

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 490**

51 Int. Cl.:

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2011 E 11716873 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2560698**

54 Título: **Dispositivos médicos revestidos con Limus**

30 Prioridad:

19.04.2010 EP 10160352

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2014

73 Titular/es:

**INNORA GMBH (50.0%)
Robert-Koch-Platz 4
10115 Berlin, DE y
CORDIS CORPORATION (50.0%)**

72 Inventor/es:

SPECK, ULRICH

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 478 490 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

Dispositivos médicos revestidos con Limus.

5 **Campo de la invención**

Los fármacos Limus son una familia de compuestos de estructuras similares que se unen a la diana de mamífero de la rapamicina. Es conocido que los fármacos Limus inhiben el reestrechamiento vascular debido a la proliferación neointimal tras la angioplastia con balón e implantación de estent al utilizarlos como revestimiento del estent y liberarse lentamente durante el periodo en el que tiene lugar la cicatrización del vaso, es decir, durante los días y semanas posteriores a la implantación del estent. La invención se refiere a la transferencia de un fármaco Limus débilmente adherente a la superficie de un dispositivo médico en un sitio interno del cuerpo, habitualmente en un vaso sanguíneo enfermo. La aplicación más frecuente es la terapia farmacológica local durante la angioplastia transluminal percutánea (ATP) o angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Estas intervenciones se llevan a cabo para restaurar el flujo sanguíneo en vasos sanguíneos estenóticos u ocluidos, habitualmente en arterias. En el extremo distal, el catéter presenta un balón cilíndrico en estado plegado de diámetro muy reducido. En este estado, el balón puede penetrar o pasar el segmento estenótico u ocluido del vaso sanguíneo. Tras posicionarlo en el segmento estrechado, se infla el balón a alta presión con el fin de agrandar la luz del vaso sanguíneo hasta su diámetro original. Simultáneamente, puede transferirse un fármaco a la pared del vaso para prevenir el reestrechamiento precoz debido a la hiperproliferación de la pared dañada del vaso.

Antecedentes

Los dispositivos médicos pueden contener fármacos para mejorar la tolerancia, eficacia o tiempo de vida *in vivo* del dispositivo o en que el dispositivo sirve como portador para el fármaco. En cualquier caso, la densidad de la dosis (por ejemplo los mg de fármaco/mg de dispositivo o mg de fármaco/mm² de superficie de dispositivo), estabilidad química, adherencia, tasa de liberación y cantidad total liberada son importantes y con frecuencia características cruciales de la formulación farmacológica. Estas propiedades resultan más cruciales cuanto más varíen o incluso sean contradictorios los requisitos durante la producción y aplicación del dispositivo. Los catéteres para angioplastia revestidos de fármaco son ejemplos típicos: el revestimiento de fármaco debe adherirse firmemente a fin de tolerar tensiones mecánicas durante la producción, incluyendo el plegamiento de los balones, el prensado de los estents, el empaquetado, el transporte hasta el cliente y durante la aplicación final, que implica el paso por una válvula hemostática estrecha, una vaina de introducción o catéter-guía y una distancia variable por vasos sanguíneos posiblemente tortuosos y estrechos. Al inflarse el balón el fármaco debería resultar liberado dentro de un minuto o menos, tan rápida y completamente como resulte posible. El problema ha sido demostrado por Cremers et al. (Cremers B., Biedermann M., Mahnkopf D., Böhm M., Scheller B. Comparison of two different paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary restenosis model. Clin. Res. Cardiol. 98:325-330, 2009), quienes recuperaron hasta 50% de la dosis de los balones tras la expansión durante un minuto en arterias coronarias de cerdos, mientras que otros catéteres revestidos con el mismo fármaco y dosis aunque en una formulación diferente liberaron más de 95%. Se han conseguido resultados prácticamente perfectos (es decir, con pérdidas de tan sólo 10% de la dosis y fármaco residual sobre el balón tras la expansión en una arteria de aproximadamente 10%) con un balón prototipo rígido (Scheller B., Speck U., Abramjuk C., Bernhardt U., Böhm M., Nickenig G. Paclitaxel balloon coating - a novel method for prevention and therapy of restenosis. Circulation 110:810-814, 2004). La aplicación de la misma composición de revestimiento a catéteres con balón modernos más flexibles resultó en problemas, es decir, una pérdida prematura mayor del fármaco.

