones son obvias: 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 legan hasta la adventinicia. 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.

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 sobre-estiramiento 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 redicido 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 de hoy. La PCTA 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 pro medio de agentes anti-proliferativos, inmunosupresores y/o anti-inflamatorios y también sus derivados/análogos y metabolicos activos. Los agentes activos y/o combinaciones de agentes activos se utilizan en la presente invención en una forma sensible para curación de heridas o para su soporte.

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.

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 lo 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.

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 la pared vascular bajo presión durante la dilatación.

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.

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 causa 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.

Solo hasta hace poco se hizo disponible un catéter de globo liberador de sustancia como alternativa para los stents (Cardio Letter, 04-21-2006). Esta alternativa implica un catéter de globo sumergido en una solución de paclitaxel y un medio de radiocontraste 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. Aunque estos primeros resultados parecen ser prometedores, aún no se superan los problemas típicos de dicho tratamiento.

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 es tá 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 qué tanto de la sustancia realmente llega al objetivo y es absorbida desde la pared vascular.

Por lo tanto, la alternativa de un tratamiento para reestenosis libre de stent con ese catéter de globo se debe llevar por un camino nuevo, efectivo y controlable.

Asimismo, el método convencional de recubrimiento por inmersión o aspersion para catéteres de globo tiene la gran desventaja de que no se puede determinar qué 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 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 produce resultados reproducibles, de modo que no es posible la aplicación de una cantidad definida de sustancia.

El objetivo de la presente invención consiste en proveer un método de recubrimiento para catéteres de globo en el que se pueda determinar con exactitud la cantidad del recubrimiento aplicado y por lo tanto la cantidad de la sustancia aplicada.

Un objeto adicional de la presente invención es 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.

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.

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.

De conformidad con la invención, el objetivo se logra utilizando métodos de recubrimiento especiales para catéteres de globo que recubren el catéter de globo con una cantidad definida de agente farmacológicamente activo, en la cual el método de recubrimiento utiliza un dispositivo de recubrimiento, con un sistema para medición de volumen para liberar una cantidad mensurable de una solución de recubrimiento, por medio de un dispositivo de liberación, específicamente a la superficie del catéter de globo.

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.

La solución de recubrimiento contiene por lo menos un agente farmacológicamente activo junto con por lo menos un agente de transporte, éster de citrato, medio de contraste, polímero, polisacárido, péptido, nucleótido, aceite, grasa, cera, ácido graso, éster ácido de ácido graso, hidrogel, sal, solvente, coadyuvante farmacológicamente aceptable o una mezcla de las sustancias antes mencionadas. Los posibles ingredientes de la solución de recubrimiento se describen con mayor detalle en la presente invención.

Sin embargo, el componente clave del dispositivo de recubrimiento es el dispositivo de liberación el cual puede estar modelizado como 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 medible o predeterminada pero conocida de una sustancia hacia la superficie del catéter del 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 nos es posible con los métodos de inmersión o aspersión 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 aspersión de pliegue, método de arrastre, método de arrastre de filamento o método por rodadura, los cuales son las modalidades preferidas de la presente invención.

Cuando se utiliza una bola como el dispositivo de liberación se obtiene no solamente un método de conformidad con la invención sino también un dispositivo de conformidad con la invención. 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 se hace rodar sobre la superficie del globo de catéter y de esta manera recorre (drives off) 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.

Por medio de dicho dispositivo y con este método de rodadura se pueden recubrir completa o sólo 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. Otros métodos de recubrimiento preferidos se mencionan con mayor detalle más adelante.

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

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

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.

5 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.

10 Globos de bifurcación se refiere a los 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.

15 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 94/237787 A1, que tienen "pliegues" en el estado comprimido del globo que se abren por lo menos parcialmente cuando se expande el globo.

20 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.

25 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.

30 Los globos recubiertos de conformidad con la invención se pueden utilizar sin un stent o con un stent engarzado. Su uso no queda limitado a un primer tratamiento de vasos estenóticos sino que éstos son particularmente útiles para prevenir satisfactoriamente una reestenosis presente (por ejemplo una reestenosis en stent) y una reoclusión recurrente.

35 El globo de catéter puede consistir de materiales usuales, en especial polímeros como los descritos más adelante, y particularmente de pliamida tal como por ejemplo PA 12, poliéster, pliuetano, pliacrilatos, poliéteres, etc.

40 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, poliáctidos y copolímeros de los materiales antes mencionados.

45 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 catéter.

50 El término recubrimiento deberá comprender no sólo 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.

55 El recubrimiento se puede aplicar en uno o más pasos, tener una o más capas, consistir de un material o de una coposición de diferentes agentes activos y contener de preferencia uno o más agentes activos. Como agentes activos o combinaciones de agentes activos son apropiados los agentes anti-inflamatorios, citostáticos, citotóxicos, anti-proliferativos, anti-microtúbulos, anti-angiogénicos, anti-reestenóticos (anti-reestenosis), antifúngicas, antineoplásticos, anti-migratorios, atrombogénicos o anti-trombogénicos.

60 Como agentes anti-inflamatorios, citostáticos, citotóxicos, anti-proliferativos, anti-microtúbulos, anti-angiogénicos, antireestenóticos (antireestenosis), antifúngicas, antineoplásticos, anti-migratorios, atrombogénicos o anti-trombogénicos adiconales se pueden utilizar de preferencia vasodilatadores, sorolimus (rapamicina), somatostatina, tracrolimus, roxitromicina, dunamicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, claritromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastina, simvastatina, lovastina, fluvastatina, rosuvastina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, etopósido, tenipósido, nimustina, carmusina, lomustina, ciclofosfamida, 4- hidroxiciclofosfamida, estramustina, melfalan, ifosfamida, trofosfamida, clorambucil, bendamustina, deccarbazina, busulfan, procarbazona, treosulfan, temozolomida, titoepa, daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrona, idarubicina,

bleomicina, mitomicina, dactinomomicina, metotrexato, fludarabina, fludarabina-5'-dihidrogenofosfato, cladribina, mecaptopurina, tioguanina, citrabina, fluorouracilo, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, carboplatina, cisplatina, oxaliplatina, amsacrina, irinotecano, topotecano, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, aldesleuquina, tretinoína, aspraginas, pegaspargasa, anastrozol, exemestana, letrozol, formestana, aminoglutetimida, adriamicina, azitromicina, espiramicina, cefarantin, 8- $\alpha$ -ergolina, dimetilergolina, agroclavin, 1-alilurid, 1-aliltergurid, bromergurid, bromocriptina (2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-ergotamana-3',6',18-triona,(5' $\alpha$ )-), elimoclavina, ergocristina (12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(fenilmetil)-ergotaman-3',6',18-triona, (5' $\alpha$ )-), ergocristinina, ergocornina, (12'-hidroxi-2',5'-bis(1-metiletil)-ergotaman-3',6',18-triona, (5' $\alpha$ )-), ergocornina, ergocriptina (12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-ergotaman-3',6',18-triona, (5' $\alpha$ )-(9Cl)), ergocriptinina, ergometrina, ergonovina, (ergobasina, INN: ergometrina, (8beta(S))-9,10-didehidro-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-6-metilergolin-8-carboxamida), ergosina, ergosinina, ergotmetrina, ergovalina (12'-hidroxi-2'-metil-5'-(fenilmetil)-ergotaman-3',6',18-triona,,(5' $\alpha$ )-(9Cl)), ergotaminina, ergovalina (12'-hidroxi-2'-metil-5'-(1-metiletil)-ergotaman-3',6',18-triona, (5' $\alpha$ )-), lergotril, lisurid (CAS-NO.: 18016-80-3,3-(9,10-didehidro-6 metilergolin-8 $\alpha$ -il)-1,1-dietil-carbamida), lisergol, ácido lisérgico (ácido D-lisérgico), amida del ácido lisérgico (LSA, amida del ácido D-lisérgico), dietilamida del ácido lisérgico (LSD, dietilamida del ácido D-lisérgico, INN: lisergrama, (8beta)-9,10-didehidro-N,N-dietil-6-metil-ergolin-8-carboxamida), ácido isolisérgico (ácido D-isolisérgico), amida de ácido isolisérgico (amida de ácido D-isolisérgico), dietilamida del ácido isolisérgico (dietilamida del ácido D-isolisérgico), mesulergina, metergolina, metergina (INN: metilergometrina, (8beta(S))-9,10-didehidro-N-(1-(hidroximetil)propil)-6-metil-ergolin-8-carboxamida), metilergometrina, metisergida (INN: metisergida, (8beta)-9,10-didehidro-N-(1-(hidroximetil)propil)-1,6-dimetil-ergolin-8-carboxamida), pergolida ((8beta)-8-((metil)metil)-6-propil-ergolina), protegudil y tegudil, celecoxip, talidomida, fasudil®, ciclosporina, inhibidor 2w de proliferación de célula de músculo liso, epotilona A y B, mitoxantrona, azatioprina, mofetil micofenol, antisentido de myc-c, antisentido de myc-b, ácido betulínico, campotecin, PI-88 (oligosacárido sulfatado), hormona estimuladora de melanocito  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH), proteína C activada, inhibidor de IL-1 $\beta$ , timosina  $\alpha$ -1, ácido fumárico y sus ésteres, calcipotriol, taccalcitol, lapacol,  $\beta$ -lapachona, podofilotixina, betulina, 2-etilhidrazida del ácido podofílico, molgramostim (rhuGM-CSF), PEG-interferón  $\alpha$ -2b, lanograstim (r-HuG-CSF), filigrastim, macrogol, decarbazina, basiliximab, daclizumab, selectina (antagonista de citocina), inhibidor de CETP, cadherinas, inhibidores de citoquinina, inhibidor de COX-2, NF $\kappa$ B, angioproteína, ciprofloxacina, campotecina, fluroblastina, anticuerpos monoclonales, los cuales inhiben la proliferación de la célula muscular, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1,11-dimetoxicantín-6-ona, 1-hidroxi-11-metoxicantín-6-ona, escopolectina, colicina, donadores de NO tales como tetrahidrato de pentaeritrol y sindnoeiminas, derivados S-nitroso, tamoxifeno, estauroporina,  $\beta$ -estradiol,  $\alpha$ -estradiol, estriol, estrona, etinilestradio, fosfestrol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurina, y otros terpenoides los cuales se aplican en la terapia de cáncer, verapamil, inhibidores de tirosina cinasa (tirofosfatas), ciclosporina A y B, paclitaxel y sus derivados tales como 6- $\alpha$ -hidroxi-paclitaxel, baccatin, taxotere, oligómetros macrocíclicos de sub-óxido de carbono (MCS) producidos sintéticamente y sus derivados, así como aquellos obtenidos de fuentes originales, mofebutazona, acemetacina, diclofenac, lonazolac, dapsona, ácido o-carbamoilfenoxiacético, lidocaína, ketoprofen, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, fosfato de cloroquina, penicilamina, tumstatina, avastin, D-24851, SC-58125, hidroxicloriguina, auranofin, aurotiomalato de sodio, oxaceprol, celecoxib,  $\beta$ -sitosterina, ademetonina, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levemontol, benzocaína, aescina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemid, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, proteína S 100, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de ganidilo ciclasa, inhibidor tisular de metaloproteínasa-1 y -2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en vectores virales, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor 1 de activador de plasminógeno, inhibidor 2 de activador de plasminógeno, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de antibióticos tales como cefadroxil, cefazolin, cefaclor, cefotixin, tobramicina, gentamicina, penicilinas tales como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, antitrombóticos, tales como argatroban, aspirina, abciximab, antitrombina sintética, bivalirudina, coumadin, enoxaparina, heparina desulfatada y N-reacetilada, activador de plasminógeno tisular, receptor de membrana de plaqueta GpIIb/IIIa, anticuerpos para el inhibidor del factor Xa, inhibidores de interleucina, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, sal sódica del ácido 2-metilazolidin-2,4-dicarboxílico, prourocinaasa, estreptocinasa, warfarina, urocinaasa, vasodilatadores tales como dipiramidol, trapidil, nitroprusiatis, antagonistas de PDGF tales como triazolopirimidina y seramina, inhibidores de ACE tales como captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapiroprost, interferon  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , antagonistas de histamina, bloqueadores de serotina, inhibidores de apoptosis, reguladores de apoptosis, tales como los oligonucleótidos antisentido p53, NF- $\kappa$ B o Bcl-xL, halofuginona, nifedipina, tocoferol, vitamina B1, B2, B6, y B12, ácido fólico, tranilast, molsidomina, polifenoles de té, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, ácidos provenientes de plantas del género *Boswellia* y sus derivados, leflunomida, anakinra, etanercept, sulfasalazina, etopósido, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainamida, D24851, SC-58125, ácido retinóico, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotalol, amidorona, esteroides naturales y sintéticos tales como briofilina A, inotodiol, maquirosid A, ghalakinósido, mansonin, estreblósido, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, agentes no esteroideos (NSAIDs) tales como fenoprofen, ibuprofen, indometacina, naproxen, fenilbutazona y otros agentes antivirales tales como aciclovir, ganciclovir y zidovudina, antimicóticos tales como clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes anti-protozoarios tales como cloroquina, mefloquina, quinina, asimismo terpenoides naturales tales como hippocausculina, barringtonol-C21-angelato, 14-deshidroagrostiastaquina, agroskerina, agrostiastaquina, 17-hidroxiagrostiastaquina, ovatiódidos, ácido 4,7-oxicicloanisomérico, baccarinoides B1, B2, B3, y B7, tubimósido, bruceanol, A, B, y C, bruceantinósido C, yadanziónidos N y P, isodesoxiefantopina, tomenfantopina A y B,

CORONARINA A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, zeorina, iso-iridogermanal, maitenfoliol, efasantina A, excisania A y B, longikaurina B, esculponeatina C, kamebaunina, leukamina, A y B, 13, 18-deshidro-6- $\alpha$ -senecioiloxichaparrina, taxamairina A y B, regeinol, triptólido, asimismo cimarina, apocimarina, ácido aristolóchico, anopterina, hidroxianapterina, anemonina, protoanemonia, berberina, cloruro de queliburina, cictoxina, sinococulina, bombrestatina A y B, cuadrisoflavona A, curcumina, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-beta-hidroxi-pregnadien-3-20-diona, bilobol, ginkol, ácido ginkgólico, helenalina, indicina, indicina- N-óxido, lasiocrapina, inotodiol, glucósido, 1<sup>a</sup>, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maoterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirósido A, marcantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancrestatina, liriodenina, oxoushinsunina, Aristolactama-All, bispartenolidina, periplocósido A, ghalakinósido, ácido ursólico, desoxipsoroespermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifulina, espateliacromeno, estizofilina, mansonina, estreblósido, akegerina, dihidrousambarensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, berberina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, umbeliferona, afromoson, acetilvismiona B, desacetilvismiona A, vismiona A y B, y aminoácidos que contienen azufre tales como cisteína así como las sales, hidratos, solvatos, enantiómeros, racematos, mezclas enantiométricas, mezclas diastereoeméricas, metabolitos, profármacos y mezclas de los agentes activos antes mencionados.

Basicamente, se puede utilizar cualquier agente activo así como combinación de agentes activos, en la cual, sin embargo, se prefieren paclitaxel y derivados de paclitaxel, taxanos, docetaxel, así como rapamicina y derivados de rapamicina, tales como por ejemplo, biolimus A9, pimecrolimus, everolimus, zotalimus, tacrolimus, fasudil y eptilonas, y se prefieren en particular paclitaxel y rapamicina.

Paclitaxel se conoce bajo el nombre comercial Taxol® y el nombre químico éster 6,12b-bis-(acetiloxi)-12 (benzoiloxi)-2a-3,4a,5,6,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahído-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.

Rapamicina también es conocida como Rapamum o bajo el Nombre No. Registrado Internacional (INN por sus siglas en inglés) sirolimus así como bajo el nombre de IUPAC monohidrato de [3S-[3R\*[E(1S\*,3S\*,4S\*)],4S\*,5R\*,8S\*,9E,12R\*,14R\*,15S\*,16R\*,18S\*,19S\*,26aR\*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18, 19,24, 25,26,26a - hexadeca - hidro-5,19-dihidroxi-3-[2-4(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1- metiletenil]-14,16-dimetoxi-4,10,,12,18-tetrametil-8-(2-propenil)-15,19-exoxi-3H-pirido[2,1-c] [1,4]-oxaazacyclo-tricosen -1,7,20,21 (4H,23H)-tetraona.

Profármacos se refiere a una etapa preliminar de un compuesto farmacológicamente activo el cual, bajo condiciones fisiológicas, se convierte en el compuesto activo.

Los agentes activos o combinaciones de agentes activos llegan a su sitio objetivo de preferencia por medio de un agente de transporte o como su propio mediador de transporte en una concentración suficiente durante el tiempo de exposición limitado del implante a corto plazo.

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 sólo un tiempo corto para la transferencia de la sustancia o sustancias a o al interior de la pared vascular. Asimismo, en el "stening biológico" sin un stent también es crítica una expansión y re-comprensión 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.

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

### **Mediadores de transporte**

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.

De especial interés son las modalidades de conformidad con la invención que contienen compuestos químicos de bajo peso molecular como mediadores de transporte 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.

En la presente invención el acelerador de transporte puede también funcionar como un portador. Son posibles varias opciones: el enlace entre el agente activo y el portador ya existe y se corta después de entrar a la célula o éste 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 portador 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.

Dichas propiedades son presentadas por sustancias que interactúan directamente con la doble capa lipídica 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 éstas 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.

En primer lugar, la capacidad de la sustancias de difundirse a través de una membrana al interior de la célula corresponde directamente con el tamaño de la sustancia. Moléculas mas 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 rápido que las moléculas ávidas para formar puentes de hidrógeno. También es importante la polaridad de la molécula. Tomando éstos hechos en consideración se puede utilizar un número de sustancias sintéticas, sintéticas y originales para cambiar la permeabilidad de una membrana celular de manera tal que el ingreso de un agente activo suceda de forma óptima.

Entre dichos compuestos útiles están por ejemplo vasodilatadores que abarcan sustancias endógenas tales como quininas, por ejemplo bradiquinina, kalidina, histamina y NO sintetasa que libera a partir de L-arginina al agente activo vasodilatador NO. Sustancias de origen herbal tal como el extracto vasodilatador comprobable de Gingko biloba, DMSO, xantonas, flavonoides, terpenoides, colorantes de origen animal o vegetal, pigmentos. Donadores de NO tales como por ejemplo tetranitrato de pentairitritilio (PETN), medios de contraste y análogos de medio de contraste que también pertenecan a esta categoría.

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:

- 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.
- 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 portador 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.

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:

- 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.
- 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 la 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.

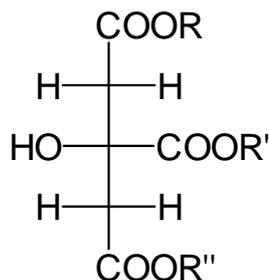
Además de las sustancias antes mencionadas, las sustancias apropiadas para mediación de transporte son: Carbocromen-HC1, cinarizina, sulfato de dihidralazina, dipiridamol, etofilina, dinitrato de isosorbida (Lactosever), ácido nicotínico, propanolol, nifedipina, pentoxifilina, lactato de prenilamina, tolazolina-HC1, acetilcolina, fosfatidilcolina, insulina, glargina, genticaleína y gentiokochianina, tieno[3,2-c]pridina y derivados, benzotiadiazinas tales como por ejemplo clorhidrotiazida, exatona, garciona E, gentisina, ácido euxántico, isogentisina, gentiseína, mangiferina y homomangiferina, 2-pirrolidona, citratos tales como citrato de acetiltribitilo y citrato de acetiltriethyl, citrato de tributilo y triethyl, éster bencilico del ácido bezoico, ftalatos tales como ftalato de dibutilo y de tritelio, ésteres de ácido graso tales como misitato y palmitato de isopropilo, triacetina, antocianos tales como pelargonidina, dianidina, delfidina, peonidina, petunidina, malvidina, catequinas así como sus derivados y metabolitos.

