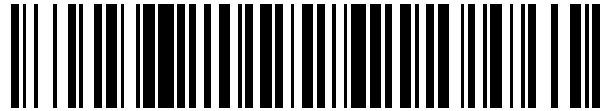


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 276**

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: **04.07.2012 E 12733468 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2643030**

54 Título: **Balón con superficie recubierta**

30 Prioridad:

**29.09.2011 WO PCT/EP2011/004863**

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

**22.01.2015**

73 Titular/es:

**CARDIONOVUM GMBH (100.0%)  
Am Bonner Bogen 2  
53227 Bonn, DE**

72 Inventor/es:

**ORLOWSKI, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 527 276 T3**

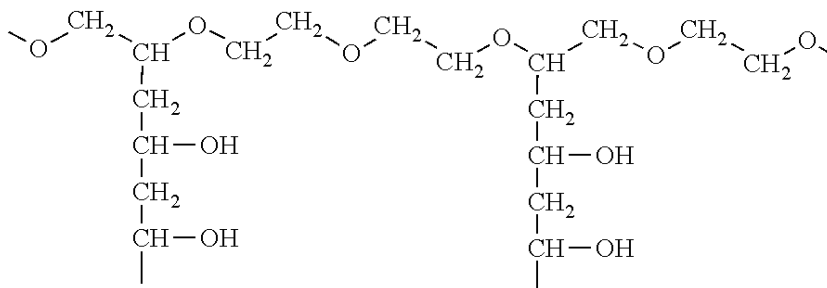
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

**Balón con superficie recubierta****Descripción**

- 5 **[0001]** La presente invención se dirige a balones de catéter y a catéteres de balón donde dichos balones de catéter están cubiertos con, al menos, una capa que contiene, al menos, un agente antiproliferativo, inmunosupresor, antiangiogénico, antiinflamatorio, antirestenótico y / o antitrombótico y una capa de revestimiento que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol así como el uso de estos catéteres de balón para la prevención de la restenosis.
- 10 **[0002]** La implantación de injertos vasculares, tales como stents se ha convertido en una intervención quirúrgica bien establecida para el tratamiento de la estenosis. En este contexto, la denominada restenosis (estenosis recurrente), es decir la reoclusión del vaso es una complicación que ocurre frecuentemente. No se ha encontrado una definición exacta del término restenosis en la literatura. La definición morfológica de uso más frecuente de la restenosis define restenosis como una reducción del diámetro del vaso a menos del 50 % del valor normal tras una PTA (angioplastia transluminal percutánea) satisfactoria. Dicha definición describe un valor determinado empíricamente y su significado hemodinámico y la asociación con los síntomas clínicos carecen de base científica. En la práctica, el deterioro clínico en un paciente se considera, a menudo, un signo de la aparición de restenosis en la sección del vaso tratado previamente.
- 15 **[0003]** En una PCTA, la parte ocluida se amplía durante un breve período de 1 a 3 minutos por medio de un balón inflable en la punta del catéter, si es necesario, se repite más de dos veces. En la presente, los vasos deben sobrecargarse de tal manera que se elimine la oclusión. A partir de este procedimiento, tienen lugar micro-lesiones en la pared vascular que alcanzan hasta la adventicia. Después de retirar el catéter, el segmento de vaso dañado se deja solo, por lo que es necesario un rendimiento considerablemente alto para el proceso de curación, dependiendo del grado de lesión infligido como resultado de la duración, las repeticiones y el grado de sobredistensión. Esto se refleja en la alta tasa de reoclusión tras una PTCA.
- 20 **[0004]** Se conocen desde hace mucho tiempo en la medicina intervencionista mínimamente invasiva endoprótesis o stents que mantienen los vasos abiertos una vez que se han implantado en los vasos sanguíneos dañados, por ejemplo, en el caso de estenosis, disecciones, etc. Por lo general, se fabrican de metales como acero inoxidable o nitinol. Se conoce un gran número de dichos stents de metal y están bien establecidos en la práctica. Debido a su estructura de metal y a su capacidad de carga, se supone que tales stents de metal aseguran que los vasos permanezcan abiertos después de su implantación y garantizan el flujo de sangre a través de los vasos de forma permanente.
- 25 **[0005]** En la implantación del stent se utiliza un catéter de balón como una ayuda para el transporte y la implantación. Si el stent se ha quedado atascado inalterablemente en la posición correcta se desinfla el balón de nuevo y se puede extraer. También aquí se produce sobredistensión de la pared vascular durante la dilatación. Sin embargo, el uso de PTCA sola muestra claras ventajas en comparación con el stent, en particular porque no hay en ningún momento cuerpo extraño alguno en el organismo tras el tratamiento, que dé lugar a estrés adicional o sea el punto de partida de secuelas, tales como restenosis y trombosis, así como retraso en la trombosis del stent. Por lo tanto, existen vínculos con los trabajos realizados en los años 80 respecto a una sustancia activa que libera un catéter de balón.
- 30 **[0006]** Se ha descrito que las trombosis tardías causadas por stents liberadores de fármacos, como los stents liberadores de paclitaxel son un grave problema que puede causar la muerte del paciente. En comparación con los stents liberadores de fármacos que liberan el fármaco durante un cierto período de tiempo, los balones de catéter recubiertos de fármacos deben liberar de inmediato el fármaco ya que la dilatación de un balón de catéter no puede durar más de 60 segundos para evitar cualquier daño al paciente y que se pueda repetir dos o tres veces. Sin embargo, incluso al repetir la dilatación para obtener tres, cuatro o cinco minutos de dilatación en total, el tiempo de liberación el fármaco sigue siendo breve en comparación con stents que liberan el fármaco durante días, semanas o meses.
- 35 **[0007]** Para evitar estos problemas, puede colocarse un así denominado "stent biológico" usando sólo un balón de catéter recubierto sin stent, es decir, los vasos se dilatan en un sitio constreñido mediante la dilatación de un balón de catéter recubierto donde, mientras el balón del catéter se dilata durante un corto período de tiempo, una cantidad suficiente de agente farmacológico se transfiere a la pared del vaso para evitar el re-estrechamiento o re-oclusión vascular debido a la dilatación del vaso y a la liberación de agentes activos. Además, se ha descubierto, así como otros grupos de investigación lo han hecho, que las concentraciones de paclitaxel medidas hasta la fecha en arterias coronarias de porcino tras el tratamiento con balones de catéter recubiertos de paclitaxel sin ningún excipiente (revestimiento de fármaco puro) no eran eficaces ejerciendo un efecto terapéutico en la inhibición de la restenosis. Los autores de una publicación en Circulation 2004, vol. 1 10, 810 - 814 demostraron que los balones de catéter recubiertos con paclitaxel puro no mostraron ningún efecto terapéutico. Sólo se logró un efecto terapéutico cuando el paclitaxel se combinó con la solución de agente de contraste ULTRAVIST®. ULTRAVIST® es una solución del medio de contraste isopromida. Cremers et al., Clin. Res. Cardiol 2008, 97 -. Suppl.1. hicieron la misma observación.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