Antecedentes de la técnica: protección frente a la liberación prematura de fármaco

La liberación prematura de un fármaco a partir de un balón es un problema importante que ha sido estudiado mediante una diversidad de métodos. Algunos de ellos han sido mecánicos, por ejemplo la utilización de tubos de protección, vainas y cubiertas. Son ejemplos las patentes US nº 5.370.614, nº 6.306.166 y nº 6.616.650, las cuales dan a conocer diversas vainas protectoras que se retraen antes de inflar el balón; o la patente US nº 6.419.692, que propone una cubierta que estalla durante la expansión del balón. Se adopta un método diferente en la patente US nº 5.893.840, en la que se dan a conocer membranas de balón estructuradas con cavidades minúsculas; el documento WO 94/23787 con membranas de balón rugosas para incrementar la adherencia del revestimiento, o más recientemente la patente US nº 7.108.684, que propone una bolsa que protege la capa que contiene el fármaco sobre el balón, y el documento WO 2009/066330, que da a conocer métodos que sitúan el fármaco selectivamente bajo los pliegues de un balón plegado. Aunque eficaces, estos métodos adolecen de la desventaja de incrementar la complejidad y coste de la producción o de provocar que la manipulación de los dispositivos resulte más difícil o de incrementar el diámetro de los dispositivos (que debe mantenerse tan pequeño como resulte posible para facilitar el paso por lesiones estenóticas). En algunas formas de realización, las membranas protectoras o membranas perforadas evitan una transferencia homogénea del fármaco al tejido o incluso suponen un riesgo para el paciente.

Otros enfoques han utilizado métodos físicos o químicos para controlar la liberación de fármacos a partir de una superficie de balón, por ejemplo la patente US nº 5.304.121 describe un hidrogel que libera el fármaco sólo tras la exposición a un agente inductor; la patente US nº 5.199.951 se basa en la activación térmica; según la patente

US nº 7.445.792, un "inhibidor de hidratación" lipofílico protege los fármacos solubles en agua frente a la liberación prematura, y según la patente US nº 5.370.614, una matriz viscosa protege el fármaco frente a la liberación prematura; sin embargo, la matriz viscosa debe protegerse con una vaina durante el paso por el segmento estenótico de vaso. Ninguno de los métodos ha sido sometido a ensayo en la práctica ni se ha demostrado que satisfaga los requisitos para una transferencia rápida, fiable y completa del fármaco hasta el tejido diana.

El documento US 2005/0037048 da a conocer dispositivos médicos tales como catéteres con balón que contienen un agente terapéutico (por ejemplo rapamicina) y un antioxidante (por ejemplo BHT). El antioxidante se utiliza para prolongar el tiempo de vida del agente terapéutico y protegerlo de la oxidación.

Numerosos métodos de liberación sostenida de fármaco son conocidos y han sido utilizados en la práctica con éxito aunque no son aplicables a dispositivos médicos que se ponen en contacto con el tejido diana durante únicamente unos cuantos segundos o minutos. La liberación sostenida de fármaco habitualmente se consigue incluyendo el fármaco en un polímero que restringe la tasa de difusión a la superficie y de esta manera controla la transferencia hacia el interior del tejido contiguo.

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de un método o formulación que proteja el revestimiento de pérdidas prematuras durante la producción, la manipulación y de camino a la lesión y todavía permite la liberación inmediata y completa del principio activo en una localización y punto del tiempo determinado por el usuario.