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 vehículo de transporte.

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 el 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 esta sustituido.

Como grupos funcionales se pueden elegir los siguientes radicales: -H, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -O-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, -F, -Cl, -Br, -I, -COCH<sub>3</sub>, -COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CO-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COO-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OOC-CH<sub>3</sub>, -OOC-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OOC-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OOC-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OOC-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CONHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CONH-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CONH[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CON(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CON(ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CON[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHCOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHCO-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -NHCO-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO-OCH<sub>3</sub>, -NHCO-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCO-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHCO-O-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -NHCO-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCO-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NH-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N(ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>3</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -NHCO-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, -O-CO-NH<sub>2</sub>, -O-CO-NHCH<sub>3</sub>, -O-CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -O-CO-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, -C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, -ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -ciclo-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>, -ciclo-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, -ciclo-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, -Ph, -CH<sub>2</sub>-Ph, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH.

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

Matriz polimérica

Desde luego, para una matriz en la cual deben estar embebidos uno o más agentes activos, se pueden utilizar las sustancias poliméricas conocidas además de las sustancias no poliméricas.

Como matriz se pueden utilizar sustancias biocompatibles que - como un requerimiento mínimo- no afecten negativamente las propiedades y el uso del implante en comparación con el implante no recubierto. La matriz es referida también en la presente invención como portador, sistema portador, portador polimérico o recubrimiento que contiene sustancia.

Los siguientes polímeros biocompatibles, biodegradables y/o bioestables se pueden utilizar de preferencia para el recubrimiento del implante a corto plazo:

Como polímeros biológicamente estables y que biológicamente se degradan sólo lentamente se pueden mencionar: ácido poliacrílico y poliácridatos tales como polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poliácridamida, poliácridonitrilos, poliamidas, poliéteramidas, polietilenamina, poli-imidas, policarbonatos, policarboureтанos, polivinilcetonas, polivinilhalogenuros, polivinilidenhalogenuros, éteres de polivinilo, polivinilaromatos, éteres

depolivinilo, polivinilpirrolidonas, polioximetilenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, elastómeros de poliolefina, poli-isobutilenos, gomas de EPDM, fluorosilicones, carboximetilquitosana, tereftalato de polietileno, polivaleratos, carboximetilcelulosa, celulosa, rayón, triacetatos de rayón, nitratos de celulosa, acetatos de celulosa, hidroxietilcelulosa, butiratos de celulosa, acetato-butilatos de celulosa, copolímeros de etilvinilacetato, polisulfonas, poliétersulfonas, resinas de epóxido, resinas de ABS, gomas de EPDM, prepolímeros de silicio, silicones tales como polisiloxanos, halogenuros y copolímeros de polivinilo, éteres de celulosa, triacetatos de celulosa, quitosana, derivados de quitosana, aceites susceptibles de polimerización tales como aceite de linaza y copolímeros y/o mezclas de los mismos.

Asimismo, en un paso corriente arriba antes del paso de recubrimiento se puede aplicar en forma adhesiva o de preferencia en forma covalente una capa hemocompatible sobre la superficie no recubierta del dispositivo médico o se puede inmovilizar en la superficie del dispositivo médico mediante entrelazamiento, por ejemplo con glutardialdehído. Dicha capa que no activa la coagulación sanguínea tiene sentido debido a que de esta manera se incrementa la hemocompatibilidad de la superficie del dispositivo médico y se reduce el riesgo de trombosis. Este paso de recubrimiento es particularmente útil cuando el implante a corto plazo se debe recubrir sólo parcialmente. La sección no recubierta con un agente activo, por lo tanto, tiene de manera conveniente una superficie que no activa la coagulación sanguínea y es atrombogénica y por lo tanto provee una seguridad mucho más alta durante y después de la exposición del dispositivo médico con la sangre.

De preferencia, la capa hemocompatible se produce a partir de las siguientes sustancias preferidas heparina de origen propio así como derivados producidos en forma regioselectiva de grados diferentes de sulfatación y acetilación en el intervalo de peso molecular del pentasacárido responsable del efecto antitrombogénico con respecto al peso molecular estándar de heparina comercialmente disponible de aproximadamente 13 kD, sulfatos de heparano y sus derivados, oligosacáridos y polisacáridos del glucocáliz de eritrocito, oligosacáridos, polisacáridos, heparina completamente desulfatada y N-reacetilada, heparina desulfatada y N-reacetilada, quitosana N-carboxilada y/o parcialmente N-acetilada, ácido poliacrílico, poliétercetonas, polivinilpirrolidona y/o polietilenglicol así como composiciones de estas sustancias.

Como polímeros biológicamente degradables o resorbibles se pueden utilizar por ejemplo: polivalerolactonas, poli-E-decalactonas, poliláctidos, poliglicólidos, copolímeros de los poliláctidos y poliglicólidos, poli-s-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polihidroxibutiratos, polihidrovaleratos, polihidroxibutirato-co-valeratos, poli(1,4-dioxan-2,3-dionas), poli(1,3-dioxan-2-ona), poli-para-dioxanonas, polianhídridos tales como anhídridos polimaléicos, polihidroximetacrilatos, fibrina, policianoacrilatos, policaprolacton-dimetilacrilatos, ácido poli-p-maléico, policaprolactonbutil-acrilatos, polímeros de bloques múltiples tales como los de oligocaprolactonadióles y oligodioxanonadióles, polímeros de bloques múltiples de poliéster tales como PEG y tereftalato de polibutileno, polipivotalactonas, trimetil-carbonatos de ácido poliglicólico, policaprolactona-glucólidos, poli(g-etilglutamato), poli(DTH iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol A-iminocarbonato), poliortoésteres, trimetil-carbonatos de ácido poliglicólico, politrimetilcarbonatos, poli-iminocarbonatos, poli(N-vini1)-pirrolidona, alcoholes polivinílicos, poliésteramidas, poliésteres modificados con glicol, polifosfoésteres, polifosfazenos, poli[p carboxifenoxi]propano], ácido polihidroxipentanóico, polianhídridos, óxido de polietileno-óxido de propileno, poliuretanos blandos, poliuretanos que tienen residuos de aminoácido en la estructura base, ésteres de poliéter tales como óxido de polietileno, oxalatos de polialqueno, poliortoésteres así como sus copolímeros, carrageninas, fibrinógeno, almidón, colágena, polímeros basados en proteína, poliaminoácidos, poliaminoácidos sintéticos, zeína, zeína modificada, polihidroxialcanoatos, ácido péptico, ácido actínico, fibrina y caseína modificadas y no modificadas, carboximetilsulfato, albúmina, asimismo ácido hialurónico, sulfatos de heparano, heparina, sulfato de condroitina, dextrano, P-ciclodextrinas, copolímeros con PEG y polipropilenglicol, goma arábica, guar, gelatina, colágena, colágena-N-hidroxisuccinimida, modificaciones y copolímeros y/o mezclas de las sustancias antes mencionadas.

De manera adicional, la superficie del globo con o sin un stent puede ser provista con una superficie atrombogénica o inerte o biocompatible, o en términos generales con un recubrimiento y particularmente con un recubrimiento polimérico o no polimérico. Para generar una superficie hemocompatible, o no agresiva a la sangre, sobre el globo de catéter se pueden utilizar de preferencia los oligosacáridos, polisacáridos y de manera particular los derivados de heparina y quitosana descritos de conformidad con la fórmula general la y Ib.

Los polímeros particularmente preferidos son polisulfonas, poliétersulfonas, silicones, quitosana, poliacrilatos, poliámidas, poliésteramidas, poliuretanos, poliláctidos, poliglicólidos, copolímeros de poliláctidos y poliglicólidos, ácido polihidroxibutírico, polihidroxibutiratos, polihidrovaleratos, polihidroxibutirato-co-valeratos, poli(1,4-dioxan-2,3-dionas), poli(1,3-dioxan-2-ona), poli-para-dioxanonas, polianhídridos, poliéster, PEG, ácido hialurónico, sulfato de heparano, heparina, sulfato de condroitina, dextram y p-ciclodextrinas.

#### **Globo con un stent engarzado**

Una modalidad adicional preferida de la presente invención comprende un globo de catéter con un stent engarzado.

En esta modalidad existen 4 variantes que se pueden seleccionar y utilizar en forma correspondiente a la

estenosis del vaso que necesita tratamiento.

La variante [A] es un globo de catéter con un stent engarzado no resorbible y no recubierto.

En la variante [B] el stent no resorbible está recubierto con un sistema portador liberador de sustancia.

La variante [C] comprende un stent resorbible no recubierto y la variante [D] es un globo de catéter con un stent resorbible liberador de sustancia.

**Variante [A]**

Debido a que no siempre es deseable en el stent un sistema liberador de sustancia, en general un recubrimiento liberador de sustancia, y que en algunos casos puede presentarse el problema de trombosis tardía, la variante [A] ofrece un sistema ideal para mantener abierto un pasaje corporal severamente ocluido, tal como por ejemplo un conducto biliar, esófago, tracto unitario, páncreas, tracto renal, tracto pulmonar, tráquea, intestino delgado e intestino grueso y en particular vasos sanguíneos, con un stent permanente sin un recubrimiento, en el cual, sin embargo, la aplicación de un agente activo es opcional.

El globo de catéter de conformidad con la variante [A] está recubierto con una capa de sustancia pura o un portador que contiene un agente activo, y durante la dilatación, por un lado, se coloca el stent y por otro lado se aplica un agente activo por lo menos a lo largo de la longitud completa del stent, y de preferencia más allá del mismo, lo cual permite una incorporación controlada y evita un sobre-crecimiento del stent principalmente con células de músculo liso. Como un agente activo o composición de agentes activos se pueden utilizar los agentes activos antes mencionados y en especial paclitaxel y/o rapamicina.

De preferencia el globo de catéter se recubre con un agente activo con o sin un sistema portador, de manera tal que el recubrimiento del globo se extienda a ambos extremos del stent, de preferencia en un 10 a 20% de la longitud total del stent a través de un extremo del stent. De esta manera, el agente es transferido durante la dilatación también a la sección del vaso en ambos extremos del stent en donde el stent no llega, y el agente activo es transferido en toda la pared vascular ubicada entre los puntales del stent en expansión, o expandido.

Esta modalidad tiene la ventaja de que la superficie del stent no tiene un agente activo que inhiba o aniquile las células, particularmente células de músculo liso, las cuales entran en contacto directamente con la superficie del stent. En contraste, se aplica una cantidad suficiente del agente activo en las hendiduras entre los puntales del stent de modo tal que el rápido sobre crecimiento del stent comenzando desde las hendiduras y continuando hacia el interior del stent lo cual eventualmente conduce la reestenosis en el stent queda contenido o reducido hasta un grado tolerable.

Debido a que el stent recubierto con sustancia libera el agente activo únicamente desde su superficie y no desde las hendiduras de los puntales del stent o desde el extremo del stent o desde el área que abarca y que además lo libera hacia el tejido adyacente, el cual no debe ser inhibido o aniquilado, de conformidad con la variante [A], el agente activo se aplica exactamente en donde éste se necesita. También se prefiere que cuando el globo de catéter esté recubierto en su extremo distal y extremo proximal algunos milímetros más allá del extremo del stent, el recubrimiento de la pared vascular con el agente activo extiende el extremo del stent en algunos milímetros para proveer una cantidad suficiente del agente activo también a las secciones terminales del stent que están siendo incorporadas en el vaso.

Por lo tanto, el globo de catéter de preferencia se recubre con el agente activo con o sin un portador y posteriormente se engarza un stent no recubierto en el globo.

La variante [B] se puede obtener cuando se engarza un stent no resorbible como el de la variante [A] en un globo y posteriormente el globo y el stent se recubren con un agente activo.

El término "no resorbible" significa que el stent es un implante permanente que no se va a disolver o que solamente se va a disolver gradualmente bajo condiciones fisiológicas. Dichos stents están elaborados por ejemplo de acero inoxidable, titanio, cromo, vanadio, tungsteno, molibdeno, oro, Nitinol, magnesio, zinc, hierro, aleaciones de los metales antes mencionados así como de materiales cerámicos o también polímeros bioestables.

Si un globo de catéter con un stent engarzado se recubre, en forma concomitante se utiliza de preferencia una solución del agente activo puro en un solvente que afecte al globo de catéter lo más mínimo posible pero que no obstante sea humectante y de manera adicional lo suficientemente fluido para fluir entre los puntales del stent engarzado cuando está siendo comprimido.

Esta modalidad es apropiada para una liberación espontánea de una cantidad relativamente grande del agente activo, debido a que las hendiduras de los puntales del stent y las hendiduras entre la superficie interna del stent y la superficie del globo de catéter sirven como un depósito para el agente activo.

La diferencia con la variante [A] consiste principalmente en la cantidad aplicable del agente activo, ya que de conformidad con el método antes mencionado se puede aplicar una cantidad considerablemente más alta de un agente activo o composición de agentes activos al stent y al globo de catéter.

5 Como solución de recubrimiento son apropiadas soluciones de agentes activos hidrofóbicos tales como, por ejemplo paclitaxel en por ejemplo sulfóxido de dimetilo (DMSO), cloroformo, etanol, acetona, acetato de metilo y hexano y sus mezclas o por ejemplo rapamicina en éster etílico de ácido acético, mezclas de metanol/etanol, mezclas de etanol/agua o etanol. Desde luego también se pueden utilizar otros agentes activos.

10 También es posible agregar un portador a la solución con el agente activo, en donde los portadores poliméricos, sin embargo, muy pocas veces son utilizados cuando el globo de catéter se recubre junto con el stent engarzado. Si se debe utilizar un sistema portador son apropiados portadores no poliméricos tales como por ejemplo medios de contraste o análogos de medios de contraste así como sustancias orgánicas biocompatibles las cuales mejoran las propiedades de recubrimiento e incrementan la absorción del agente activo al interior del vaso, tal como por ejemplo aminoácidos, azúcares, vitaminas, sacáridos, 2-pirrolidona, citrato de acetiltributilo y acetiltriethyl, citrato de tributilo y triethyl, éster bencílico del ácido benzoico, ftalato de triethyl y dimetilo, ésteres de ácido graso tales como miristato y palmitato de isopropilo, triacetina y similares. Son igualmente apropiadas las mezclas de estas sustancias. Por ejemplo la mezcla de los polisacáridos carragenina, lecitina y glicerina ha demostrado ser extremadamente apropiada. También se pueden utilizar sales fisiológicamente aceptables como una matriz para embeber al agente activo.

15 Además en esta variante, el globo de preferencia se recubre más allá de la superficie abarcada por el stent. De preferencia, el área recubierta del globo que se extiende más allá del stent no supera el 20% de la longitud total del stent, más preferido no más del 15% y de manera particularmente preferida no más del 10% de la longitud total del stent.

20 En términos generales, un recubrimiento minucioso es conveniente tanto en la variante [A] como en la variante [B], es decir, el globo de catéter de conformidad con la variante [A] o el stent y el globo de catéter de conformidad con la variante [B] se proveen minuciosamente con un recubrimiento.

25 Las variantes [A] y [B] se pueden modificar adicionalmente proveyendo un recubrimiento no uniforme mediante el uso de un gradiente, es decir, se genera un gradiente de concentración del agente activo en la superficie del globo, o del globo y el stent. Por ejemplo, se puede aplicar una concentración más alta del agente activo en la sección media del globo, o en uno o en ambos extremos del globo de catéter, o en la sección media y en uno o en ambos extremos del globo de catéter.

30 Asimismo, solamente en una posición o sección del globo de catéter se puede aplicar una concentración más alta del agente activo que en el resto de la superficie. Por ejemplo, los extremos del stent necesitan especial atención, particularmente en la fase inicial después de la implantación debido a que estas secciones de transición tienen un mayor riesgo. En este caso, se puede concebir cualquier combinación.

35 Se podría decir que las variantes [C] y [D] se convertirán en modalidades cada vez más importantes debido a que ambas modalidades no son implantes permanentes.

40 Ambas variantes utilizan stents biodegradables, es decir biorresorbibles. Dichos stents degradables bajo condiciones fisiológicas se degradarán completamente en el cuerpo del paciente en el transcurso de unas cuantas semanas hasta uno o dos años.

45 Los stents biodegradables consisten de metales tales como por ejemplo, magnesio, calcio o zinc, o también de compuestos orgánicos tales como por ejemplo polihidroxibutirato, quitosana o colágena.

50 Un stent de metal biorresorbible elaborado principalmente de magnesio se describe en la patente europea EP 1 419 793 B1. La descripción alemana describe stents elaborados a partir de aleaciones de magnesio y aleaciones de zinc. En la solicitud de patente alemana DE 198 56 983 A1 se describen stents bio-resorbibles elaborados a partir de magnesio, calcio, titanio, zirconio, niobio, tántalo, zinc o silicio o de aleaciones o mezclas de las sustancias antes mencionadas. También se describen ejemplos explícitos para stents elaborados a partir de una aleación de zinc-calcio.

55 Stents bio-resorbibles adicionales elaborados a partir de magnesio, titanio, zirconio, niobio, tántalo, zinc y/o silicio como el componente A y litio, potasio, calcio, manganeso y/o hierro como el componente B se describen en la solicitud de patente europea EP 0 966 979 A2. Se describen ejemplos explícitos para stents elaborados a partir de una aleación de zinc-titanio con un porcentaje de titanio en peso de 0.1 a 1% y una aleación de zinc calcio con un porcentaje de zinc por peso de 21:1.

60 Un stent biodegradable elaborado a partir del compuesto orgánico polihidroxibutirato (PHB) y otros polihidroxialcanoatos se describe en las patentes E.U.A. Nos. US 6,548,569 B1, US 5,935,506, US 6,623,749 B2, US

6,838,493 B2 y US 6,867,247 B2.

La patente US 6,245,103 B1 también menciona polidioxanonas, policaprolactonas, poligluconatos, copolímeros de poli(ácido láctico)-óxido de polietileno, celulosamodificada, colágena, poli(hidroxibutirato), polianhídridos, polifosfoésteres y poliaminoácidos como otro material biodegradable apropiado para stents.

La patente US 6,991,647 B2 también lista ácido poliglicólico, poliláctidos, ésteres de polifosfato y poli-s-caprolactona como polímeros orgánicos biodegradables elegibles.

Básicamente todos los stents biodegradables se pueden producir a partir de las siguientes sustancias o mezclas de las siguientes sustancias: polivalerolactonas, poli-s-decalactonas, poliláctidos, poliglicólidos, copolímeros de los poliláctidos y poliglicólidos, poli-s-caprolactona, ácido polihidroxi-butiratos, polihidroxi valeratos, polihidroxi-butirato-co-valeratos, poli(1,4-dioxan-2,3-dionas), poli(1,3-dioxan-2-ona), poli-paradioxanonas, polianhídridos tales como anhídridos polimaléicos, polihidroximetacrilatos, fibrina, policianoacrilatos, dimetilacrilatos de policaprolactona, ácido poli-p-maléico, butil-acrilatos de policaprolactona, polímeros de bloques múltiples tales como los de oligocaprolactonadiolos y oligodioxanonadiolos, polímeros de bloques múltiples de éster de poliéter tales como PEG y poli(tereftalatos de butileno), polipivotolactonas, trimetil-carbonatos de ácido poliglicólico, policaprolactona-glucólidos, poli(g-etilglutamato), poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol-A-iminocarbonato), poliortoésteres, trimetil-carbonatos de ácido poliglicólico, politrimetilcarbonatos, poli-iminocarbonatos, poli(N-vini1)-pirrolidona, alcoholes polivinílicos, poliesteramidas, poliésteres modificados con glicol, polifosfoésteres, polifosfazenos, poli[p-carboxifenoxi]propano], ácido polihidroxipentanóico, óxido de polietileno-óxido de propileno, poliuretanos blandos, poliuretanos que tienen residuos de aminoácido en la estructura base, ésteres de poliéter tales como óxido de polietileno, oxalatos de polialqueno, poliortoésteres así como sus copolímeros, carrageninas, fibrinógeno, almidón, colágena, polímeros basados en proteína, poliaminoácidos, poliaminoácidos sintéticos, zeína, zeína modificada, polihidroxialcanoatos, ácido péptico, ácido actínico, fibrina y caseína modificadas y no modificadas, carboximetilsulfato, albúmina, ácido hialurónico, sulfatos de heparano, heparina, sulfato de condroitina, dextrano, p-ciclodextrinas y copolímeros con PEG y polipropilenglicol, goma arábica, guar, gelatina, colágena, colágena-N-hidroxisuccinimida, modificaciones y copolímeros de las sustancias antes mencionadas.