- 5 **[0008]** Hoy en día se sabe que los agentes activos se pueden aplicar a un catéter de balón con diferentes sustancias matrices, incluyendo sustancias tales como ácido de goma laca terpenoide. Los agentes activos se liberan durante el inflado del balón en la estenosis, para penetrar en el segmento de pared arterial, desarrollar sus efectos antiproliferativos y antiinflamatorios en las células musculares lisas y para suprimir la proliferación en el lumen del vaso.
- 10 **[0009]** La solicitud de patente internacional WO 2004 / 028582 A1 revela balones plegados recubiertos, especialmente en los pliegues, con una composición de un agente farmacológico y un medio de contraste. Se describe en el documento WO 2004 / 006976 A1 un método para recubrir balones de catéter mediante pulverización.
- 15 **[0010]** La solicitud de patente US 2008 / 025510 A1 presenta balones de catéter para liberar un agente terapéutico en un vaso sanguíneo. Los balones de catéter descritos presentan una capa de revestimiento que recubre una superficie exterior del balón y una capa superficial que recubre la capa de revestimiento, dicha capa superficial está formada de paclitaxel y un aditivo elegido entre Tween 20, Tween 80, polipropilenglicol 425 (PPG – 425) y polipropilglicol 1000 (PPG – 100). La capa superficial reduce la pérdida del agente terapéutico durante el tránsito hacia el cuerpo del vaso sanguíneo.
- 20 **[0011]** Es objetivo de la presente invención aplicar, al menos, un agente activo en un balón de catéter de tal manera que se cree un revestimiento que se pueda transferir eficazmente a la pared del vaso pero se separe fácilmente del balón durante el inflado de manera se logre un mejor un efecto terapéutico en cuanto a la reducción de la restenosis.
- 25 **[0012]** Dicho objetivo se logra con la enseñanza técnica de las reivindicaciones independientes. Aparecen otras formas de realización ventajosas de la invención a partir las reivindicaciones dependientes, la descripción, las figuras y los ejemplos.
- 30 **[0013]** Sorprendentemente, se ha descubierto que un balón de catéter que comprende un revestimiento con un agente activo y una capa superficial de un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol es adecuado para resolver dicho objetivo. Preferiblemente, la capa superficial no comprende ningún agente activo.
- 35 **[0014]** Por lo tanto, la presente invención se refiere a balones de catéter con un revestimiento que comprende, al menos, un agente activo y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol o en otras palabras, la presente invención se refiere a balones de catéter con un revestimiento de, al menos, un agente activo y una capa superficial que consiste en un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-glicol de polietileno. Todavía en otras palabras, la presente invención está dirigida a los balones de catéter recubiertos con, al menos, un agente activo y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol o, de manera alternativa, a los balones de catéter recubiertos con, al menos, un agente activo y una capa superficial de dicho revestimiento de agente activo que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol.
- 40 **[0015]** La capa superficial consiste, preferiblemente, en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol y, por lo tanto, no contiene preferiblemente ninguna sustancia activa o cualquier otro ingrediente o componente del revestimiento. La capa de agente activo, o también llamada capa de agente activo, pueden consistir en el agente activo puro, preferiblemente paclitaxel, o pueden comprender otros componentes tales como goma laca, polietilenglicol o un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado o goma laca y un tensioactivo polietoxilado, o goma laca y un emulsionante polietoxilado, o goma laca y polietilenglicol o polietilenglicol. La capa que consiste en el agente activo o que comprende el agente activo está bajo la capa superficial y puede estar directamente en la superficie del balón o puede aplicarse sobre una capa base adicional que se encuentre bajo la capa de agente activo y, preferentemente, la capa base se recubre directamente en la superficie del balón.
- 45 **[0016]** Además, se ha descubierto que un balón de catéter que comprende un revestimiento con un agente activo, una capa superficial y que comprende, además, un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado es especialmente adecuado para resolver el objetivo anteriormente mencionado.
- 50 **[0017]** La invención también se refiere a un balón de catéter con un revestimiento que comprende, al menos, un agente activo y, opcionalmente, goma laca u opcionalmente un tensioactivo polietoxilado y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol. Es preferible que el revestimiento con un agente activo comprenda, además, polietilenglicol, un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado. La capa superficial se aplica para proteger el revestimiento del agente activo de la disolución prematura y de daños mecánicos. Por lo tanto, la capa superficial es ventajosa, ya que protege el revestimiento de un efecto de "lavado" y protege de la liberación instantánea del agente activo en la posición de acción.
- 55 **[0018]** Son particularmente preferidos los balones de catéter con una capa superficial de un copolímero con injerto de polivinilalcohol polietilenglicol formado por un 75 % de unidades de polivinilalcohol y un 25 % de unidades de polietilenglicol. Una cadena de polietilenglicol forma una base sobre la cual se injertan cadenas laterales de polivinilalcohol. De este modo, el polímero con injerto comprende unidades de monómero de etilenglicol y unidades
- 60
- 65