Una manera ventajosa de controlar la adherencia y liberación de un fármaco a partir de un dispositivo médico, por ejemplo un balón para angioplastia, es la selección de una formulación y revestimiento adecuados, que no requieran de protección mecánica o de una interacción física o química adicional con el revestimiento, excepto por la operación habitual del dispositivo, por ejemplo el hinchado de un balón plegado para inducir la liberación del fármaco. Aunque resulta deseable y se intenta frecuentemente, los objetivos en conflicto de adherencia perfecta antes del uso y de liberación inmediata en el sitio de acción, dificultan la tarea. Una gran diversidad de solicitudes de patente dan a conocer de manera imprecisa medidas, composiciones y dispositivos para resolver este problema, mediante la selección de fármacos, la elección de procedimientos específicos de revestimiento o de formulaciones que contienen diversos aditivos. Se han copiado largas listas de compuestos a partir de libros de texto de química, farmacología o farmacia, y sin embargo con amplia experimentación las exposiciones no son suficientemente claras para permitir que una persona familiarizada y experta en la materia pueda alcanzar una solución satisfactoria sin actividad inventiva. Son ejemplos de la técnica anterior el documento US 2008/0118544, que menciona un número excesivo de sustancias y clases de sustancia, o la patente US nº 7.445.795, que da a conocer la utilización de "inhibidores de hidratación" no aplicables a la clase preferida de fármacos muy lipófilos que requieren "intensificadores de hidratación", tales como los dados a conocer, por ejemplo, en el documento WO 2004/028582. Aunque los aditivos hidrófilos (que pueden considerarse "intensificadores de hidratación") funcionan bastante bien sobre determinadas membranas de balón (Scheller B., Speck U., Abramjuk C., Bernhardt U., Böhm M., Nickenig G. Paclitaxel balloon coating - a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation* 110:810-814, 2004), la adherencia de fármacos Limus a diversos balones de ATP o ACTP modernos es excesivamente débil o excesivamente fuerte, resultando en la pérdida prematura de una proporción mayor del fármaco o en la liberación incompleta en el sitio diana.

Antecedentes de la técnica: antioxidantes

En teoría, un antioxidante proporciona tratamiento a una característica prácticamente universal del tejido enfermo: las "especies de oxígeno reactivo", y debería presentar amplias aplicaciones médicas. En la práctica, sólo unos pocos ensayos clínicos controlados han demostrado efectos beneficiosos de los antioxidantes (Suzuki K. Antioxidants for therapeutic use: Why are only a few drugs in clinical use?. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 61:287-289, 2009). Los antioxidantes son mencionados como fármacos potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades vasculares focales, tales como la estenosis, la restenosis, las placas ateroscleróticas y placas vulnerables y similares, en el documento US 2009/0136560 sin ningún aditivo; en la patente US nº 5.571.523, a modo de agentes inductores de apoptosis en las células de músculo liso vasculares, en el documento WO 2004/022124, como fármacos activos o como "inhibidores de hidratación". En el documento US 2008/0241215, el probucol, un fármaco autorizado para el tratamiento de la hiperlipidemia, un factor de riesgo conocido de aterosclerosis, es propuesto como el principio activo en el revestimiento de stents, solo o en combinación con rapamicina u otro agente antirestenótico en una formulación de liberación lenta. Ninguno de los documentos anteriormente mencionados contiene datos que apoyen la utilización como aditivos a un fármaco lipófilo para reducir la tasa de liberación del fármaco, y no se da a conocer ninguna composición específica que resuelva los problemas anteriormente indicados de adhesión de un fármaco antes de alcanzar la lesión diana y la liberación inmediata cuando se requiera.

Se utilizan comúnmente proporciones pequeñas de antioxidantes para proteger a los fármacos o a los nutrientes de la descomposición por el oxígeno, u oxidación; una aplicación que también ha sido propuesta para los fármacos de revestimiento de dispositivos médicos implantables, tales como stents (documentos US 2007/0020380 y US 2009/0246253) o catéteres con balón (documento US 2009/0246252, especialmente el párrafo [105]). Sin embargo, los antioxidantes se utilizan comúnmente en proporciones inferiores a 1% en peso en relación a 100% en peso del fármaco. Normalmente se pretende utilizar la mínima cantidad posible de antioxidante, es decir, menos de

0,1% en peso en relación a 100% en peso del fármaco (Voigt R. Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie. 5. Edition, Verlag Chemie, Weinheim - Deerfield Beach, Florida - Basel, 1984).

Presente invención

5 El problema subyacente a la presente invención consiste en proporcionar un dispositivo médico con una adherencia mejorada del fármaco sin ningún efecto negativo sobre la liberación del fármaco en el sitio diana.