En la variante [C] dicho stent bio-resorbible elaborado a partir de metal o de polímeros orgánicos está engarzado en el globo de catéter recubierto.

El recubrimiento del globo de catéter se efectúa en forma similar a la variante [A]. Las variantes [C] y [D] tienen la ventaja de que el stent se disuelve por sí mismo completamente después de un período de unas cuantas semanas hasta aproximadamente 18 meses y por lo tanto no permanece material exógeno permanente en el paciente que pudiera ocasionar inflamaciones crónicas. A través del stent recubierto se aplica una cantidad suficiente de agente activo durante la dilatación de modo que el stent en primer lugar se puede incorporar en una manera controlada y sólo después de la incorporación comienza a desintegrarse de modo tal que ningún fragmento puede ser lavado por el vaso o por el torrente sanguíneo.

En la variante [D] el agente activo o la combinación de agentes activos se puede aplicar a la superficie del stent como una capa de sustancia pura, o se puede embeber en la superficie del stent en una matriz no polimérica tal como por ejemplo un medio de contraste, composición de medios de contraste o análogo de medio de contraste, o puede estar presente en un portador polimérico sobre la superficie del stent, tal como por ejemplo uno de los polímeros biodegradables antes mencionados, y/o puede estar embebido dentro del material mismo del stent biodegradable.

De esta manera, en especial en la variante [D] se provee una pluralidad de opciones para aplicar o embeber uno o más agentes activos sobre o dentro de un stent biodegradable. Desde luego, también existe la opción de embeber uno o más agentes activos dentro del material biodegradable, es decir, dentro del stent mismo, y de cubrir el stent adicionalmente con un agente activo o con un portador polimérico o no polimérico que contenga uno o más agentes activos. Además, el stent o el recubrimiento que contiene al agente activo se puede proveer con una capa de barrera biodegradable o una capa hemocompatible de modo que también son posibles modalidades de sistemas de dos capas o de sistemas de capas múltiples.

Además, también se pueden contemplar combinaciones de agentes activos en los cuales se aplica una combinación de agentes activos dentro o sobre el stent, o se genera una combinación de agentes activos cuando otro agente activo está dentro del stent en vez de sobre el stent.

Asimismo, las variantes [B] y [D] ofrecen la opción de aplicar una combinación de agentes activos cuando otro agente activo está sobre el catéter en vez de sobre el stent.

De preferencia, se aplica sobre el globo de catéter un agente activo el cual se vuelve efectivo en el transcurso de unas cuantas horas o días después de la dilatación, en el cual se puede aplicar o embeber sobre el stent o en el stent biodegradable un segundo agente a otra concentración que produzca efectos a largo plazo y que

se libere durante el tiempo de biodegradación del stent.

En particular se prefiere que sobre el globo de catéter esté presente una dosis citotóxica de un agente activo y que sobre el stent y/o en el stent biodegradable esté incluida una dosis citostática del mismo agente activo o de otro agente activo.

Una modalidad particularmente preferida contiene paclitaxel a una dosis citotóxica sobre el globo de catéter y a una dosis citostática en un recubrimiento polimérico de un stent metálico o en un recubrimiento biodegradable del stent bio-resorbible.

Una modalidad adicional particularmente preferida es una combinación de paclitaxel a una dosis citotóxica o a una dosis citostática sobre el globo de catéter y una dosis preferentemente citostática de rapamicina sobre o en el stent biodegradable.

Estas últimas combinaciones permiten una terapia de combinación con un agente activo liberado rápidamente en una concentración preferentemente alta y/o citotóxica y un agente activo que es liberado gradualmente en una concentración de preferencia baja y/o citostática.

En los stents bioestables (no resorbibles) así como en los stents biodegradables utilizados se prefiere proveer un recubrimiento base hemocompatible. Esto es particularmente conveniente en stents no resorbibles debido a que estos implantes a largo plazo deben ser permanentemente hemocompatibles. Este recubrimiento hemocompatible asegura que con el desvanecimiento del efecto del agente activo y la degradación de la matriz no ocurran reacciones dirigidas a la superficie exógena subsistente que con el tiempo también pueden conducir a una re-oclusión del vaso sanguíneo. El recubrimiento hemocompatible que cubre directamente al stent consiste de preferencia de heparina de origen propio y también de derivados producidos en forma sintética con grados diferentes de sulfatación y acetilación en el intervalo de peso molecular del pentasacárido responsable del efecto antitrombogénico hasta el peso molecular estándar de heparina comercialmente disponible, sulfatos de heparano y sus derivados, oligosacáridos y polisacáridos del glucocáliz de eritrocito que reproducen perfectamente la superficie atrombogénica de los eritrocitos, ya que en este caso en contraste con la fosforilcolina, toma lugar el contacto real entre la sangre y la superficie de los eritrocitos, oligosacáridos, polisacáridos, heparina completamente desulfatada y N-reacetilada, heparina desulfatada y N-reacetilada, quitosana N-carboximetilada y/o parcialmente N-acetilada, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona y/o polietilenglicol así como composiciones de estas sustancias. Estos stent se producen con un recubrimiento hemocompatible mediante provisión de stents convencionales generalmente no recubiertos y aplicando de preferencia en forma covalente una capa hemocompatible que enmascara en forma permanente la superficie del implante después de la liberación del agente activo y por lo tanto después del desvanecimiento de las acciones del agente activo y de la degradación de la matriz. Por lo tanto este recubrimiento hemocompatible se aplica directamente a la superficie del stent.

Por lo tanto, una modalidad preferida de la presente invención se refiere a un stent de cualquier material, cuya superficie se enmascara mediante la aplicación de componentes del glucocáliz de células sanguíneas, células del esotelio y células del mesotelio.

El glucocáliz es la capa más exterior de, por ejemplo, células de la sangre, células del esotelio y células del mesotelio mediante la cual dichas células se vuelven no agresivas a la sangre (hemocompatibles). Los componentes de esta capa más exterior (glucocáliz) de células sanguíneas, células del esotelio y/o células del mesotelio de preferencia se cortan enzimáticamente de la superficie celular, se separan de las células y se utilizan como material de recubrimiento para los stents. Entre estos componentes del glucocáliz están oligosacáridos, polisacáridos y componentes lípidos de glucoproteínas, glucolípidos y proteoglicanos tales como glucoforinas, glucoesfingolípidos, ácidos hialurónicos, sulfatos de condroitina, sulfatos de dermatano, sulfatos de heparano y también sulfatos de queratano. Los métodos para aislamiento y uso de estas sustancias como un material de recubrimiento se describen con detalle en la patente europea EP 1 152 778 B1 para los fundadores de la compañía de Hemoteq AG, Michael Hoffmann, PhD, y Roland Horres, MSc.

La unión covalente es la misma que en la hemoparina (véase ejemplos nos. 9, 14).

Las modalidades preferidas adicionales tienen un recubrimiento base de heparina desulfatada y N-reacetilada y/o quitosana N-carboximetilada y/o parcialmente N-acetilada, aplicado directamente sobre la superficie del globo. Estos compuestos, así como los componentes del glucocáliz, en una variedad de estudios, han demostrado ser un recubrimiento hemocompatible excelente y hacen que la superficie sea no agresiva a la sangre después de que se han eliminado o degradado biológicamente las capas superiores que contienen agente activo y/o que contienen portador. Dichos materiales particularmente preferidos para el recubrimiento de la superficie del stent se describen en la patente EP 1 201 565 B1 de la compañía Hemoteq AG. Sobre esta capa inferior hemocompatible se aplican una o más capas que contengan agente activo, y/o capas de portador o capas poliméricas con o sin un agente activo.

**Péptidos, nucleótidos, sacáridos**

De igual manera, los péptidos, proteínas, nucleótidos y sacáridos son materiales de matriz muy apropiados los cuales, por un lado, pueden embeber agentes activos y por otro lado muestran una cierta afinidad hacia la pared celular y se pueden degradar biológicamente después de la transferencia a la pared celular.

5 Los ejemplos para dichos compuestos pueden ser quitosana, quitina, glucosaminoglucanos tales como heparina, sulfatos de dermatano, sulfatos de heparano, sulfato de condroitina y ácido hialurónico, colágena, carragenina, agar-agar, goma de carob, fibrina, celulosa, rayón, péptidos con 50 a 500 aminoácidos, nucleótidos con 20 a 300 bases y sacáridos con 20 a 400 moléculas de azúcar. Dichos portadores tienen una cierta afinidad hacia el tejido biológico y pueden proveer una transferencia suficiente del agente activo hacia la pared vascular durante la dilatación a corto plazo.

10 Se prefieren polisacáridos con un peso molecular de 2 kD a 400 kD, de preferencia de 5 kD a 150 kD, más preferido de 10 kD a 100 kD y de manera particularmente preferida de 30 kD a 80 kD. Los oligosacáridos y/o polisacáridos preferidos se caracterizan porque estos contienen un gran número de moléculas de N-acilglucosamina o N-acilgalactosamina como monómeros. Esto significa que 40 a 60%, de preferencia 45 a 55% y de manera particularmente preferida 48 a 52% de los monómeros son N-acilglucosamina o N-acilgalactosamina y que sustancialmente el resto de los monómeros de azúcar tienen cada uno un residuo carboxilo.

15 De esta manera, los oligosacáridos y/o polisacáridos normalmente consisten en más de 95%, de preferencia más de 98% de solamente dos monómeros de azúcar en los cuales un monómero tiene un residuo carboxilo y el otro tiene un residuo N-acilo.

20 Un monómero de azúcar de los oligosacáridos y/o polisacáridos preferidos es N-acilglucosamina o N-acilgalactosamina, de preferencia N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina, y el otro es un ácido urónico, de preferencia ácido glucurónico y ácido idurónico.

25 Se prefieren oligosacáridos y/o polisacáridos que consisten sustancialmente del azúcar glucosamina o galactosamina, sustancialmente la mitad de las unidades de azúcar tienen un grupo N-acilo, de preferencia un grupo N-acetilo, y la otra mitad de las unidades de glucosamina tienen un grupo carboxilo unido directamente a través del grupo amino o unido a través de uno o más grupos metileno. Estos grupos de ácido carboxílico unidos al grupo amino son de preferencia grupos carboximetilo o carboxietilo. También se prefieren oligosacáridos y/o polisacáridos, en los cuales sustancialmente la mitad, es decir, 48 a 52%, de preferencia 49 a 51% y de manera especialmente preferida 49.5 a 50.5%, consiste de N-acilglucosamina o N-acilgalactosamina, de preferencia de N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina, y sustancialmente la otra mitad de los mismos consiste de un ácido urónico, de preferencia ácido glucurónico y ácido idurónico. Son particularmente preferidos los oligosacáridos y/o polisacáridos que muestran una secuencia sustancialmente alternante (es decir a pesar de la proporción de desviación estadística en el caso del enlace alternante) de las dos unidades de azúcar. La proporción de enlaces que se desvían debe ser menor de 1%, de preferencia menor de 0.1%.

30 De manera sorprendente, se ha demostrado que para los usos de conformidad con la invención, en particular son especialmente apropiados heparina sustancialmente desulfatada y sustancialmente N-acilada así como quitosana parcialmente N-carboxialquilada y N-acilada así como sulfato de dermatano desulfatado y sustancialmente N-acilado, sulfato de condroitina y también ácido hialurónico de longitud de cadena reducida. En particular son apropiados para el recubrimiento hemocompatible heparina N-acetilada así como quitosana parcialmente N-carboximetilada y N-acetilada.

35 Los grados de desulfatación y acilación definidos por "sustancialmente" se definieron anteriormente. El término "sustancialmente" pretende dejar claro que se deben tomar en consideración las desviaciones estadísticas. Una secuencia sustancialmente alternante de los monómeros de azúcar significa que como regla dos monómeros de azúcar iguales no están unidos entre sí, pero no excluye completamente dicho enlace erróneo. De manera correspondiente, "sustancialmente la mitad" significa casi 50%, pero permite variaciones ligeras, debido especialmente a que con las macromoléculas producidas en forma biosintética, nunca se obtiene el caso más adecuado, y siempre se tiene que tomar en consideración ciertas desviaciones ya que las enzimas no trabajan perfectamente y que la catálisis por lo general implica una cierta tasa de errores. Sin embargo, en el caso de heparina natural, hay una secuencia estrictamente alternante de monómeros de N-acetilglucosamina y ácido urónico.

40 Por ejemplo, se encontró que una mezcla de carragenina con fosfatidilcolina y glicerina es particularmente adhesiva a la pared celular. Como una matriz para el agente activo o la combinación de agentes activos adhesiva a la membrana exterior de la célula, dichas mezclas de polisacáridos con sustancias permeables a la membrana pueden proveer una transferencia controlada del agente activo al interior del citosol a través de un periodo considerablemente más largo que el que pudiera permitir el contacto a corto plazo del dispositivo médico con la pared vascular.

45 Asimismo, se describe un procedimiento para el recubrimiento hemocompatible de superficies que están pensadas para contacto directo con la sangre. En dicho procedimiento, se provee una superficie natural y/o artificial,

y los oligosacáridos y/o polisacáridos descritos anteriormente se inmovilizan sobre dicha superficie.

La inmovilización de los oligosacáridos y/o polisacáridos sobre dichas superficies se puede lograr mediante interacciones hidrofóbicas, fuerzas de van der Waals, interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, interacciones iónicas, entrelazamiento de los oligosacáridos y/o polisacáridos y/o mediante unión covalente a la superficie. Se prefiere la unión covalente de los oligosacáridos y/o polisacáridos, más preferido la unión covalente de punto individual (unión en el lado), y en especial se prefiere el enlazamiento covalente de punto final (unión en el extremo).

El término "sustancialmente el resto de los monómeros de azúcar" significa que el 93% de los monómeros de azúcar restantes, de preferencia 96% y de manera particularmente preferida 98% del 60%-40% restante de los monómeros de azúcar tienen un residuo carboxilo.

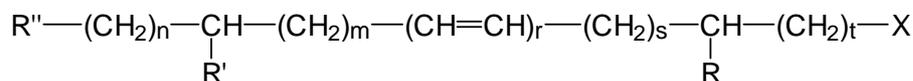
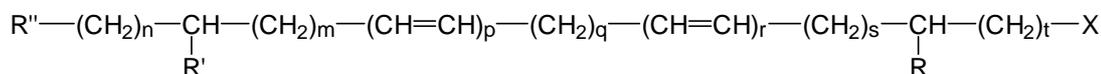
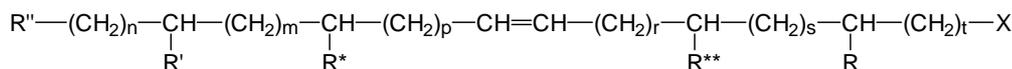
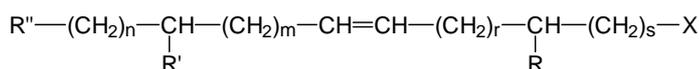
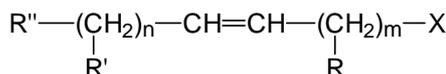
Por lo tanto, se prefieren particularmente implantes a corto plazo que estén provistos con este recubrimiento hemocompatible de los derivados de heparina, derivados de quitosana y/u oligosacáridos y polipéptidos antes mencionados de los cuales podría requerirse biocompatibilidad incrementada durante el tiempo de exposición, ya que por ejemplo sería conveniente en un implante a corto plazo, que no esté completamente sino parcialmente recubierto con un agente activo, que la superficie no recubierta con un agente activo presente una biocompatibilidad mejorada. La capa hemocompatible es igualmente útil que, durante la estancia breve del implante en el organismo, la superficie metálica sin recubrimiento quede parcial o completamente expuesta.

Con el fin de mejorar la adhesión de dichas sustancias portadoras, los péptidos, proteínas, pro-nucleótidos, nucleótidos y sacáridos se pueden entrelazar, lo cual se puede lograr por ejemplo con glutaraldehído.

Aceites y grasas como sustancias portadoras

Además de los polímeros bioestables y biodegradables antes mencionados como matriz portadora para mediadores de transporte y agentes activos, también se pueden utilizar aceites, grasas, lípidos, lipoides y ceras fisiológicamente aceptables. El documento WO 03/022265 A1 describe formulaciones oleosas de paclitaxel las cuales también se pueden utilizar. Sin embargo se prefieren en particular aceites y grasas que se puedan curar, o auto-polimerizar.

Como los aceites, grasas y ceras que se pueden utilizar como sustancias o capas portadoras sin un agente activo, especialmente capas superiores, son apropiadas las sustancias que pueden ser representadas por las siguientes fórmulas generales:



en las cuales

R, R', R'', R\* y R\*\* son de manera independiente uno del otro grupos alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, grupos arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo que tienen de 3 a 20 átomos de carbono o grupos funcionales y de preferencia representan los siguientes grupos: -H, -OH, -OCH3, -OC2H5, -OC3H7, -O-ciclo-C3H5, -OCH(CH3)2, -OC(CH3)3, -OC4H9, -OPh, -OCH2-Ph, -OCPh3, -SH, -SCH3, -SC2H5, -NO2, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OCN, -NCO, -SCN, -NCS, -CHO, -COCH3, -COC2H5, -COC3H7, -CO-ciclo-C3H5, -COCH(CH3)2, -COC(CH3)3, -COOH, -COOCH3, -COOC2H5, -COOC3H7, -COO-ciclo-C3H5, -COOCH(CH3)2, -COOC(CH3)3, -OOC-CH3, -OOC-C2H5, -OOC-C3H7, -OOC-ciclo-C3H5, -OOC-CH(CH3)2, -OOC-C(CH3)3, -CONH2, -CONHCH3, -CONHC2H5, -CONHC3H7, -CON(CH3)2, -CON(C2H5)2, -CON(C3H7)2, -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, -N[C(CH3)3]2, -SOCH3, -SOC2H5, -SOC3H7, -SO2CH3, -SO2C2H5, -SO2C3H7, -SO3H, -SO3CH3, -SO3C2H5, -SO3C3H7, -OCF3, -OC2F5, -O-COOCH3, -O-COOC2H5, -O-COOC3H7,

-O-COO-ciclo-C3H5, -O-COOCH(CH3)2, -O-COOC(CH3)3, -NH-CO-NH2, -NH-CO-NHCH3, -NH-CO-NHC2H5, -NH-CO-N(CH3)2, -NH-CO-N(C2H5)2, -O-CO-NH2, -O-CO-NHCH3, -O-CO-NHC2H5, -O-CO-NHC3H7, -O-CO-N(CH3)2, -O-CO-N(C2H5)2, -O-CO-OCH3, -O-CO-OC2H5, -O-CO-OC3H7, -O-CO-O-ciclo-C3H5, -O-CO-OCH(CH3)2, -O-CO-OC(CH3)3, -CH2F, -CHF2, -CF3, -CH2Cl, -CH2Br, -CH2I, -CH2-CH2F, -CH2-CHF2, -CH2-CF3, -CH2-CH2Cl, -CH2-CH2Br, -CH2-CH2I, -CH3, -C2H5, -C3H7, -ciclo-C3H5, -CH(CH3)2, -C(CH3)3, -C4H9, -CH2-CH(CH3)2, -CH(CH3)-C2H5, -Ph, -CH2-Ph, -CPh3, -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;

X es un grupo éster o grupo amida y en especial -O-alquilo, -O-CO-alquilo, -O-CO-O-alquilo, -O-CO-NH-alquilo, -O-CO-N-dialquilo, -CO-NH-alquilo, -CO-N-dialquilo, -CO-O-alquilo, -CO-OH, -OH;

m, n, p, q, r, s y t son de manera independiente uno del otro números enteros de 0 a 20, de preferencia de 0 a 10.