10 El problema se resolvió mediante un dispositivo médico según la reivindicación 1. En otras palabras, el problema se resolvió mediante un dispositivo médico que porta por lo menos sobre una parte de su superficie un fármaco Limus o preparación de fármaco Limus e hidroxitolueno butilado en una proporción de entre 10% y 100% en peso de hidroxitolueno butilado en relación a 100% en peso del fármaco Limus. Se dan a conocer unas formas de realización preferidas en las reivindicaciones dependientes.

15 Durante la experimentación de una gran diversidad de métodos de revestimiento, aditivos y combinaciones de fármacos, se realizó el inesperado descubrimiento de que el hidroxitolueno butilado, un antioxidante bien conocido que se añade a una representación de fármacos Limus, una clase de compuestos todavía más lipófilos y menos solubles en agua, en una proporción de masas definida incrementa significativamente la adherencia del fármaco a una membrana de balón del estado de la técnica durante la manipulación y durante el camino hasta la lesión diana, incluso en el caso de que la lesión diana se encuentre situada lejos del sitio en el que el dispositivo hace penetrar en primer lugar una vaina de introducción llena de sangre, catéter-guía o vaso que contiene sangre en flujo rápido. De esta manera, el hidroxitolueno butilado en una cantidad de entre 10% y 100% en peso ha sido utilizado como mejorante de la adherencia para fármacos Limus de revestimiento de un dispositivo médico.

20 Los fármacos activos preferentes son inmunosupresores pertenecientes a la clase de sustancias que se unen a la diana de mamífero de la rapamicina (mTOR), es decir, inhibidores de mTOR, tales como sirolimus, everolimus, zotarolimus, biolimus, temsirolimus; más preferentemente, sirolimus; a los que se hace referencia como fármacos Limus.

30 El aditivo preferido de estos fármacos activos es el hidroxitolueno butilado. El probucol no es un aditivo preferido.

A la densidad de dosis utilizada, el antioxidante seleccionado no muestra efectos terapéuticos o profilácticos relevantes con respecto a la enfermedad que se trata mediante el dispositivo médico revestido, ni se selecciona la cantidad relativa del antioxidante con el fin de proteger al fármaco de la descomposición oxidativa. La densidad de dosis y la relación de masas del antioxidante al fármaco se optimizan únicamente con respecto a la adherencia del fármaco y a la liberación del mismo a partir de la superficie del dispositivo médico. La dosis de antioxidante sobre el dispositivo médico es excesivamente baja para proporcionar el efecto farmacológico deseado, es decir, resulta ineficaz por sí solo. El antioxidante sobre el dispositivo médico no resulta necesario para proteger al fármaco activo (por ejemplo el fármaco antiproliferativo o inmunosupresor) de la descomposición oxidativa durante la producción, la esterilización y el almacenamiento; por lo tanto no resulta necesario a la dosis o a la concentración aplicada según la presente invención. La expresión "no resulta necesario" se refiere a que el fármaco activo es suficientemente estable sin el antioxidante o a una dosis o a una densidad de dosis de antioxidante o a una proporción respecto a fármaco activo, inferior a la dosis según la presente invención. La expresión "suficiente estabilidad" se refiere a que menos de 5% del fármaco activo se pierde debido a la descomposición oxidativa entre el revestimiento del dispositivo y la utilización en el paciente un año después de la producción en caso de almacenarse a temperatura ambiente (=fármaco o preparación farmacológica estable frente a la descomposición oxidativa).

45 La dosis del antioxidante sobre la superficie de un dispositivo médico puede definirse con respecto al fármaco terapéutico. Las proporciones (peso/peso) son de entre 10% y 100% de antioxidante respecto al peso del fármaco. Otros intervalos preferidos para la proporción de antioxidante a fármaco en peso/peso son de entre 20% y 100% con respecto a 100% del fármaco. Resultan más preferidos intervalos de entre 50% y 100% con respecto a 100% del fármaco.

50 Resultan preferidas las composiciones de revestimiento sin polímeros. Es una ventaja especial de las presentes composiciones que no requieren la utilización de polímeros para evitar la liberación prematura del fármaco.