El término "alquilo" por ejemplo en -CO-O-alquilo preferencia es uno de los grupos alquilo mencionados para los grupos R, R', etc., antes mencionados tales como -CH2-Ph. Los compuestos de las fórmulas generales antes mencionadas pueden estar presentes también en forma de sus sales como racematos o mezclas diastereoméricas, como enantiómeros o diastereómeros puros así como mezclas de los mismos u oligómeros o copolímeros o copolímeros de bloque. Asimismo, las sustancias antes mencionadas se pueden utilizar en mezcla con otras sustancias tales como polímeros bioestables y biodegradables y especialmente en mezcla con los aceites y/o ácidos grasos mencionados en la presente invención. Se prefieren las mezclas y sustancias individuales que sean apropiadas para polimerización, especialmente para auto-polimerización.

Las sustancias apropiadas para polimerización, especialmente auto-polimerización, comprenden entre otras, aceites, grasas, lípidos, ácidos grasos así como ésteres de ácido graso, las cuales se describen con mayor detalle más adelante. Los lípidos de preferencia son ácidos grasos monoinsaturados o poli-insaturados y/o mezclas de estos ácidos grasos insaturados en forma de sus triglicéridos y/o en forma libre no unidos a glicerina.

De preferencia, los ácidos grasos insaturados se eligen a partir del grupo que comprende ácido oleico, ácido eicosapentaenoico, ácido timnodónico, ácido docosahexaenoico, ácido araquidónico, ácido linoléico, ácido  $\alpha$ -linolénico, ácido  $\gamma$ -linolénico así como mezclas de los ácidos grasos antes mencionados. Dichas mezclas comprenden en especial mezclas de los compuestos insaturados puros.

Como aceites se prefiere utilizar aceite de linaza, aceite de semilla de cáñamo, aceite de maíz, aceite de nuez, aceite de colza, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de semilla de adormidera, aceite de cártamo, aceite de germen de trigo, aceite de cardo, aceite de semilla de uva, aceite de primula vespertina, aceite de borraja, aceite de comino negro, aceite de algas, aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao y/o mezclas de los aceites antes mencionados. Son especialmente apropiadas las mezclas de los compuestos insaturados puros.

El aceite de pescado y aceite de hígado de bacalao contienen principalmente ácido eicosapentaenoico (EPA C20:5) y ácido docosahexaenoico (DHA C22:6) además de poco ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA C18:3). Todos estos tres ácidos grasos son ácidos grasos omega-3 los cuales son necesarios en el organismo como una sustancia constituyente bioquímica importante para numerosas estructuras celulares (DHA y EPA), por ejemplo, como se mencionó anteriormente, estos son fundamentales para la construcción y mantenimiento de la membrana celular (esfingolípidos, ceramidas, gangliósidos). Los ácidos grasos omega-3 se pueden encontrar no solamente en el aceite de pescado, sino también en aceites vegetales. Además, los ácidos grasos insaturados, tales como los ácidos grasos omega-6, están presentes en aceites de origen herbal los cuales en este caso constituyen parcialmente una proporción más alta que en las grasas de origen animal. Por lo tanto, diferentes aceites vegetales tales como aceite de linaza, aceite de nuez, aceite de lino, aceite de primula vespertina con contenidos adecuadamente altos de ácidos grasos esenciales son recomendados como aceites comestibles particularmente valiosos y de alta calidad. En particular el aceite de linaza representa una fuente valiosa de ácidos grasos omega-3 y omega-6 y se conoce desde hace décadas como un aceite comestible de alta calidad.

Como sustancias que participan en la reacción de polimerización, se prefieren ácidos grasos omega-3 así como omega-6 al igual que todas las sustancias que tienen por lo menos un radical de ácido graso omega-3 y/u omega-6. Dichas sustancias demuestran también una capacidad adecuada para auto-polimerización. La capacidad de curado, es decir, la capacidad para auto-polimerización, se basa en la composición de los aceites, conocidos también como aceites secantes, y se refiere al alto contenido de ácidos grasos esenciales, de manera más precisa a los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados. Cuando se exponen al aire, el oxígeno genera radicales en los sitios de los dobles enlaces de las moléculas de ácido graso, los cuales inician y propagan la polimerización por radicales, de modo tal que los ácidos grasos se entrelazan entre sí a expensas de los dobles enlaces. Con la eliminación del doble enlace en la molécula de grasa, se incrementa el punto de fusión y el entrelazamiento de las moléculas de ácido graso ocasiona curado adicional. De esto resulta una resina de alto peso molecular, que cubre la superficie médica de manera homogénea como una película de polímero flexible.

La auto-polimerización también es referida como polimerización automática y puede ser iniciada por

ejemplo por oxígeno, especialmente por oxígeno del aire. Esta auto-polimerización también puede ser efectuada bajo exclusión de luz. Existe otra posibilidad en el inicio de la auto-polimerización mediante radiación electromagnética, en especial por la luz. Incluso otra variante pero menos preferida está representada por la auto-polimerización iniciada por reacciones de descomposición química, especialmente por reacciones de descomposición de las sustancias que se van a polimerizar.

Mientras más enlaces múltiples estén presentes en la porción de ácido graso, más alto será el grado de entrelazamiento. Por lo tanto, mientras más alta sea la densidad de enlaces múltiples en una porción alquilo (porción de ácido graso) así como en una molécula, más pequeña será la cantidad de sustancias que participen de manera activa en la reacción de polimerización.

El contenido de sustancias que participan activamente en la reacción de polimerización con respecto a la cantidad total de todas las sustancias depositadas sobre la superficie del producto médico es por lo menos 25% en peso, de preferencia 35% en peso, más preferido 45% en peso y de manera especialmente preferida 55% en peso.

La siguiente tabla 2 muestra una lista de los constituyentes de ácido graso en diferentes aceites, los cuales de preferencia se utilizan en la presente invención.

TABLA 1

Especie de aceite	Ácido oléico (C18:1) Omega-9	Ácido linoléico (C18:3) Omega-6	Ácido linolénico (C18:3) Omega-3	Ácido eicosa-pentaenóico (C20:5) Omega-3	Ácido docosa-hexaenóico (C22:6) Omega-3
Aceite de oliva	70	10	0	0	0
Aceite de maíz	30	60	1	0	0
Aceite de linaza	20	20	60	0	0
Aceite de hígado de bacalao	25	2	1	12	8
Aceite de pescado	15	2	1	18	12

Los aceites y mezclas de los aceites, respectivamente, utilizados en el recubrimiento de conformidad con la invención contienen una cantidad de ácidos grasos insaturados de por lo menos 40% en peso, de preferencia una cantidad de 50% en peso, más preferido una cantidad de 60% en peso, más preferido aún una cantidad de 70% en peso y de manera especialmente preferida una cantidad de 75% en peso de ácidos grasos insaturados. En caso que los aceites, grasas o ceras comercialmente disponibles que se van a utilizar contengan una cantidad menor de 40% en peso de compuestos con por lo menos un enlace múltiple, se pueden agregar compuestos insaturados en una cantidad tal que la cantidad de compuestos insaturados se incremente a más de 40% en peso. En caso de una cantidad menor de 40% en peso, la velocidad de polimerización disminuye tanto que ya no se pueden garantizar recubrimientos homogéneos.

La propiedad de polimerizarse hace que en especial los lípidos con cantidades altas de ácidos grasos insaturados sean sustancias excelentes para la presente invención.

Por lo tanto el ácido linoléico (ácido octadecadienóico) tiene dos enlaces dobles y el ácido linolénico (ácido octadecatrienóico) tiene tres enlaces dobles. El ácido eicosapentaenóico (EPA C20:5) tiene cinco enlaces dobles y el ácido docosahexaenóico (DHA C22:6) tiene seis enlaces dobles en una molécula. Con el número de enlaces dobles también se incrementa la disponibilidad a la polimerización.

Se pueden utilizar estas propiedades de los ácidos grasos insaturados y de sus mezclas así como su tendencia a la auto-polimerización para el recubrimiento biocompatible y flexible de superficies médicas, en particular el recubrimiento de stents con, por ejemplo, aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao o aceite de linaza (véase ejemplos 13-18).

El ácido linoléico también es conocido como ácido cis-9,cis-12-octadecadienóico (nomenclatura química) o como ácido  $\Delta$ 9,12-octadecadienóico o como ácido octadecadienóico (18:2) y ácido octadecadienóico 18:2 (n-6), respectivamente, (nomenclatura bioquímica y fisiológica, respectivamente). En el caso de ácido octadecadienóico 18:2 (n-6), n representa el número de átomos de carbono y el número "6" indica la posición del doble enlace final. Por lo tanto, 18:2 (n-6) es un ácido graso con 18 átomos de carbono, dos enlaces dobles y con una distancia de 6 átomos de carbono desde el doble enlace final hacia el grupo metilo externo.

Para la presente invención, se prefieren los siguientes ácidos grasos insaturados como sustancias que participen en la reacción de polimerización, o sustancias que contengan a dichos ácidos grasos o sustancias, que contienen la porción alquilo de dichos ácidos grasos, es decir sin el grupo carboxilato (-COOH).

**TABLA 1**  
**Acidos grasos mono-olefinicos**

Nombre sistemático	Nombre trivial	Forma corta
Acido cis-9-tetradecenóico	Acido miristoleico	14:1(n-5)
Acido cis-9-hexadecenóico	Acido palmitoleico	16:1(n-7)

Nombre sistemático	Nombre trivial	Forma corta
Acido cis-6-octadecenóico	Acido petroselinico	18:1(n-12)
Acido cis-9-octadecenóico	Acido oleico	18:1(n-9)
Acido cis-11-octadecenóico	Acido vaccénico	18:1(n-7)
Acido cis-9-eicosenóico	Acido gadoleínico	20:1(n-11)
Acido cis-11-eicosenóico	Acido gondoínico	20:1(n-9)
Acido cis-13-docosenóico	Acido erucínico	22:1(n-9)
Acido cis-15-tetracosenóico	Acido nervónico	24:1(n-9)
Acido t9-octadecenóico	Acido elaidínico	
Acido t11-octadecenóico	Acido t-vaccénico	
Acido t3-hexadecenóico		Trans-16:1(n-13)

**TABLA 2**  
**Acidos grasos poli-insaturados**

5	Nombre sistemático	Nombre trivial	Forma corta
	Acido 9,12-octadecadienónico	Acido linolénico	18:2(n-6)
10	Acido 6,9,12-octadecatrienónico	Acido $\gamma$ -linolénico	18:3(n-6)
15	Acido 8,11,14-eicosatrienónico	Acido dihomo- $\gamma$ -linolénico	20:3(n-6)
	Acido 5,8,11,14-eicosatetraenónico	Acido araquidónico	20:4(n-6)
20	Acido 7,10,13,16-docosatetraenónico	–	22:4(n-6)
	Acido 4,7,10,13,16-docosapentaenónico	–	22:5(n-6)
25	Acido 9,12,15-octadecatrienónico	Acido $\alpha$ -linolénico	18:3(n-3)
	Acido 6,9,12,15-octadecatetraenónico	Acido estearidónico	18:4(n-3)
30	Acido 8,11,14,17-eicosatetraenónico	–	20:4(n-3)
	Acido 5,8,11,14,17-eicosapentaenónico	EPA	20:5(n-3)
35	Acido 7,10,13,16,19-docosapentaenónico	DPA	22:5(n-3)
40			
	Nombre sistemático	Nombre trivial	Forma corta
45	Acido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenónico	DHA	22:6(n-3)
	Acido 5,8,11-eicosatrienónico	Acido meádico	20:3(n-9)
50	Acido 9c,11t,13t-eleoestearínico		
	Acido 8t,10t,12c-calendínico		
	Acido 9c,11t,13c-catalpicónico		
55	Acido 4,7,9,11,13,16,19-docosaheptaecanónico	Acido estelaheptaénico	
60		Acido taxólico	Todo-cis-5,9-18:2
		Acido pinolenico	Todo-cis- 5,9,12-18:3
65		Acido esciadónico	Todo-cis-5,11,14-20:3

TABLA 3: Ácidos grasos acetilénicos

Nombre sistemático	Nombre trivial
Acido 6-octadecínico	Acido tarirínico
Acido t11-octadecen-9-inóico	Acido santalbínico o ximenínico
Acido 9-octadecínico	Acido estearolínico
Acido 6-octadecen-9-inóico	Acido 6,9-octadecenínico
Acido t10-heptadecen-8-inóico	Acido pirulínico
Acido 9-octadecen-12-inóico	Acido crepenínico
Acido t7,t11-octadecadien-9-inóico	Acido heisterínico
Acido t8,t10-octadecadien-12-inóico	-
Acido 5,8,11,14-eicosatetraínico	ETYA

Después de completar la polimerización descrita de las sustancias que contienen una porción alquilo lineal o ramificada y una porción alquilo sustituida o no sustituida con por lo menos un enlace múltiple, se obtiene una superficie de un producto médico que está por lo menos parcialmente provista con una capa polimérica. En el caso ideal se forma una capa polimérica gruesa continua homogénea sobre la superficie externa total del stent o de un globo de catéter con o sin un stent engarzado. Esta capa de polímero sobre la superficie del stent o del globo de catéter con o sin stent consiste de las sustancias que participan en la reacción de polimerización e incluye las sustancias en la matriz polimérica que no participan de manera activa en la reacción de polimerización y/o agentes activos y/o rapamicina. De preferencia, la inclusión está adaptada para permitir que las sustancias que no participan en la polimerización, especialmente rapamicina y agentes activos adicionales, se difundan fuera de la matriz polimérica.

El recubrimiento biocompatible de las sustancias polimerizadas provee la compatibilidad sanguínea necesaria del stent o globo de catéter con o sin stent y representa al mismo tiempo un portador apropiado para un agente activo tal como paclitaxel y rapamicina. Un agente activo agregado (o combinación de agentes activos), que esté distribuido homogéneamente a través de la superficie total del stent y/o globo de catéter hace que el hecho de poblar la superficie con células, en especial con células de músculo liso y endoteliales, tome lugar en una forma controlada. Por lo tanto, no ocurre la rápida población y sobre crecimiento con células sobre la superficie del stent, lo cual podría dar como resultado reestenosis. Sin embargo, el hecho de poblar con células la superficie del stent no es evitado completamente por una concentración alta de un medicamento, lo cual puede implicar el peligro de trombosis. Esta combinación de ambos efectos brinda la capacidad a la superficie de un producto médico de conformidad con la invención, en especial a la superficie de una stent, de establecerse rápidamente dentro de la pared vascular, y reduce tanto el riesgo de reestenosis como de trombosis. La liberación del agente activo o de los agentes activos abarca un periodo de 1 a 12 meses, de preferencia 1 a 2 meses después de la implantación.

Un globo de catéter convencional de preferencia se recubre en un primer paso con un lubricante tal como por ejemplo grafito o un estearato y posteriormente se recubre de preferencia mediante recubrimiento por aspersión con una mezcla viscosa de un aceite o grasa y un agente activo tal como por ejemplo rapamicina o paclitaxel. Si fuera necesario, posteriormente puede ocurrir menos curado a través de auto-polimerización iniciado por moléculas de oxígeno o por radiación y/o formador de radicales. De esta manera se obtiene una superficie lisa sobre la superficie del globo de catéter la cual en general no requiere de protección adicional contra desprendimiento prematuro. El globo de catéter en su forma presente se puede empujar hacia adelante hacia la sección estenótica del vaso, y ahí puede tomar lugar la transferencia del recubrimiento a la pared vascular por dilatación del globo, en el cual el lubricantes apoya el desprendimiento del recubrimiento oleoso directamente sobre la superficie del globo.

#### **Formulaciones liposómicas**

Las modalidades adicionales preferidas de la presente invención se refieren a formulaciones liposómicas de agentes activos para el recubrimiento de globos de catéter con o sin stents.

Las formulaciones liposómicas de preferencia se producen disolviendo en un primer paso al agente activo (por ejemplo paclitaxel o rapamicina) o la combinación de agentes activos en un medio acuoso o medio amortiguador y posteriormente poniendo en contacto con soluciones que contengan sustancias formadoras de

membrana. Este método produce tasas de inclusión altas de por lo menos 30% hasta 95%.

Las sustancias formadoras de membrana son compuestos anfífilos cargados, de preferencia ácidos alquilcarbónicos, ácidos alquilsulfónicos, alquilaminas, sales de alquilamonio, ésteres de alcohol y ácido fosfórico, lípidos de origen natural y sintéticos tales como fosfatidilglicerol (PG) fosfatidilserina (PS), derivados de fosfatidiletanolaminas (derivados de PE) así como los de colesterol, ácido fosfatídico, fosfatidilinositol, sardiopina, esfingomielina, ceramida en sus formas natural, semi-sintética o sintética, estearilamina y ácido estearínico, palmitoil-D-glucurónido y/o esfingolípidos cargados tales como por ejemplo sulfátido.

Las sustancias formadoras de membrana neutras son componentes conocidos tales como por ejemplo fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), esteroides, de preferencia colesterol, lípidos complejos y/o esfingolípidos neutros.

La extracción de liposomas a partir de una solución acuosa también se logra utilizando técnicas conocidas tales como por ejemplo diálisis, ultrafiltración, filtración en gel, sedimentación o flotación. Los liposomas tienen un diámetro promedio de 10 a 400 nm.

De preferencia, dichas formulaciones liposómicas también se pueden aplicar en los pliegues de un globo con pliegues.

### **Recubrimiento que contiene partículas magnéticas**

Un recubrimiento adicional para globos de catéter de conformidad con la invención incluye partículas magnéticas y/o partículas susceptibles de endocitosis, de preferencia con un diámetro de partícula promedio en el intervalo nanométrico a micrométrico, como se describe por ejemplo en el documento DE 197 26 282 A.

Se sabe que las nanopartículas se pueden incorporar en las células mediante endocitosis. Un método para producir dichas nanopartículas permeables a célula se menciona en el documento DE 197 26 282.1. La absorción de las nanopartículas se puede investigar en estudios in vitro en material celular altamente purificado. En el documento DE 199 12 798 C1 se listan métodos mediante los cuales se puede llevar a cultivo cualquier célula proveniente de un tejido. Dichos métodos permiten diseñar químicamente las partículas de modo tal que se presente una tasa de absorción alta en ciertos tipos celulares. Por lo tanto en el documento DE 100 59 151 A se persigue un acoplamiento de sustancias tales como paclitaxel y rapamicina, a las partículas a través de interacciones iónicas en donde el conjugado se enriquece en el tejido.

Para las partículas magnéticas, un recubrimiento puede consistir de preferencia de aminosilanos monoméricos tales como por ejemplo 3-aminopropiltrióxido de silano, 2-aminoetil-3-aminopropiltrimetoxisilano, trimetoxisilil-propildietilentriamina o N-(6-aminohehexil)-3-aminopropil-trimetoxisilano, los cuales están poli-condensados de conformidad con procedimientos bien conocidos para lograr la estabilidad requerida. Por ejemplo, en los documentos DE 196 14 136 A o DE 195 15 820 A se describe un método adecuado.

Se sabe también que dichas partículas magnéticas se pueden enriquecer localmente por medio de un campo magnético aplicado externamente (DE 109 59 151 A), o que se pueden incrementar químicamente las propiedades para selección de blanco, por ejemplo mediante acoplamiento con anticuerpos (DE 44 28 851 A1, EP 0516252 A2). En la solicitud de patente WO 98/58673 A se describen partículas de cubiertas múltiples para llevar los conjugados de partículas y agentes activos al interior de células, en especial células de tumor. Asimismo, mediante aplicación de un campo magnético alternante externo también se puede lograr un calentamiento de las partículas, por ejemplo de 45°C o mayor, por ejemplo, mediante calor de histéresis.

Las nanopartículas por sí mismas consisten de un material magnético, de preferencia un material ferromagnético, anti-ferromagnético, ferrimagnético, antiferrimagnético, o superparamagnético, particularmente de óxidos de hierro superparamagnéticos o de hierro puro, provisto con una capa de óxido. De preferencia, las nanopartículas consisten de óxidos de hierro y de manera particular de magnetita (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), maghemita (γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) o mezclas de ambos óxidos. En general, las nanopartículas preferidas se pueden describir con la fórmula FeO<sub>x</sub>, en la cual x es un número de 1 a 2. Las nanopartículas de preferencia tienen un diámetro menor de 500 nm. De preferencia, las nanopartículas tienen un diámetro promedio de 15 nm, o de preferencia están en el intervalo de 1 a 100 nm, y de manera particularmente preferida en el intervalo de 10 a 20 nm.

Además de los materiales magnéticos de la fórmula FeO<sub>x</sub>, en la cual x es un número de 1.0 a 2.0, también se pueden utilizar materiales de la fórmula general M(II) Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> de conformidad con la invención, en la cual M = Co, Ni, Mn, Zn, Cu, Cd, Ba u otras ferritas. El contenido de átomos de metal diferentes de los átomos de hierro de preferencia no es mayor de 70% de átomos de metal, particularmente no más de 35% de átomos de metal. Sin embargo, de preferencia las nanopartículas consisten de óxido de hierro en más de 98% en peso, contienen Fe(III) así como Fe(II) de preferencia en una relación 1:1 a 1:3. Asimismo, también son apropiadas partículas de sílice y poliméricas en las cuales están embebidos y/o unidos materiales magnéticos tales como por ejemplo los materiales magnéticos listados en la presente invención.

Los núcleos de las nanopartículas utilizadas también pueden consistir de materiales no magnéticos. Estas se pueden elegir a partir de por ejemplo nanopartículas poliméricas (por ejemplo MgO, CaO, TiO<sub>2</sub>, ZrO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). De conformidad con la invención, es apropiado cualquier material que se pueda recubrir con cubiertas específicas para tumor utilizando los métodos antes mencionados, ya que la capacidad para endocitosis no depende de la partícula sino de la cubierta (shell).

A estas nanopartículas se pueden unir sustancias terapéuticamente activas, en donde son posibles una unión covalente así como uniones por adsorción y uniones iónicas.

De conformidad con la invención, los conjugados inducibles de nanopartículas y agente activo de preferencia están basados en núcleos que contienen hierro magnético, rodeados por una o más cubiertas o recubrimientos coloidales que opcionalmente serán acopladas con agentes activos mediante grupos funcionales. En la presente invención, el núcleo consiste de magnetita o maghemita. El papel primario de las cubiertas es obtener una distribución coloidal en medio acuoso y proteger las nanopartículas contra aglomeración. Las partículas de cubiertas múltiples, como las descritas en la solicitud de patente WO 98/58673, en principio, son apropiadas como una base para conjugados inducibles de nanopartículas y agentes activos, debido a que se puede ajustar el comportamiento biológico de dichas partículas mediante los recubrimientos con polímeros y es posible un acoplamiento de los agentes activos a grupos funcionales de la cubierta primaria.

También es posible un recubrimiento adicional de conjugados inducibles de nanopartículas y agentes activos (por ejemplo con polímeros), como se describe en el documento WO 98/58673, y se puede utilizar para mejorar las propiedades biológicas de los conjugados de nanopartículas y agentes activos.

Por lo tanto, de conformidad con la invención, los globos de catéter se proveen con un recubrimiento que contiene partículas magnéticas y/o partículas susceptibles de endocitosis. De manera adicional, el recubrimiento puede comprender de preferencia uno o más polímeros, en los cuales se puede embeber la partícula magnética y/o susceptible de endocitosis junto con el agente activo tal como paclitaxel o rapamicina o la combinación de agentes activos. Asimismo, también es posible aplicar una mezcla de un medio de contraste o análogo de medio de contraste junto con un agente activo y las partículas magnéticas y/o susceptibles de endocitosis sobre la superficie del globo con o sin un stent engarzado. Asimismo, se puede producir una solución o una dispersión de partículas magnéticas y/o susceptibles de endocitosis y el agente activo en un solvente volátil de preferencia ligero tal como acetona, metanol, etanol, tetrahidrofurano (THF), cloruro de metileno, cloroformo, éter, éter de petróleo, éster etílico y metílico de ácido acético, ciclohexano, hexano y otros solventes orgánicos con puntos de ebullición menores de 100°C, la cual posteriormente se aplica sobre los globos de catéter con o sin un stent engarzado, de preferencia utilizando el método de dispersión.

Como se mencionó anteriormente, el agente activo puede estar unido en forma adhesiva o también en forma covalente a la cubierta exterior de las partículas magnéticas y/o susceptibles de endocitosis, o las partículas magnéticas Y/O susceptibles de endocitosis se encierran junto con un agente activo o una composición de agentes activos (por ejemplo rapamicina y/o paclitaxel) dentro de microcápsulas o formulaciones liposómicas y se aplican en esta forma sobre la superficie del globo.

Dichos recubrimientos de agente activo y partículas magnéticas y/o susceptibles de endocitosis se pueden recubrir, desde luego, con otra capa protectora así como para control de liberación.

Son particularmente apropiadas como cubiertas exteriores para el recubrimiento de globos de catéter, las capas o recubrimientos que no se rompan fácilmente (crisp bursting) durante la dilatación, que provean una lubricación particular adecuada al globo y que presenten sólo pocas interacciones o poca fricción de deslizamiento con la pared vascular.

En una modalidad particularmente preferida que comprende el recubrimiento con partículas magnéticas y/o susceptibles de endocitosis, las partículas, o el recubrimiento que contiene dichas partículas, se fijan sobre la superficie del globo por medio de un campo magnético externo. En otra modalidad se monta un imán con polaridad reversible, tal como por ejemplo un electroimán, dentro del globo de catéter o en su capa exterior el cual atrae las partículas opuestamente polarizadas durante la colocación del catéter y de esta manera las une firmemente a la superficie del globo. Durante la dilatación del globo, se invierte la polaridad del imán dentro del globo y éste repele las partículas con la misma polaridad, o las partículas igualmente polarizadas, presionando de este modo las partículas magnéticas dentro de la pared vascular y las células individuales, en particular células de músculo liso.

Esta modalidad asegura una adhesión firme de las partículas magnéticas durante la colocación del catéter basada en el magnetismo, ya sea a través de un campo magnético local externo o de preferencia a través de un campo magnético generado dentro del globo de catéter, y de manera adicional conduce a una repulsión cuantitativa de las partículas magnéticas y transferencia al interior del tejido adyacente durante la expansión del globo de catéter.

En este método son suficientes tiempos de dilatación del globo de catéter muy cortos, menores de 30

segundos, de preferencia 5 a 20 segundos, más preferido 5 a 10 segundos y de manera particularmente preferida 3 a 6 segundos.

5 Debido a que el agente activo o los agentes activos están firmemente conectados a la superficie de las partículas magnéticas, por medio de adsorción o por medio de un enlace covalente, posiblemente también a través de un enlazador, o por imbibición dentro de un recubrimiento superficial de los núcleos magnéticos de las partículas, la pérdida de agente activo durante la colocación de catéter también es muy baja.

10 Además, las partículas magnéticas se pueden proveer con un recubrimiento que tenga una afinidad particularmente alta hacia células de músculo liso y una afinidad más baja hacia las células del endotelio, de modo que mediante el recubrimiento de las micropartículas o nanopartículas magnéticas se puede controlar en forma preferencial la aniquilación o inhibición de la proliferación de células de músculo liso, al tiempo que, en su gran mayoría, las células del endotelio no se ven afectadas, algo muy positivo en la profilaxis y tratamiento de reestenosis. Asimismo, se puede controlar mediante la cantidad de agente activo, que por ejemplo el paclitaxel 15 ejerza acciones citotóxicas o citostáticas.

Debido a que los agentes activos están firmemente, pero por lo general no irreversiblemente, unidos a las partículas magnéticas, los agentes activos se incorporan junto con las partículas magnéticas dentro de las células, de preferencia células de músculo liso, y ejercen sus acciones dentro de la célula, conduciendo de esta manera a un 20 efecto significativamente incrementado del agente activo.

### Hidrogel

25 En otra modalidad de conformidad con la invención, se aplica un hidrogel sobre el globo de catéter con o sin un stent, que contenga por lo menos uno de los agentes activos antes mencionados, de preferencia paclitaxel o rapamicina, o sus derivados.

30 De preferencia, dicho recubrimiento de hidrogel se protege contra el contacto con la sangre a través de una sobre-cubierta como la utilizada en los stents auto-dilatables de Nitinol durante todo el tiempo que tome colocar el globo del globo en la sección estenótica del vaso. Ya en el sitio, se retira la sobre-cubierta protectora y el hidrogel comienza a expandirse cuando entra en contacto con la sangre. La expansión del globo de catéter transfiere la mayor parte de la capa de hidrogel a la pared vascular y permanece ahí como un depósito a corto plazo de agente activo, liberando en forma continua al agente activo, por ejemplo paclitaxel o rapamicina, hacia la pared vascular hasta que la capa de hidrogel se disuelva en el transcurso de unos cuantos días o semanas. 35

### Sales con un agente activo

Una modalidad particularmente preferida de la presente invención es un recubrimiento del globo de catéter de preferencia sin un stent, con una solución o dispersión de un agente activo, de preferencia paclitaxel o rapamicina o sus derivados, y en particular paclitaxel, junto con una o más sales fisiológicamente aceptables. 40

Como sales, se pueden utilizar compuestos que contengan cationes de sodio, calcio, magnesio, zinc, hierro o litio junto con aniones de sulfato, cloruro, bromuro, yoduro, fosfato, nitrato, citrato o acetato. 45

El agente activo o la combinación de agentes activos se agrega a esta solución, dispersión o suspensión. De preferencia se utiliza agua como un solvente, posiblemente también con cosolventes. La concentración de sal debe ser relativamente alta. 50

El globo de catéter se recubre mediante un método de inmersión o aspersion, o método de impregnación con brocha o por rociado con ésta solución salina que contiene un agente activo y posteriormente se seca para obtener una costra salina firme sobre el globo de catéter. Asimismo, también se pueden utilizar como sales medios de contraste jónicos, o se pueden agregar medios de contraste jónicos a las sales antes mencionadas. 55

El objetivo es generar sobre el globo de catéter un recubrimiento en su mayoría homogéneo de un sólido, es decir una sal, en el cual está contenido el agente activo. La costra de sal se provee después ya sea con una capa de cubierta protectora o con una envoltura removible, como la utilizada en los stents auto-dilatables, con el fin de protegerla contra desprendimiento prematuro. Una tercera variante consiste en utilizar un globo con pliegues y aplicar esta mezcla de sal específicamente bajo los pliegues del globo de catéter. 60

El recubrimiento salino es muy higroscópico y por lo tanto tiene una afinidad alta hacia el tejido vascular. Durante la dilatación se retira la envoltura o la capa de barrera protectora exterior estalla o, cuando se utiliza un globo con pliegues, los pliegues se extienden y presionan el recubrimiento salino contra la pared celular. 65

Después el recubrimiento salino se adhiere directamente a la pared vascular en donde éste desempeña varias tareas. Por un lado, la concentración de sal localmente muy alta conduce a una presión isotónica elevada que hace que las células estallen, por el otro la elevada concentración de sal disuelve también las placas duras y otras

sedimentaciones en el vaso y de manera adicional libera al agente activo el cual suprime en particular la proliferación de células de músculo liso.

Después de unas cuantas horas hasta algunos días, dependiendo de la cantidad, el recubrimiento salino transferido a la pared vascular se disuelve completamente.

**Métodos de recubrimiento**

Además, la presente invención está dirigida a métodos para recubrir globos de catéter con o sin un stent engarzado.

El implante a corto plazo 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.

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, éter, benceno, acetonitrilo, éster etílico y metílico 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.

Cuando se elige el solvente en general es de primordial importancia que el material del implante a corto plazo no se disuelva o se vuelva inútil, o que el tiempo de exposición sea tan breve que no se presenten daños.

La matriz consiste de un polímero sintético, semi-sintético o natural, bioestable o biodegradable, biocompatible, o mezcla de polímeros, prepolímeros, sustancias polimerizables tales como ácidos grasos insaturados, sustancias formadoras de micelas o liposomas que encapsulen agentes activos, los cuales deben cumplir los requerimientos del implante. Los polímeros apropiados se mencionaron anteriormente. De esta manera se puede lograr un efecto adicional de depósito e incremento de dosis.

El globo de catéter se puede recubrir ya sea en estado expandido o en estado plegado, recubrir parcial o completamente, o recubrir junto con un stent engarzado.

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.

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.

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.

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.

Las soluciones de sal y las composiciones que contienen medios de contraste o también las composiciones de sales y medios de contraste son particularmente apropiadas para recubrir globos con pliegues o globos de catéter con una superficie áspera, vellosa, porosa o micro estructurada, o para llevar estas mezclas dentro o debajo de los pliegues de los globos con pliegues.

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.

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. Lo mismo se aplica para las capas que contienen únicamente un agente activo tal como paclitaxel o rapamicina las cuales también se aplican de preferencia mediante asperjado.

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.

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.

Si la consistencia de la mezcla o solución que se va a aplicar permite que ésta 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.

En estas soluciones salinas de preferencia se utiliza agua como un solvente debido a que el agua no pica ni daña el material del globo. Una vez que la mezcla tiene una consistencia tal que ésta 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.

Dicho método de recubrimiento comprende los pasos de

- a) proveer un globo con pliegues,
- 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 fónico en un solvente apropiado,
- 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.

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.

La presente invención también está dirigida a un método para mantener abiertos los pasajes de vasos estenóticos, en especial de vasos cardiovasculares por medio de dilatación a corto plazo. En este método se expande un globo de catéter sin stent durante un máximo de 50 segundos, de preferencia un máximo de 40 segundos, más preferido un máximo de 30 segundos y de manera más preferida un máximo de 20 segundos y después se vuelve a empacar hasta un diámetro menor de 1.5 veces el diámetro inicial, en donde el vaso únicamente se sobre-estira cuando mucho 10% de su diámetro en estado no estenótico y se libera por lo menos 20% del agente activo contenido por mm<sup>2</sup> de superficie del globo y la mayoría se transfiere a la pared vascular.

En este caso, la transferencia del agente activo de preferencia no ocurre en su forma pura sino en una matriz que funciona como un depósito para el agente activo durante por lo menos una hora después de la dilatación y libera agente activo adicional a la pared vascular antes que sea disuelta o degradada.

Este método por lo tanto se caracteriza porque transfiere una cantidad de preferencia grande de agente activo en forma local y específicamente en la pared vascular de una sección estenótica de un vaso durante un

tiempo de preferencia corto y porque provee un depósito local de agente activo durante los siguientes 30 a 60 minutos hasta un máximo de 3 días, y después se disuelve o degrada.

En este método en particular los agentes activos que combinan propiedades anti-inflamatorias y anti-proliferativas han demostrado ser particularmente apropiados (véase la lista de agentes activos en las páginas 17, línea 9 a 24, línea 24). Entre éstos están por ejemplo colchicina, angiopeptina, pero sobretodo rapamicina y sus derivados, asimismo otros agentes activos hidrofóbicos, en particular paclitaxel y derivados de paclitaxel han demostrado ser muy adecuados.

Otro método de conformidad con invención 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,
- 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),
- 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).

Los métodos para recubrimiento de pliegue o para llenado de pliegue de conformidad con la invención 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.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a métodos para recubrir o llenar los pliegues de un globo con pliegues de un catéter en el cual

- 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
- 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.

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:

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

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.

Una composición utilizada preferida de agente activo, solvente y matriz tal como medio de contraste tiene la consistencia de una pasta, gel de una masa viscosa o una dispersión o emulsión viscosa o una papilla muy viscosa.

Esta composición tiene la ventaja que no se polimeriza y mantiene su consistencia durante el recubrimiento. Esta pasta o masa (muy) viscosa o suspensión espesa se aplica bajo presión dentro de los pliegues con un dispositivo para rociado, de preferencia una boquilla como se muestra en la figura 1.

Si fuera necesario, la boquilla puede ensanchar los pliegues del globo y llenar específicamente las cavidades formadas por los pliegues. Los globos con pliegues normalmente tienen 4 o más pliegues que serán llenados uno después del otro.

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 pasta viscosa 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.

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 de conformidad con la invención 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.

### **Descripción general de los métodos recubrimiento**

#### **Método de pipeteo - método capilar**

Este método comprende los siguientes pasos:

- 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,
  - 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.
- 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.

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**

Este método comprende los siguientes pasos:

- 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.
- 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.

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

#### **Método por aspersión o por aspersión de pliegue**

Este método comprende los siguientes pasos:

- 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.
- 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.

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.

**Método por arrastre o método por arrastre de gota**

Este método comprende los siguientes pasos:

- 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.

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. 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.

**Método por arrastre de filamento**

Este método comprende los siguientes pasos:

- 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,
- 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.

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 éste 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.

**Método de punta con bola o método de rodadura**

Este método comprende los siguientes pasos:

- 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,
- 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.

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.

En lo que sigue, los métodos de recubrimiento y llenado se describen con mayor detalle.

**Método de pipeteo o método capilar**

5 En este método se utiliza una pipeta o una jeringa o cualquier otro dispositivo que pueda liberar en forma puntual la composición que contiene al agente activo.

10 Los términos "composición que contiene al agente activo" o "solución de recubrimiento" tal como se utilizan en la presente invención se refieren a una mezcla de agente activo y solvente y/o excipientes y/o portador, por lo tanto una solución real, dispersión, suspensión o emulsión de un agente activo o combinación de agentes activos y por lo menos un componente, que se elige a partir de solventes, aceites, ácidos grasos, ésteres de ácido graso, aminoácidos, vitaminas, medios de contraste, sales y/o sustancias formadoras de membrana listadas en la presente invención. El término "solución" también debe significar que ésta es una mezcla fluida la cual, sin embargo, también puede ser tipo gel, viscosa o tipo pasta (viscosa espesa o altamente viscosa).

15 La pipeta o jeringa o salidas u otro dispositivo que pueda liberar en forma puntual la composición que contiene al agente activo se llena con la composición y su salida se coloca de preferencia en el extremo proximal o distal de un pliegue. La composición que sale es arrastrada por fuerzas capilares al interior del pliegue y a lo largo del pliegue hasta que se alcanza el extremo opuesto del pliegue.

20 El globo de catéter está empacado, es decir desinflado. Normalmente no es necesaria una inflación incluso parcial o marginal del globo de catéter para abrir los pliegues ligeramente. Sin embargo, el llenado de los pliegues se puede efectuar con una inflación marginal del globo de catéter de hasta un máximo de 10% del diámetro provisto para la dilatación. Durante el llenado de los pliegues, puede también existir un ligero ensanchamiento de los pliegues por aplicación de una sobre-presión de 100 kPa (1 bar), de preferencia 50 kPa (0.5) para ensanchar los pliegues ligeramente.