Habitualmente los fármacos y mezclas de fármacos con aditivos se utilizan para revestir los dispositivos médicos como formulaciones líquidas en solventes volátiles. La elección de solvente es importante para la estructura del revestimiento en estado seco y la adherencia y liberación del fármaco a partir de la superficie. Los solventes orgánicos preferentes son la acetona y diversos alcoholes, tales como el metanol, el etanol y el alcohol isopropílico. Habitualmente se añade entre 1% y 30% (volumen/volumen) de agua. El fármaco o fármacos y el antioxidante pueden aplicarse simultáneamente disueltos en el mismo solvente o mezcla de solventes. Alternativamente, pueden disolverse separadamente en el mismo solvente o en solventes diferentes y aplicarse secuencialmente. En una forma de realización preferida, el dispositivo médico se reviste con un fármaco Limus e hidroxitolueno butilado, tanto conjuntamente como cada uno separadamente disuelto en acetona o en una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de acetona. Otra forma de realización preferida se basa en un dispositivo médico que ha sido revestido

con un fármaco Limus e hidroxitolueno butilado tanto conjuntamente como cada uno disuelto separadamente en isopropanol o en una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de isopropanol. Resulta posible el revestimiento con partículas secas, tales como micropartículas o nanopartículas, cristales, cápsulas, etc., o partículas suspendidas en una preparación líquida. El revestimiento con partículas puede facilitarse con una superficie rugosa o pegajosa del dispositivo médico.

Se conocen diversos procedimientos de revestimiento que proporcionan capas más o menos uniformes sobre dispositivos médicos, a partir de la literatura y dados a conocer en solicitudes de patente. Entre ellos se incluyen la simple inmersión, la pulverización y métodos que proporcionan dosis exactas y distribuciones homogéneas (por ejemplo el documento WO 2009/018816). El revestimiento puede aplicarse en etapas, en forma de múltiples capas de la misma composición o de capas de diferente composición, por ejemplo el fármaco en primer lugar y el antioxidante en segundo lugar, o en el orden contrario. La totalidad de dichos métodos puede aplicarse a las formulaciones de la presente invención. Además, los dispositivos médicos revestidos pueden secarse bajo condiciones diferentes, tales como la temperatura, flujo de aire, composición de gases y presión en diferentes etapas del procedimiento de producción. Pueden almacenarse en sellados herméticos al vapor de agua con un agente absorbente del agua separadamente incluido dentro del sellado.

Los dispositivos médicos son catéteres con balón, por ejemplo catéteres para angioplastia o angioplastia coronaria. Resultan preferidos los catéteres con balón para una utilización de corta duración durante una terapia intervencionista guiada por imágenes. La utilización de corta duración se refiere a que el dispositivo no se implanta sino que se elimina del cuerpo al finalizar el procedimiento, habitualmente en menos de 10 minutos, y nunca después de unas cuantas horas, preferentemente 5, tras la finalización del procedimiento. Los catéteres pueden contener membranas de balón realizadas en diversos polímeros y copolímeros, poliamidas (nilón-12, pebax), polietilenos, poliuretanos, diversos polivinilos y similares. Con independencia del tipo de material, la adherencia y las propiedades de liberación de los fármacos resultan mejoradas por la adición de hidroxitolueno butilado.

El dispositivo médico presenta el fármaco Limus o la preparación de fármaco Limus y el hidroxitolueno butilado por lo menos sobre una parte de su superficie que está destinada a entrar en contacto estrecho con el tejido que debe tratarse, por ejemplo un balón en la parte distal de un fiador de catéter. Lo anterior implica que se reviste por lo menos 5%, preferentemente más de 50%, más preferentemente más de 90% de la superficie. Preferentemente, el revestimiento se encuentra presente por lo menos sobre la superficie del dispositivo en donde presenta el diámetro más ancho. En el caso de que se revista menos de 100% de la superficie del dispositivo, preferentemente se omiten las partes que parten del diámetro más pequeño del dispositivo. Sin embargo, algunas partes, tales como las sujeciones/asas o mangos se omiten per se. Un catéter con balón presenta una parte cilíndrica central y dos extremos cónicos opuestos. En el caso de que se revista menos de 100% de la superficie del catéter con balón, resulta preferente revestir la parte cilíndrica y que por lo menos partes de los extremos cónicos, o la totalidad de los mismos, se deje sin revestir.