25 En este método es importante que la composición que contiene al agente activo sea lo suficientemente fluida para que se desarrollen las fuerzas capilares.

30 Como composiciones, se prefieren en particular soluciones de un agente activo o una composición de agentes activos en un alcohol o en una mezcla de alcoholes.

35 Por lo tanto, las fuerzas capilares deben ser fuertes para que un pliegue con longitud de 10 mm se llene completamente en el transcurso de 5 a 80 segundos, de preferencia en el transcurso de 15 a 60 segundos y de manera particularmente preferida en el transcurso de 25 a 45 segundos.

40 Si la composición, o solución, es muy viscosa podría ser conveniente inclinar el globo de catéter con el pliegue que se va a llenar boca arriba desde la posición horizontal hasta un máximo de 45°, de preferencia un máximo de 30° y de esta manera utilizar también la fuerza de gravedad. En general, el llenado de un pliegue por medio de fuerzas capilares ocurre, sin embargo, en una posición horizontal del globo de catéter con el pliegue que se va a llenar boca arriba. La pipeta o jeringa u otro dispositivo que pueda liberar en forma puntual la composición que contiene al agente activo se coloca en el pliegue de preferencia en el extremo proximal o en el extremo distal del pliegue en ángulo agudo en dirección del eje del pliegue en un ángulo de 10° a 65°, de preferencia 20° a 55°, más preferido en un ángulo de 27° a 50° y de manera particularmente preferida en un ángulo de 35° a 45°, medidos desde el plano horizontal. El llenado del pliegue se efectúa después desde el extremo superior del pliegue de modo que la solución de recubrimiento encuentre un gradiente inclinado y de manera adicional a las fuerzas capilares también se utilice la fuerza de gravedad.

45 Básicamente, también existe la posibilidad de colocar la pipeta o jeringa u otro dispositivo que pueda liberar en forma puntual la composición que contiene al agente activo a la mitad de los pliegues o en cualquier otro punto entre los extremos distal y proximal para que el pliegue se llene por sí mismo en forma concomitante en dirección del extremo proximal y el extremo distal debido a las fuerzas capilares, pero se ha encontrado que son preferibles los puntos de partida en los extremos del pliegue.

50 Cuando la composición para llenar los pliegues o el pliegue de la presente invención llega al extremo opuesto, normalmente se detiene por sí mismo el flujo de sustancia y se puede retirar la pipeta o jeringa o salidas u otro dispositivo que pueda liberar de forma puntual la composición que contiene al agente activo.

55 Con el fin de evitar que una gota más grande de la composición que contiene al agente activo permanezca en el punto de colocación de la pipeta o jeringa u otro dispositivo que pueda liberar de forma puntual la composición que contiene al agente activo, se encontró que es conveniente retirar la pipeta o jeringa u otro dispositivo de liberación antes que la composición que contiene al agente activo llegue completamente al otro extremo del pliegue. Con esto, la composición remanente que contiene al agente activo en el punto de colocación de la pipeta o jeringa u otro dispositivo liberador es arrastrada hacia el pliegue de modo tal que fuera del pliegue no permanece composición de recubrimiento, o mejor dicho de relleno.

60

65

De preferencia, la pipeta o jeringa u otro dispositivo liberador se retira cuando aproximadamente el 90% del pliegue está lleno con la composición que contiene al agente activo. El momento óptimo para retirar la pipeta o jeringa u otro dispositivo liberador se puede determinar con exactitud y en forma reproducible con unos cuantos experimentos.

El término "otro dispositivo que pueda liberar de forma puntual la composición que contiene al agente activo" se refiere a un dispositivo que en forma similar a una pipeta puede proveer un flujo constante y continuo de la composición que contiene al agente activo de modo tal que éste también se puede referir a una bomba, microbomba u otro depósito que asegure esta liberación constante y continua de la composición que contiene al agente activo.

Después que se llena un pliegue, el globo de catéter se hace girar de modo tal que el siguiente pliegue que se va a llenar quede boca arriba, y en forma preferente horizontal. Después se vuelve a repetir el procedimiento de llenado.

Dependiendo de la consistencia de la composición que contiene al agente activo podría ser necesario secar el pliegue previamente llenado antes de hacer girar el globo para llenar el siguiente pliegue. El secado de preferencia se logra mediante evaporación del solvente.

Además, este método también permite el llenado o recubrimiento de dos, más de dos o todos los pliegues de un globo de catéter al mismo tiempo, si la consistencia de la composición que contiene al agente activo lo permite, es decir, la consistencia no es tan fluida que la composición se salga de los pliegues que no estén posicionados horizontalmente.

De manera particular, el método de pipeteo es apropiado para llenar en forma concomitante varios o todos los pliegues de un globo de catéter. En este caso, el globo de catéter se puede montar horizontalmente o de preferencia verticalmente y los dispositivos de liberación se colocan por encima de los extremos de los pliegues, de preferencia en un ángulo entre 10 y 70 grados, de modo tal que la composición que contiene al agente activo pueda fluir hacia los pliegues.

Después que todos los pliegues del globo se llenan se pasa al secado final. En principio, no es necesario que todos los pliegues del globo de catéter estén llenos, pero el llenado de todos los pliegues es la modalidad común y preferida, debido a que durante la dilatación se debe transferir de preferencia una cantidad máxima de agente activo a la pared vascular de preferencia en un tiempo corto.

En los globos con pliegues de conformidad con la invención la dilatación dura de preferencia un máximo de 60 segundos y de manera particularmente preferida un máximo de 30 segundos.

Después de llenar el último pliegue, se efectúa el secado de los últimos pliegues, es decir se seca el contenido del último pliegue de preferencia sin vacío a presión normal mediante evaporación del solvente.

A este secado preliminar puede seguir un secado final que se efectúa de conformidad con la invención en los globos de catéter giratorios. Si fuera necesario o si se desea, adicionalmente se puede aplicar vacío durante la rotación. Este método de secado especial se describe con mayor detalle después de los métodos de recubrimiento.

#### **Método de rociado o método de jeringa**

En este método de conformidad con la invención se coloca una jeringa fina, abertura con forma de jeringa, salida con forma de jeringa o aguja o boquilla en el extremo proximal o distal de un pliegue, y este dispositivo de liberación en forma de una jeringa, aguja o boquilla se mueve a lo largo del eje longitudinal de un pliegue con relación al pliegue y de conformidad con la sección delineada, se libera una cierta cantidad de la composición que contiene al agente activo o un flujo definido de la solución de recubrimiento.

En este caso es irrelevante si el globo de catéter está fijo y el dispositivo de liberación se mueve lo largo del pliegue, o si el dispositivo de liberación está fijo y el globo de catéter se mueve en forma relativa, o incluso si tanto el globo de catéter como el dispositivo de liberación se mueven uno hacia el otro. En caso que el catéter y el dispositivo de liberación se muevan uno con relación al otro, se prefiere un movimiento en línea recta en direcciones opuestas.

A partir del dispositivo de liberación, es decir la jeringa, aguja o boquilla o similares, se libera hacia el interior del pliegue una composición de preferencia de viscosidad media a espesa que contiene al agente activo, de preferencia en forma de una pasta o un gel o un aceite. Las viscosidades de las soluciones preferidas varían entre 101 a 106 mPa.s, de preferencia entre 102 a 105 mPa.s y de manera particularmente preferida entre 103 a 104 mPa.s.

Por lo tanto, son especialmente apropiadas aquellas composiciones que contienen un agente activo junto

con los aceites, alcoholes (en especial dioles y polioles), ácidos grasos, ésteres de ácido graso, aminoácidos, poliaminoácidos, sustancias formadoras de membrana, formulaciones liposómicas y/o sus sales, antes mencionadas.

5 En el procedimiento de recubrimiento la punta de la jeringa, aguja o boquilla llega aproximadamente hasta el centro del interior del pliegue, por lo tanto en el centro del pliegue, es decir la boquilla o la salida queda localizada en forma relativamente central en la cavidad formada por el pliegue. Aquí se presenta un flujo continuo de la composición que contiene el agente activo de manera tal que la velocidad y la cantidad de la liberación con respecto a la velocidad de desplazamiento relativa del dispositivo de liberación y del globo de catéter son adecuadas para  
10 llenar el pliegue, o el interior del pliegue, con la composición que contiene al agente activo en por lo menos 50% en volumen, de preferencia por lo menos 70% en volumen y de manera particularmente preferida por lo menos 85% en volumen.

15 El llenado de un pliegue dura, para una longitud de pliegue de 10 mm, aproximadamente 5 a 80 segundos, de preferencia aproximadamente 15 a 60 segundos y de manera particularmente preferida aproximadamente 25 a 45 segundos.

20 Durante el procedimiento de llenado, el globo de catéter está empacado, es decir desinflado. En general, normalmente no es necesaria una inflación incluso parcial o marginal del globo de catéter para abrir los pliegues ligeramente. Sin embargo, el llenado de los pliegues se puede efectuar con una inflación marginal del globo de catéter de hasta un máximo de 10% del diámetro provisto para la dilatación. Durante el llenado de los pliegues, puede también existir un ligero ensanchamiento de los pliegues por aplicación de una sobre-presión de 100 kPa (1 bar), de preferencia 50 kPa (0.5) para ensanchar los pliegues ligeramente.

25 Desde luego, este método de recubrimiento también se puede efectuar con composiciones fluidas que contengan un agente activo, pero más bien es apropiado para composiciones oleosas y soluciones salinas altamente concentradas.

30 Además, éste método provee la ventaja de que se pueden recubrir o llenar al mismo tiempo más de un pliegue y particularmente todos los pliegues. En este caso se coloca un montaje circular de dispositivos de liberación de conformidad con el número de pliegues, de manera tal que se provea un dispositivo de liberación por pliegue. Mediante una rotación ligera, las puntas de los dispositivos de liberación se insertan en los pliegues y se colocan aproximadamente en el centro del interior de los pliegues. Mediante un movimiento ligero y concomitante del dispositivo de liberación con relación al eje longitudinal de los pliegues, todos los pliegues se pueden llenar al mismo tiempo con un flujo continuo y constante de la composición que contiene al agente activo.

35 Durante el llenado o recubrimiento de uno o de todos los pliegues, el globo de catéter se puede posicionar en forma vertical, horizontal u oblicua.

40 Si se han utilizado solventes volátiles en la composición que contiene al agente activo, podría ser necesario secar el contenido de los pliegues o eliminar el solvente volátil con puntos de ebullición por debajo de 150°C. En solventes volátiles esto se efectúa de preferencia primero mediante evaporación de dichos uno o más solventes volátiles.

45 Después se puede presentar un secado final, en el cual el globo de catéter se hace girar en la dirección de las aberturas de los pliegues, visto desde el interior de los pliegues. Este método se describe con mayor detalle más adelante. Si se utilizan soluciones de recubrimiento que permanezcan oleosas o pastosas después de eliminar el posible solvente presente, el secado por rotación puede servir por un lado para eliminar los residuos del solvente con puntos de ebullición menores de 150°C y por otro para distribuir de manera uniforme las capas oleosas o pastosas dentro de los pliegues.

50 El volteado o rotación del globo de catéter en dirección de las aberturas de los pliegues también puede servir para distribuir de manera uniforme las composiciones localizadas en o debajo de los pliegues dentro del pliegue.

55 Esta rotación del globo con pliegues puede ser particularmente conveniente cuando se utilizan composiciones oleosas o pastosas que contengan un agente activo, para asegurar una distribución uniforme de la composición que contiene al agente activo dentro de los pliegues y también sobre la superficie de los pliegues.

60 En contraste, el término "llenado" se refiere más bien a un llenado completo del espacio interior de los pliegues con una composición que contiene un agente activo.

Si se utilizan solventes que se puedan eliminar mediante secado, en general no se puede lograr un llenado. Por lo tanto, es más bien un recubrimiento de las superficies interiores de los pliegues.

65 En cambio, si se utilizan sustancias con un punto de ebullición alto como portadores o excipientes, es posible un llenado más o menos completo de los pliegues en tanto que no esté presente una cantidad considerable de sustancias volátiles en la composición que contiene un agente activo.

Este método por rociado o método con jeringa es particularmente apropiado para la aplicación de composiciones que contienen un agente activo dentro de los pliegues de globos de catéter con pliegues las cuales no pueden ser aplicadas en un globo de catéter o incluso dentro de los pliegues utilizando los métodos por inmersión y por aspersión convencionales.

En contraste con los recubrimientos sólidos utilizados convencionalmente de stents o sobre globos de catéter, estos recubrimientos y rellenos oleosos y pastosos tienen la ventaja de que las composiciones que contienen un agente activo no se secan completamente sino que mantienen en su gran mayoría su consistencia. Por lo tanto, se utilizan soluciones de recubrimiento que de preferencia no se endurezcan completamente al aire o bajo gas protector a presión normal, es decir después de eliminar sustancialmente de la solución de recubrimiento un solvente posiblemente utilizado, permanece un recubrimiento oleoso o pastoso dentro de los pliegues del globo de catéter después que el solvente se elimina mediante evaporación o a presión reducida. Por lo tanto, se prefieren soluciones de recubrimiento las cuales después de eliminar el solvente opcionalmente utilizado, tengan un punto de fusión o punto de solidificación menor de 20°C, de preferencia menor de 30°C y que además exhiba una consistencia viscosa espesa, oleosa o pastosa de modo que cuando se almacene el globo de catéter recubierto por un periodo de varios meses hasta un año, el recubrimiento no escurra fuera de los pliegues.

Sin embargo, el uso de un solvente que se pueda eliminar no es obligatorio, de modo que también se pueden utilizar solventes fisiológicamente aceptables o un componente fisiológicamente aceptable de la solución de recubrimiento, tal como polietilenglicol, glicerina, propilenglicol o similares, los cuales no se eliminan y permanecen en el recubrimiento y mantienen el recubrimiento oleoso y pastoso en los pliegues durante el tiempo de anaquel del dispositivo médico recubierto.

Las enormes ventajas de dichos recubrimientos oleosos y pastosos son evidentes. Si el globo de catéter se infla o se dilata en el lugar estenótico, esta composición oleosa y pastosa es transferida por lo menos parcialmente, pero en general sustancialmente transferida a la pared vascular y sirve como un depósito de agente activo para una liberación retardada del agente activo hacia el tejido adyacente durante varias horas hasta días, y de manera adicional tiene el beneficio de disolver placas, o de contrarrestar la sedimentación de placas, y posteriormente es degradado biológicamente sin que libere metabolitos fisiológicamente críticos. Ese sistema soluciona perfectamente el problema de aplicar por un lado un recubrimiento en forma segura al globo de catéter para que no sea lavado por el torrente sanguíneo cuando se introduce o que no sea transferido cuando entre en contacto con la pared vascular, y por otro lado para transferir, durante la dilatación, una cantidad suficiente del agente activo a la pared vascular en un tiempo relativamente corto, es decir entre 30 a 300 segundos, es decir que el recubrimiento permanezca lo menos posible en el globo de catéter y que se transfiera tanto como sea posible, es decir por lo menos 50% del recubrimiento, a la pared vascular para contrarrestar de manera efectiva la reestenosis.

Dichos sistemas de conformidad con la invención no sólo se pueden producir mediante el método por rociado, sino también mediante los otros métodos de recubrimiento descritos en la presente invención.

#### **Método de aspersión o método de aspersión de pliegue**

En este método de conformidad con la invención, se mueve una pluralidad de aberturas de liberación alineadas o se coloca bajo el pliegue del globo con pliegues y se libera en forma concomitante una composición que contiene un agente activo desde la pluralidad de aberturas hacia el pliegue respectivo.

El dispositivo de liberación consiste de preferencia de 2 a 10 boquillas o aberturas de liberación las cuales están alineadas de preferencia a intervalos iguales a lo largo de la dirección longitudinal de los pliegues.

Este dispositivo de liberación se inserta después bajo el pliegue del globo de catéter y el pliegue respectivo se llena o recubre mediante la liberación concomitante de la composición que contiene un agente activo desde las boquillas u otras aberturas de liberación.

De manera similar que en el denominado método de rociado, el llenado de un pliegue dura aproximadamente 5 a 8 segundos, de preferencia aproximadamente 15 a 60 segundos y de manera particularmente preferida aproximadamente 25 a 45 segundos cuando se tiene una longitud de pliegue de 10 mm y se utilizan 4 aberturas de liberación. Las aberturas de liberación de preferencia están localizadas principalmente en el centro de la cavidad bajo los pliegues.

Por lo tanto, en esta variante de recubrimiento o llenado no es necesario mover el dispositivo de liberación en el pliegue del globo de catéter con relación a la dirección longitudinal del pliegue. En general, el globo de catéter y el dispositivo de liberación están fijos durante el llenado o recubrimiento en el cual, sin embargo, es posible un movimiento a lo largo de la dirección longitudinal del pliegue. Si se provee un movimiento relativo, la distancia para el movimiento de preferencia no es mayor que la distancia entre dos boquillas o aberturas de liberación del dispositivo de liberación.

El dispositivo de liberación comprende o consiste de por lo menos 2 y como máximo 10 aberturas de liberación o boquillas o similares, y de preferencia de 3 a 6 y de manera particularmente preferida de 4 o 5 aberturas de liberación o boquillas o similares, estando de preferencia distribuidas uniformemente a través de la distancia de 10 mm.

El dispositivo de liberación tiene de 2 a 10 boquillas o aberturas similares que puedan liberar la composición que contiene un agente activo de manera uniforme o asperjar dicha composición uniformemente en el pliegue.

En este método de llenado o recubrimiento se utilizan de preferencia composiciones con viscosidad media a delgada o soluciones de un agente activo o de una combinación de agentes activos, las cuales de manera notoria contienen un solvente alcohólico. Además, se prefieren soluciones de recubrimiento que no se endurezcan completamente sino que mantengan una consistencia tipo gel, viscosa, oleosa o pastosa. En este caso, también se aplican las afirmaciones anteriores del método de rociado, en especial para la solución de recubrimiento y para el secado.

En este método de aspersión de pliegue el globo de catéter está empacado, es decir desinflado. Normalmente no es necesaria una inflación incluso parcial o marginal del globo de catéter para abrir los pliegues ligeramente. Sin embargo, el llenado de los pliegues se puede efectuar con una inflación marginal del globo de catéter de hasta un máximo de 10% del diámetro provisto para la dilatación. Durante el llenado de los pliegues, puede también existir un ligero ensanchamiento de los pliegues por aplicación de una sobre-presión de 100 kPa (1 bar), de preferencia 50 kPa (0.5) para ensanchar los pliegues ligeramente.

Después que se llena un pliegue, el globo de catéter se hace girar de modo tal que el siguiente pliegue que se va a llenar quede de preferencia boca arriba, y de preferencia en forma horizontal. Después se vuelve repetir procedimiento de llenado o recubrimiento de pliegue.

Dependiendo de la consistencia de la composición que contiene un agente activo podría ser necesario secar el pliegue previamente llenado antes de hacer girar el globo para llenar el siguiente pliegue. El secado de preferencia se logra mediante evaporación del solvente.

Además, también es posible en este método recubrir o llenar dos, más de dos o todos los pliegues de un globo de catéter al mismo tiempo, si la consistencia de la composición que contiene al agente activo lo permite, es decir, la consistencia no es tan fluida que la composición se salga de los pliegues que no estén posicionados horizontalmente. Para llenar o recubrir varios o todos los pliegues se provee una disposición circular apropiada de los dispositivos de liberación correspondiente al número de pliegues y se coloca sobre el globo de catéter de preferencia orientado verticalmente, y mediante rotación, las aberturas de liberación se dirigen bajo los pliegues en donde se presenta la liberación concomitante de la composición que contiene un agente activo.

Después que todos los pliegues del globo se llenan se pasa al secado final. En principio, no es necesario llenar todos los pliegues del globo de catéter, aunque, sin embargo, el llenado de todos los pliegues es la modalidad actual y preferida, debido a que durante la dilatación se debe transferir de preferencia una cantidad máxima de agente activo a la pared vascular de preferencia en un tiempo corto.

Después de llenar el último pliegue, se efectúa el secado de los últimos pliegues, es decir del contenido del último pliegue de preferencia sin vacío a presión normal mediante evaporación del solvente.

A este secado preliminar puede seguir un secado final el cual, de conformidad con la invención, se efectúa en los globos de catéter giratorios. Si fuera necesario o si se desea, se puede aplicar adicionalmente vacío durante la rotación. Este método de secado especial se describe con mayor detalle después de los métodos de recubrimiento de conformidad con la invención.

#### **Método de arrastre o método de arrastre de gota**

Un método particularmente preferido para recubrimiento general así como para recubrimiento o llenado específico de los pliegues es el denominado método de arrastre o método de arrastre de gota.

Este método permite el recubrimiento de un globo de catéter en su estado empacado con una composición fluida que contiene un agente activo sobre la superficie completa dentro y fuera del pliegue.

En este método se acerca un dispositivo dispensador en forma de una jeringa, aguja, pipeta o boquilla a un globo horizontalmente sujetado, fijo o de preferencia giratorio y después se suministra un volumen de la composición que contiene un agente activo de manera tal que en la punta del dispositivo dispensador se forme una gota que entra en contacto con el dispositivo dispensador así como con el globo.

Para un mejor desempeño, el dispositivo dispensador se puede prolongar en la salida con un alambre

delgado, filamento o herramienta con forma de esponja de modo tal que, por medio de esta herramienta, se establezca y mantenga el contacto líquido entre el dispositivo dispensador y el globo.

5 De manera opcional también se puede utilizar una aguja dosificadora con una abertura lateral o una proyección bifurcada.

10 Mediante un movimiento lateral del dispositivo dispensador a lo largo de la dirección longitudinal del globo con relación al globo giratorio, la gota es arrastrada y de conformidad con la sección delineada, una cierta cantidad de la composición que contiene un agente activo se seca como una película delgada sobre la superficie trazada. En este caso el tamaño de la gota se mantiene volviendo a dosificar la composición que contiene un agente activo hasta que se llega a la dosis final.

15 El movimiento se mantiene hasta que la superficie objetivo completa se recubra y ya no esté presente el fluido sobre la superficie del globo.

Con el fin de contrarrestar el efecto capilar del pliegue sobre la dosis inicial que sirve para formar una gota entre la superficie del globo y el dispositivo dispensador, el globo se puede humedecer con un solvente apropiado, con lo cual los pliegues se llenan de antemano con líquido y el efecto capilar no succiona la gota.

20 Debido a que la mayoría de las puntas de los dispositivos dispensadores están elaboradas de materiales duros o muy duros, o de un material que pueda dañar el material del globo, lo cual puede conducir a complicaciones peligrosas durante la dilatación, una modalidad particularmente preferida consiste en conducir un filamento o alambre en la punta del dispositivo dispensador, a través del dispositivo dispensador o por lo menos en la abertura terminal del dispositivo dispensador, o fijarlo en el mismo, el cual sirve después para entrar en contacto con la superficie del globo sin que la punta del dispositivo dispensador entre en contacto con el globo. Este filamento o alambre consiste de un material que no pueda dañar al material del globo.

30 El lugar de un filamento o alambre también se puede utilizar una esponja o material esponjiforme, una pieza de material textil o una pieza de cuero dimensionada en forma correspondiente, delgada, o un pincel elaborado con pelos o cerdas. Sin embargo, se requiere que estas herramientas consistan de materiales que no dañen el globo de catéter, es decir que no estén puntiagudos o afilados, ni que liberen sustancias o químicos ácidos, básicos o pegajosos corrosivos que pudieran disolver parcial o completamente, descomponer, endurecer, raspar o cortar el polímero del globo de catéter.

35 Por lo tanto, como materiales para estas herramientas se prefieren en particular materiales y polímeros a partir de los cuales se puedan elaborar textiles, filamentos, hilos, cerdas para pinceles.

40 Por lo tanto, de conformidad con la invención, mediante el dispositivo de contacto en forma de un filamento, alambre, esponja, tira de cuero, cerdas o una pieza de material textil, se logra que la punta del dispositivo dispensador se pueda mantener a una cierta distancia de la superficie del globo y que también se pueda controlar y regular la gota y el movimiento de la gota con relación a la superficie del globo.

45 Básicamente, no importa si el dispositivo dispensador se mueve y el globo está fijo, o si se mueve el globo y el dispositivo dispensador está fijo. Una modalidad preferida consiste de un globo giratorio en una posición horizontal junto con un dispositivo dispensador colocado por encima y que se mueve a lo largo del eje longitudinal del globo. En esta modalidad se presenta un recubrimiento en espiral de la superficie completa del globo de catéter.

50 En otra modalidad preferida, el recubrimiento del globo de catéter en una posición horizontal se presenta en intervalos. El globo está fijo y el dispositivo dispensador se mueve a lo largo de la dirección longitudinal del globo de catéter en una línea aproximadamente recta desde un extremo al otro y de regreso, en el cual el globo se hace girar algunos grados cuando el dispositivo dispensador alcanza el extremo distal o proximal del globo de catéter.

En esta modalidad se presenta recubrimiento lineal de la superficie completa del globo.

55 Sin embargo, si el dispositivo dispensador se coloca sobre un pliegue y éste se mueve a lo largo del pliegue y este procedimiento se repite con los otros pliegues después de hacer girar el globo, se obtiene un globo de catéter con relleno de pliegues específico.

#### **Método de arrastre de filamento**

60 En este método no se mueve una gota sobre la superficie del globo de catéter, sino que un filamento conectado al dispositivo dispensador, o que funciona como un dispositivo dispensador, se arrastra sobre la superficie del globo o se fija o se puntea a la superficie del globo y puede servir también en estado no operativo para liberar una solución que contiene un agente activo.

65 En este procedimiento una solución que contiene un agente activo fluye a lo largo del filamento, en el cual

de preferencia no se forman gotas. El filamento está permanentemente humedecido con la solución y por lo tanto libera la solución a la superficie del globo tan pronto como el filamento entra en contacto con la misma.

Además, este método tiene la gran ventaja de que la punta del dispositivo dispensador que consiste principalmente de un material duro no entra en contacto con el material del globo, en forma similar al método de arrastre de gota, y por lo tanto no se presenta daño al globo de catéter.

De preferencia, el filamento se arrastra en forma horizontal a lo largo de la dirección longitudinal mientras el globo de catéter esté girando, en donde éste libera un trazo de secado rápido de solución que contiene un agente activo.

Sin embargo, este método no está limitado a una modalidad con un filamento, sino que se pueden mover en forma concomitante varios filamentos sobre la superficie del globo, en el cual en este caso el globo de preferencia está posicionado verticalmente. Asimismo, los filamentos también pueden estar ligados o formar una malla. En este caso los filamentos están ligados con por lo menos un dispositivo dispensador el cual provee de manera continua a los filamentos o la malla una solución que contiene un agente activo.

Por lo tanto, éste método es apropiado para el recubrimiento completo o parcial de la superficie del globo. En caso que únicamente se deban llenar o recubrir los pliegues, existe también la opción de insertar un filamento por lo menos parcialmente dentro del pliegue, o de colocarlo dentro del pliegue cuando se pliega el globo, y dejar que la solución que contiene un agente activo fluya al interior del pliegue por medio de este filamento, en donde después de llenar el pliegue, el filamento de preferencia se retira.

Asimismo, para el relleno específico de los pliegues, una combinación de los métodos de pipeteo y de arrastre de filamento es particularmente apropiada, en la cual la cantidad de solución que contiene un agente activo liberada desde el dispositivo dispensador por medio del filamento en el extremo proximal o distal al interior del pliegue no llenado de un globo de catéter inflado es tan grande que el efecto capilar succiona la solución al interior del pliegue.

Tanto el método de arrastre de gota como el método de arrastre de filamento solucionan de manera elegante el problema de recubrir o llenar específicamente la superficie del globo o específicamente los pliegues del globo con una cantidad definida de agente activo sin dañar el material del globo. El dispositivo dispensador puede tener un dispositivo para medición de volumen que registre o muestre la cantidad liberada de solución que contiene un agente activo.

Asimismo, estos métodos son particularmente apropiados para recubrir y/o llenar los pliegues de un globo en el estado desinflado (plegados) el cual es particularmente exigente debido a que la superficie del globo de un globo plegado no es uniforme y los métodos de recubrimiento comunes para cuerpos con formas regulares solamente se pueden aplicar con los problemas correspondientes. En cambio en el método de arrastre de gota o en el método de arrastre de filamento, las diferencias en distancia entre la superficie del globo y el dispositivo dispensador son compensadas de manera elegante por el dispositivo de contacto en forma de un filamento, alambre, esponja, tira de cuero, cerdas, o pieza de material textil.

#### **Método de punta con bola o método de rodadura**

Una variación preferida del método de arrastre de gota consiste en utilizar una bola esférica para recubrimiento. La bola tiene tal diámetro que ésta no se puede salir de la salida del contenedor de recubrimiento. Esta cierra el contenedor completamente de modo que no puede escapar la solución de recubrimiento entre la bola y la pared vascular. Cuando se aplica presión sobre esta bola cuando entra en contacto con el objeto que se va recubrir, la bola se mueve hacia el interior del contenedor de conformidad con la variación de presión aplicada y la solución de recubrimiento puede salir entre la bola y la pared vascular del contenedor de la solución. Con un movimiento concomitante de cualquiera del contenedor de recubrimiento o del objeto que se va recubrir y un ángulo deseado entre estos, la bola rueda sobre la superficie y asegura un recubrimiento particularmente uniforme de la superficie. De esta manera se pueden recubrir objetos diferentes con una fidelidad en cuanto a forma debido a que la bola puede delinear la superficie como un detector por medio de una presión y ángulo ajustables y de esta manera provee una versatilidad particularmente alta con respecto a las superficies que se van a recubrir y también con respecto a las opciones de recubrimiento.

Este método de recubrimiento se puede aplicar de manera excelente especialmente en globos de catéter debido a que cada globo de catéter tiene un diseño de superficie diferente, no es uniforme y ninguna superficie del globo es igual a otra. Un método de recubrimiento con punta con bola de preferencia controlado ópticamente, ofrece la opción de recubrir uniformemente cualquier superficie diferente y no uniforme así como superficies desiguales. Asimismo, la punta con bola para transferir la solución de recubrimiento tiene la ventaja de que ésta no daña la superficie del globo de catéter y la punta con bola o la bola se puede fabricar a partir de un material suave o tipo hule tal como por ejemplo caucho, el cual es incluso más seguro para la superficie del globo en comparación con una bola de metal.

Además, debido a que la punta con bola se puede colocar de manera muy precisa, existen puntos de inicio y de final controlados para el recubrimiento. Asimismo, el dispositivo de recubrimiento se puede diseñar de tal manera que sea posible un movimiento tridimensional para que se pueda recubrir el globo de catéter completo sin que se tenga que separar o volver a colocar ni una sola vez la punta con bola. Después de delinear la superficie del globo que se va a cubrir en una forma ondulada, la punta con bola del dispositivo de recubrimiento regresa al punto de partida, en donde los trazos inicialmente recubiertos ya se secaron y se puede aplicar una capa de recubrimiento adicional sobre la primera.

Además, se obtiene un recubrimiento bastante controlable y uniforme a partir del movimiento rodante de la punta con bola, en donde el espesor de la capa de recubrimiento se puede controlar mediante la presión aplicada a la bola y mediante el empuje.

**Secado por rotación**

Como se mencionó anteriormente los globos 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. La mayoría de las veces esto se indica como paso f) en los métodos de conformidad con la invención.

Este secado por rotación tiene varias ventajas. Por un lado la composición que contiene al agente activo se seca y de manera adicional se distribuye uniformemente en el interior de los pliegues así como sobre la superficie de los pliegues.

El secado por rotación es particularmente apropiado para composiciones oleosas o viscosas que contienen un agente activo para obtener una distribución uniforme de la composición en el pliegue respectivo, en donde estos recubrimientos en general no se secan sino que mantienen su consistencia viscosa, oleosa, tipo gel o pastosa, lo cual también es deseable y particularmente preferido.

De manera adicional se puede aplicar vacío durante la rotación del globo de catéter con el fin de obtener un secado intensivo de la composición que contiene un agente activo.

Durante el secado al vacío, en especial en soluciones viscosas, altamente viscosas o que solidifiquen, se presentan retrasos en la ebullición, es decir los residuos del solvente embolsados en el aceite o sólido son liberados espontáneamente y desgarran o revientan el recubrimiento o relleno. Mediante el secado al vacío con una rotación concomitante se evitan estos retrasos en la ebullición y se obtiene un recubrimiento seco y/u oleoso, viscoso, tipo gel o pastoso, uniforme dentro de los pliegues.

Asimismo, el sentido de rotación es crucial. El sentido de rotación es en dirección de las aberturas de los pliegues cuando se les considera desde el interior del pliegue. Por lo tanto, el globo de catéter se hace girar como la cubeta de una excavadora con rueda de cubetas para presionar la composición que contiene al agente activo hacia el interior de los pliegues por medio de la fuerza giratoria.

De preferencia, el globo con pliegues se hace girar con una velocidad de rotación de 50 a 500, de preferencia 150 a 300 revoluciones por minuto.

El método de recubrimiento apropiado de conformidad con la invención se puede seleccionar en función del agente activo que se va introducir en los pliegues o de conformidad con la consistencia de la composición que contiene al agente activo que se va a introducir bajo los pliegues de un globo de catéter.

Son apropiados todos los métodos de recubrimiento de conformidad con la invención que permitan un recubrimiento o llenado específico de los pliegues, opcionalmente junto con un método de secado por rotación, para obtener un recubrimiento o relleno de los pliegues no sólido sino oleoso, tipo gel, pastoso o de viscosidad alta.

El método de aspersión de pliegue es apropiado de preferencia para composiciones de viscosidad baja a media que contienen un agente activo, mientras que el método de pipeteo de preferencia es apropiado para composiciones de viscosidad ligera, media y ligeramente duras y el método de rociado se puede aplicar de manera particularmente adecuada a composiciones de viscosidad media, viscosas y altamente viscosas.

El término viscosidad se refiere a la viscosidad dinámica  $[\eta]$ :

$$[\eta] = \frac{\text{kg}}{\text{m} \cdot \text{s}} = \text{Pa} \cdot \text{s} = \frac{\text{Ns}}{\text{m}^2}$$

El método de rociado se puede utilizar de preferencia para composiciones viscosas espesas. Se prefieren viscosidades a temperatura ambiente en el intervalo de los aceites (aceite de oliva: 102 mPa.s), miel (103 mPa.s),

5 glicerina (1480 mPa.s) o jarabe (105 mPa\*s). Desde luego este método también funciona en soluciones de baja viscosidad con  $\eta \leq 102$  mPa.s. El método de pipeteo se puede utilizar de preferencia en soluciones de viscosidad media. Se prefieren viscosidades a temperatura ambiente en el intervalo de 0.5 mPa.s a 5000 mPa.s, más preferido en el intervalo de 0.7 mPa.s a 1000 mPa.s, incluso más preferido en el intervalo de 0.9 mPa.s a 200 mPa.s y de manera particularmente preferida en el intervalo de 1.0 mPa.s a 100 mPa.s. En este intervalo de viscosidad se pueden encontrar aceites, medios de contraste y/o sales los cuales se diluyen con solventes comunes, en especial alcoholes. El método de pipeteo se puede utilizar a través de un intervalo muy amplio de viscosidad.

10 El método de aspersión de pliegue de preferencia se utiliza en composiciones de baja viscosidad. Se prefieren viscosidades a temperatura ambiente en el intervalo de 0.1 mPa.s a 400 mPa.s, más preferido en el intervalo de 0.2 mPa.s a 100 mPa.s y de manera particularmente preferida en el intervalo de 0.3 mPa.s a 50 mPa.s (agua: 1.0 mPa.s; queroseno: 0.65 mPa.s; pentano: 0.22 mPa.s; hexano: 0.32 mPa.s; heptano: 0.41 mPa.s; octano: 0.54 mPa.s; nonano: 0.71 mPa.s; cloroformo: 0.56 mPa.s; etanol: 1.2 mPa.s; propanol: 2.3 mPa.s; isopropanol: 2.43 mPa.s; isobutanol: 3.95 mPa.s; isotridecanol: 42 mPa.s).

### 15 **Globos de catéter recubiertos**

20 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.

25 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 sólo 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.

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.

30 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.

35 Si estuviera presente un solvente, éste 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.

40 Los métodos de conformidad con la invención son apropiados para recubrir cables guía, espirales, catéteres, cánulas, tubos y en general implantes tubulares o partes de los dispositivos médicos antes mencionados, si un elemento estructural similar a un stent está contenido en dicho dispositivo médico, dicho elemento se debe recubrir o rellenar. También se pueden recubrir, por ejemplo, soportes para conductos, y en particular stents tales como por ejemplo stents coronarios, vasculares, para tráquea, bronquios, uretra, esófago, para conductos biliares, para riñón, para intestino delgado, para colon.

45 Los dispositivos médicos 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, píloro, intestinos delgado y grueso, pero también para mantener abiertas salidas artificiales, tales como las utilizadas para el intestino o la traquea.

50 Por lo tanto, los dispositivos médicos 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.

55 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 sólo 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.

60 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.

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

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

1) el tiempo de exposición del implante a corto plazo 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,

3) que el recubrimiento que contiene al agente activo y que está presente en el implante a corto plazo presente 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.

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.

Por ejemplo, el tiempo de exposición de la modalidad particularmente preferida de un catéter de globo recubierto con paclitaxel utilizando el método de aspersion es de antemano suficiente para aplicar una cantidad terapéutica de paclitaxel la cual es depositada de manera amorfa por el método de aspersion 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.

Debido a la consistencia amorfa del paclitaxel sobre el stent y el globo de catéter, obtenida a partir del método de aspersion 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.

La adición de un vasodilatador que actúa directamente sobre la pared celular o de un portador que permea 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.

En otra modalidad particularmente preferida de catéter de globo para elución de sustancia, el agente activo se disuelve junto con un ácido graso de cadena larga hidrofóbico, por ejemplo miristato de isopropilo, en un solvente apropiado y se aplica a la superficie del globo de catéter. Para recubrimiento, son apropiados todos los métodos de recubrimiento descritos en lo que sigue. La adición del ácido graso permite la transferencia de material de recubrimiento desde la superficie del catéter a la pared vascular, en donde la cantidad de la matriz para elución de sustancia transferida es suficiente para proveer el agente activo en una concentración suficiente así como para evitar que la matriz se deslave instantáneamente en el torrente sanguíneo.

Una modalidad adicional particularmente preferida consiste en el uso de una mezcla con alta afinidad hacia la pared celular del polisacárido carragenina, fosfatidilcolina, uno de los componentes principales de las membranas celulares, como una sustancia para permeación de membrana y glicerina que debido a su excelentes propiedades adhesivas permite la liberación retardada del agente activo hasta por 12 horas después de dilatar el vaso. Todos los métodos de recubrimiento son apropiados para ésta modalidad, se prefieren en particular los métodos de pipeteo, arrastre de filamento y de punta con bola descritos en la presente invención.

#### **BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS**

La figura 1 muestra un catéter de globo recubierto con paclitaxel en PEG (aumento 80 x).