A continuación se describe la invención mediante Ejemplos.

Ejemplo 1

Hidroxitolueno butilado (BHT) añadido a sirolimus utilizado para revestir catéteres con balón; densidad de dosis de sirolimus de hasta 7 Mg/mm² de superficie de balón.

Se revistieron balones para angioplastia coronaria transluminal percutánea (catéteres Cordis Fire Star, Cordis Corp., USA) con sirolimus solo o en combinación con diferentes cantidades de BHT. Los balones revestidos se sometieron a ensayo con respecto a la pérdida de sirolimus durante el paso por una válvula hemostática, catéter-guía Medtronic Launcher JL 3.5 6F, y un minuto en sangre bajo agitación (37°C). Al mezclarla a concentración suficiente con la solución de revestimiento, el BHT mejoró la adhesión del sirolimus sin afectar a la liberación del fármaco (sirolimus) durante la expansión del balón en las arterias coronarias de cerdos (97% de dosis liberada dentro de 1 minuto sin y con BHT). Al nivel de dosis aplicado, la dosis de BHT no incrementó significativamente la estabilidad del sirolimus sobre el catéter con balón y sin sirolimus, no inhibió la proliferación neointimal.

Superficie hidrófila de balón	Solvente	BHT, % en peso de sirolimus	Pérdida de camino a la lesión (%)
Sí	Acetona/metanol/ agua	No	78±5
Sí		1% de BHT	76±3
Sí		5% de BHT	40±13
Sí		24% de BHT	13±38
No	Acetona/metanol/ agua	No	49±3
No		1% de BHT	49±4
No		5% de BHT	33±5
No		24% de BHT	30±7
Sí	Isopropanol/agua, 3.4 + 1 (v+v)	No	22±7

ES 2 478 490 T3

Superficie hidrófila de balón	Solvente	BHT, % en peso de sirolimus	Pérdida de camino a la lesión (%)
Sí		1% de BHT	21±1
Sí		5% de BHT	2±5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Catéter con balón para angioplastia para una utilización de corta duración durante un procedimiento intervencionista guiado por imágenes que presenta en por lo menos una parte de su superficie un fármaco Limus o una preparación de fármaco Limus e hidroxitolueno butilado en una proporción de 10 a 100% en peso de hidroxitolueno butilado respecto a 100% en peso de fármaco Limus.
- 10 2. Catéter con balón para angioplastia para una utilización de corta duración durante un procedimiento intervencionista guiado por imágenes según la reivindicación 1, en el que el hidroxitolueno butilado se encuentra contenido en una proporción de 20 a 100% en peso respecto a 100% en peso de fármaco Limus.
- 15 3. Catéter con balón para angioplastia para una utilización de corta duración durante un procedimiento intervencionista guiado por imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el fármaco Limus es un inhibidor de mTOR.
- 20 4. Catéter con balón para angioplastia para una utilización de corta duración durante un procedimiento intervencionista guiado por imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el fármaco Limus es un inhibidor de mTOR seleccionado de entre sirolimus, everolimus, zotanolimus, biolimus y temsirolimus.
- 25 5. Catéter con balón para angioplastia para una utilización de corta duración durante un procedimiento intervencionista guiado por imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el fármaco Limus es el sirolimus.
- 30 6. Catéter con balón para angioplastia para una utilización de corta duración durante un procedimiento intervencionista guiado por imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que ha sido revestido con un fármaco Limus e hidroxitolueno butilado tanto conjuntamente como separadamente disueltos en acetona o en una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de acetona.
7. Catéter con balón para angioplastia para una utilización de corta duración durante un procedimiento intervencionista guiado por imágenes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que ha sido revestido con un fármaco Limus e hidroxitolueno butilado tanto conjuntamente como separadamente disueltos en isopropanol o en una mezcla de solventes que contiene más de 25% (v/v) de isopropanol.