La figura 2 muestra un catéter de globo recubierto con paclitaxel en etanol (aumento 40 x).

La figura 3 muestra un catéter de globo recubierto con paclitaxel y PVP después de la expansión (aumento 80 x).

La figura 4 muestra un globo de 4 x 20 mm con paclitaxel en dosis baja de cloroformo después de la

expansion (aumento 40 x).

La figura 5 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**

Un gen que codifica para hemo oxigenasa HO-2 se inserta en el vector pAH 9. Los plásmidos se almacenan en vesículas lípidas utilizando di-éteres o tetra-éteres. A la emulsión resultante se agrega un biopolímero y paclitaxel o rapamicina. Como biopolímeros se utilizan heparina, sulfatos de heparano o derivados de heparina o sulfatos de heparano tal como heparina desulfatada.

Después de agregar la heparina desulfatada, la mezcla viscosa delgada se aplica primero mediante el método de inmersión sobre un globo de catéter en su forma empacada. Por lo tanto, el globo de catéter se inserta verticalmente de dentro de la solución de inmersión y se jala lenta ( $v < 1$  mm/s) y verticalmente fuera de la solución de modo que se pueda formar una película uniforme libre de burbujas sobre la superficie del catéter.

Después de un tiempo de secado corto de 30 minutos máximo, los pliegues en particular se vuelven a llenar con el método de pipeteo para asegurar un recubrimiento completo y una carga óptima del globo de catéter con rapamicina. Para este fin, el catéter de globo recubierto se coloca en un motor giratorio con un ángulo de inclinación de 25° de tal manera que el catéter de globo no se pueda doblar. La jeringa de dosificación que termina en una cánula despuntada se posiciona de tal manera que ésta se inserta desde el extremo del pliegue superior hacia el interior del pliegue y se libera una cantidad definida de la solución de recubrimiento dentro del pliegue.

Después de llenar el pliegue el catéter de globo se hace girar alrededor de su eje longitudinal después de esperar hasta 30 segundos, para que se pueda llenar el siguiente pliegue.

Con ayuda del ángulo de inclinación se pueden utilizar el efecto capilar y la fuerza de gravedad para llenar el pliegue completa o parcialmente, de conformidad con la dosis deseada de rapamicina.

Al momento de dilatar el globo en el interior del vaso, los complejos de liposoma entran en contacto con la pared celular y se fusionan con la membrana celular lipofílica. En la célula, los endosomas transportan los complejos de liposoma hacia el núcleo. El ADN inducible no es incorporado en el ADN cromosómico de la célula pero permanece activo en el núcleo como un denominado ADN de plásmido episómico independiente. Una sección del ADN de plásmido configurado como un promotor inicia la síntesis de hemo oxigenasa 1 la cual después produce CO.

**EJEMPLO 1a**

Es posible el recubrimiento completo y uniforme de los pliegues montando el catéter de globo al motor de rotación de modo tal que éste quede fijo horizontalmente sin que se doble o se combe. El pliegue que se va a recubrir yace boca arriba de modo tal que éste no se pueda doblar por los lados.

Enseguida la cánula para recubrimiento se posiciona de manera tal que ésta atrapa al pliegue durante el movimiento desde el extremo proximal hacia el extremo distal y de regreso, de tal modo que únicamente esa parte del material del pliegue se levanta y se llena en forma concomitante con la solución de recubrimiento durante el movimiento de la cánula a lo largo del pliegue.

De esta manera se obtiene una distribución uniforme de la solución de recubrimiento desde el inicio hasta el final del pliegue.

La velocidad con la cual la cánula se mueve horizontalmente a lo largo del pliegue y la profundidad de penetración dentro del pliegue se ajustan de tal manera que el pliegue se cierra uniformemente después del paso de llenado.

El secado de los catéteres de globo que se llenan de esta manera se logra mediante secado por rotación a temperatura ambiente.

**EJEMPLO 2**

La NO sintetasa III se produce de manera recombinante de conformidad con el protocolo en Biochemistry 2002.30, 41(30), 9286-9830 y MPMI Vol. 16, No.12, 2003, pp. 1094-1104.

La NOS III recombinante se disuelve en un medio predominantemente acuoso. Se pueden agregar

cosolventes hasta en un 15% en volumen, de preferencia hasta 9% en volumen, a la solución acuosa. Como cosolventes son apropiados tetrahidrofurano (THF), propanol, isopropanol, etanol, metanol, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfamida (DMSO), acetona o ácido acético.

5 Además, se agrega un exceso de L-arginina así como 15 mg de simvastatina por ml de solución a la solución acuosa con 10% en volumen de DMSO.

10 A la solución resultante se agrega un polímero biológicamente degradable. Los polímeros resorbibles preferidos son polimetilmetacrilato (PMMA), politetrafluoroetileno (PTFE), poliuretanos, cloruro de polivinilo (PVC), polivinilpirrolidonas, polietilenglicoles, polidimetilsiloxanos (PDMS), poliésteres, nylons, óxido de polietileno y poliláctidos.

15 Se prefieren en particular polivinilpirrolidonas, polietilenglicoles, poliésteres, poliláctidos así como copolímeros de dioles y ésteres, o dioles y láctidos. Como dioles se utilizan por ejemplo etano-1,2-diol, propano-1,3-diol o butano-1,4-diol.

20 En el presente caso se agregan polivinilpirrolidona y fasudil a la solución acuosa para obtener una solución viscosa que contenga 1% de polímero. Un globo de catéter con un stent engarzado se recubre varias veces completamente con esta solución utilizando el método de arrastre de filamento.

El catéter de globo con el stent engarzado se monta mediante un adaptador en una flecha de transmisión del motor de rotación y se fijan de tal manera que éste queda posicionado horizontalmente sin que se doble.

25 A través de una aguja de dosificación y del alambre de arrastre soldado se arrastra una gota de solución sobre el globo giratorio hasta que se forma un recubrimiento coherente. Después de esto el sistema de catéter/stent todavía en rotación se expone a un flujo de aire caliente ligero para un secado preliminar para formar una superficie no fluida de viscosidad alta. Posteriormente éste se seca a temperatura ambiente.

30 El stent así como el recubrimiento pueden ser resorbibles y se pueden degradar lentamente después de su incorporación en la pared celular. En especial, durante los primeros 10 días después de la implantación, la NOS III provee una cantidad suficiente de NO la cual influye positivamente y regula el proceso de curación de la pared celular y el crecimiento celular.

### 35 **EJEMPLO 3**

Se recubre un globo de catéter con un recubrimiento bioestable de nitrato de celulosa utilizando el método de arrastre de gota. Para este propósito, el catéter se fija en el adaptador del motor de rotación de manera tal que éste 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. El procedimiento se repite tantas veces como sea necesario hasta que el catéter del globo haya efectuado un ciclo completo.

50 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 u NO después de implantar el stent.

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

55 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.

### 60 **EJEMPLO 4**

Se produce un derivado de hemoglobina de conformidad con la modalidad 1 o 2 del documento WO 02/00230 A1. El polímero de hemoglobina resultante se utiliza en tres series de experimentos.

65 Una fracción de los polímeros de hemoglobina se satura con CO. Otra fracción se satura con NO y la fracción remanente se satura con una mezcla de CO y NO. Después de esto se agrega a cada fracción el agente activo paclitaxel.

Se recubre un globo de catéter con un recubrimiento de polímero bioestable. En el presente caso se utiliza un éster de polivinilo como el polímero bioestable. Sobre esta capa polimérica se aplican los polímeros de hemoglobina saturados con CO por medio del método de aspersión bajo una atmósfera de CO, se seca y se almacena bajo atmósfera de CO.

Los polímeros de hemoglobina saturados con NO se utilizan para recubrir un globo de catéter junto con un stent de cobalto/cromo engarzado. Para este fin, los polímeros de hemoglobina saturados con NO se mezclan en una solución acuosa junto con un poliláctido, se agrega paclitaxel y se aplican en el globo incluyendo el stent utilizando el método de rodadura, en el cual el método de rodadura y el método de secado se repiten tres veces cada uno. El procedimiento de recubrimiento se efectúa bajo argón como gas inerte y los globos de catéter, incluyendo los stents, se almacenan después bajo argón.

El catéter de globo con el stent engarzado se fija en una posición horizontal. El dispositivo dispensador para la solución de recubrimiento se coloca de tal manera que éste se puede mover a lo largo de la dirección longitudinal del catéter y verticalmente con respecto al mismo. En este caso, el movimiento vertical se controla mediante una aplicación fija de presión a la bola de manera tal que la presión sobre la bola proveniente de la salida a través del contacto con la superficie que se va recubrir se ejerza siempre de igual forma y de esta manera siempre salga la misma cantidad de solución de recubrimiento. Esto asegura que durante el mismo tiempo siempre se aplique la misma cantidad de solución de recubrimiento a la superficie del globo de catéter así como la del stent y la de los separadores del stent.

Durante el recubrimiento la bola se presiona en forma correspondiente a la presión ajustada cuando entra en contacto con la superficie hasta tal grado que la solución sale por la salida a lo largo de la bola. Mediante un movimiento uniforme concomitante del catéter/stent en la dirección longitudinal, la bola se mueve y distribuye la solución de recubrimiento de manera uniforme sobre la superficie debido al movimiento de rodadura.

El delineado de la superficie se efectúa bajo una rotación ligera concomitante del catéter alrededor de su eje longitudinal de modo tal que se puede efectuar el recubrimiento de la superficie completa del catéter sin interrumpir el movimiento de rodadura de la salida con forma de bola.

Los polímeros de hemoglobina saturados con NO y CO se mezclan en una solución acuosa junto con un poliglicólido y paclitaxel y después se utilizan como una solución para aspersión de viscosidad alta para el recubrimiento específico de los pliegues de un globo de catéter. Para este fin, el globo se fija horizontalmente y se infla ligeramente de modo tal que los pliegues comiencen a abrirse. Por medio de una boquilla, la solución de recubrimiento se puede aplicar en una dosis de cantidad ajustada a lo largo del pliegue en la parte inferior del pliegue mientras el catéter de globo gira alrededor de su eje longitudinal. Debido a que la pasta del recubrimiento se adhiere al fondo del pliegue, el catéter de globo se puede hacer girar en forma segura inmediatamente después de llenar cada pliegue, para llenar el siguiente pliegue. Después de retirar la sobre-presión ligera, los pliegues se pueden llevar de regreso a su posición inicial. En este ejemplo no es necesario un procedimiento de secado.

#### **EJEMPLO 5**

En otra modalidad de la presente invención se libera CO u NO o una mezcla de CO y NO desde el interior del globo de catéter a través de una pluralidad de micro- y nano-poros durante la dilatación y, por un lado, apoya el desprendimiento del recubrimiento sobre el globo de catéter desde la superficie del globo durante la dilatación y, por otro lado, la absorción del agente activo en el recubrimiento sobre la superficie del globo hacia la pared vascular como un vasodilatador. Sobre la superficie del globo de preferencia está presente un recubrimiento polimérico que contiene uno o más agentes activos que contrarrestan o evitan una re-oclusión o una reestenosis del vaso.

#### **EJEMPLO 6a**

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.

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.

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.

Después de completar el secado del catéter de globo recubierto con agente activo, éste 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 7a**

5 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 7b**

10 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 102 a 105 mPa.s) desde el inicio hasta el final del pliegue por medio de una cánula de teflón como extensión de una jeringa de aguja.

15 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 formacorrespondiente a diferentes dimensiones y fabricantes del globo.

**EJEMPLO 7c**

25 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.

30

**EJEMPLO 8**

35 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 9**

40 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 10**

50 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.

55 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 11**

60 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.

65

La 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.

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 12**

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.

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 13**

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 ésta 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 14**

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 15**

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 16**

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 sólo una vez.

#### **EJEMPLO 17**

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 18**

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

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 ésta 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 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.

#### 5 **EJEMPLO 19**

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.

10 Después de repetir el recubrimiento por aspersión tres veces, el globo de catéter finalmente se seca y se monta un stent metálico no recubierto en el globo.

#### **EJEMPLO 20**

15 Se recubre un globo de catéter comercialmente disponible con una cantidad de 3 pg de paclitaxel por mm<sup>2</sup> 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 monta en el globo de catéter recubierto.

#### 20 **EJEMPLO 21**

Se recubre un globo de catéter con un stent metálico montado 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.

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

#### 30 **EJEMPLO 22**

Se recubre un globo de catéter comercialmente disponible con una dispersión de paclitaxel en éster etílico de ácido acético con 5% en volumen de ácido acético para obtener una cantidad de 2-3 pg de paclitaxel por mm<sup>2</sup> de superficie del globo. Se engarza un stent biorresorbible de polihidroxibutirato en la superficie recubierta del globo.

#### 35 **EJEMPLO 23**

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 12 µg de paclitaxel por mm<sup>2</sup> de pliegue, el cual se recubre con un sistema de portador polimérico de una poliéter sulfona 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 poliéter-sulfona en cloruro de metileno utilizando el método de pipeteo. En el stent de titanio están aproximadamente 0.5 pg de paclitaxel por mm<sup>2</sup> de superficie del stent.

#### 45 **EJEMPLO 24**

Se provee un globo de catéter recubierto con rapamicina embebida en un polímero de poliláctido-poliglicólido. Después se monta 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 µg por mm<sup>2</sup> de superficie del stent.

#### **EJEMPLO 25**

Un globo con pliegues no dilatado se recubre completamente con un agente activo y un excipiente como portador utilizando el método de pipeteo descrito.

60 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 26**

El globo con pliegues recubierto de conformidad con el ejemplo 25 se introduce dentro de un tubo de silicón lleno con PBS y después se expande a presión nominal durante 60 segundos.

65 Posteriormente, se determinan el contenido de sirolimus remanente sobre el catéter de globo, la porción

disuelta en la solución amortiguadora 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:

5 Determinación del contenido de sirolimus, mediante medición con HPLC, después de expandir el globo con pliegues [en %]

En el globo con pliegues	En solución amortiguadora de PBS	En la superficie interior del tubo
35.2%	17.3%	47.5%

15

**EJEMPLO 27**

Recubrimiento de un catéter con el método de arrastre de filamento

20

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 solvente se evapora a tal grado que se forma un recubrimiento sólido.

25

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 28**

30

Recubrimiento hemocompatible covalente de los stents

35

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.

40

Se disuelven 3 mg de heparina desulfatada y re- acetilada en 30 ml de solución amortiguadora 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)carbodi-imida-metil-p-toluol-sulfonato. Los stents se agitan en esta solución durante la noche a 4°C.

45

Posteriormente, estos se lavan exhaustivamente con agua y solución 4M de NaCl.

**EJEMPLO 29**

45

Los stents limpios o recubiertos en forma covalente se montan en el catéter de globo y se recubren juntos con una solución para aspersión que contiene un agente activo utilizando el método de arrastre de filamento.

Preparación de la solución para aspersión: se disuelven 44 mg de taxol en 6 g de cloroformo.

50

**EJEMPLO 30**

Recubrimiento de un stent provisto con hemocompatibilidad 20 con una matriz que contiene un agente activo utilizando el método de rodadura.

55

Solución para recubrimiento: una solución de poliláctido RG5032/taxol de 145.2 mg de poliláctido y 48.4 25 mg de taxol se lleva hasta 22 g con cloroformo.

**EJEMPLO 31**

60

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

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

65

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 32**

Recubrimiento de un catéter de globo con una matriz con afinidad celular que contiene un agente activo.

5 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.

10 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:

15 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.

20

25

30

35

40

45

50

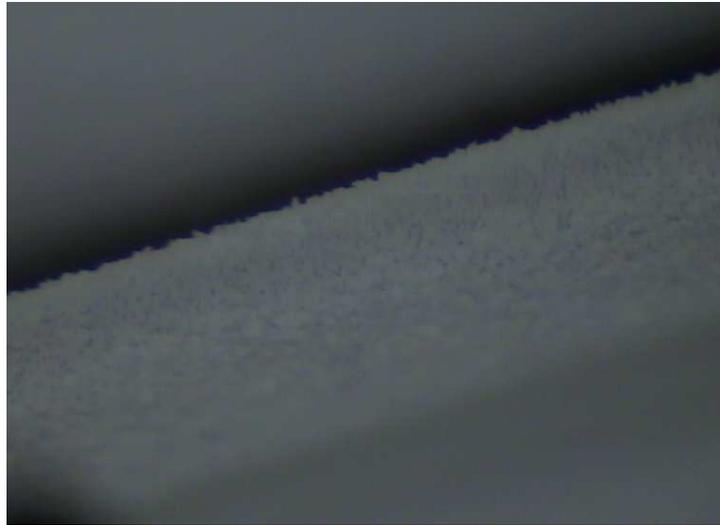
55

60

65

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Método para recubrir un globo de catéter con una cantidad definida de un agente farmacéuticamente activo, en que el método de recubrimiento usa un dispositivo de recubrimiento con sistema para medición de volumen para liberar una cantidad medible de solución de recubrimiento por medio de un dispositivo dispensador específicamente a la superficie del globo de catéter y en que el método es un método de arrastre de filamento con un filamento, una malla de filamentos, una pieza de material textil, una tira de cuero o una esponja como dispositivo dispensador, o en que el método es un método de arrastre de gota con una jeringa o una aguja como dispositivo dispensador.
- 10 2. Método de conformidad con la reivindicación 4, en que la solución de recubrimiento contiene un agente farmacéuticamente activo junto con por lo menos un mediador de transporte, ester de citrato, medio de contraste, polímero, polisacárido, péptido, nucleótido, aceite, grasa, cera, ácido graso, ester de ácido graso, hidrogel, sal, solvente, excipiente farmacológicamente aceptable o una mezcla de las sustancias antes mencionadas.
- 15 3. Método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, que comprende los siguientes pasos:
- 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,
  - 20 d) arrastrar la gota sobre la superficie del globo de catéter que se va a recubrir sin que el dispositivo dispensador mismo 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.
- 25 4. Método de conformidad con la reivindicación 3, en que se llenan específicamente solo los pliegues de un globo de catéter al arrastrar la gota sobre la abertura del pliegue.
5. Método de conformidad con la reivindicación 3 o 4, en que la superficie del globo de catéter es humectada con un solvente antes del recubrimiento.
- 30 6. Método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, que comprende los siguientes pasos:
- 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,
  - 35 c) proveer una solución de recubrimiento,
  - d) empapar el dispositivo dispensador con la solución de recubrimiento,
  - e) transferir la solución de recubrimiento desde el dispositivo dispensador a la superficie del globo de catéter que se va a recubrir, y
  - 40 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.
- 45 7. Método de conformidad con la reivindicación 6, en que la transferencia de la solución de recubrimiento desde el dispositivo dispensador a la superficie del globo de catéter que se va a recubrir se efectúa de acuerdo con el paso e) al arrastrar el dispositivo dispensador sobre la superficie del globo de catéter que se va a recubrir.
8. Método de conformidad con la reivindicación 6 o 7, en que se llenan específicamente solo los pliegues de un globo de catéter al arrastrar la gota sobre la abertura del pliegue.
- 50 9. Método de conformidad con una de las reivindicaciones 6 - 8, en que la superficie del globo de catéter es humectada con un solvente antes del recubrimiento.
10. Método de conformidad con una de las reivindicaciones 6 - 9, en que el dispositivo dispensador consiste de un material que no daña el globo de catéter.
- 55 11. Método de conformidad con una de las reivindicaciones 6 - 10, en que todos los pliegues del globo de catéter se recubren o llenan en forma concomitante.
- 60 12. Método de conformidad con una de las reivindicaciones 6 - 11, en que la superficie completa del globo de catéter se recubre en forma concomitante por una pluralidad de filamentos, tiras de cuero o una pieza de material textil o malla de filamentos.



**FIGURA 1**



**FIGURA 2**



**FIGURA 3**



**FIGURA 4**

FIGURA 5