de monómero unidas a alcohol en una proporción de 25 : 75. Además, es preferible que el copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol tenga un peso molecular medio que oscile entre 40.000 Daltons y 50.000 Daltons, un punto de fusión de 190 °C a 210 °C, más preferiblemente de 195 °C a 205 °C y más preferiblemente un punto de fusión de aproximadamente 200 °C y esté representado por la siguiente fórmula que muestra una parte característica de dicho copolímero con injerto:



**[0019]** Dicho copolímero con injerto de la capa superficial también puede comprender de 0,1 % a 0,5 %, preferiblemente 0,3 %, de sílice coloidal para mejorar sus propiedades de flujo. El copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol preferido se disuelve fácilmente en medios acuosos ácidos, neutros y alcalinos, donde las soluciones resultantes tienen una viscosidad relativamente baja. El peso molecular del copolímero con injerto es de entre 30.000 Daltons y 60.000 Daltons, más preferiblemente entre 40.000 Daltons y 50.000 Daltons, todavía más preferentemente entre 42.000 y 48.000 Dalton y más preferiblemente entre de 44.000 y 46.000 Daltons. Cuando se aplica una solución acuosa del copolímero con injerto sobre una superficie lisa, queda una película flexible transparente e incolora tras la evaporación del agua. Otras variaciones preferidas de los componentes de la capa superficial pueden comprender dispersión de acetato de polivinilo (27 %) estabilizado con povidona (2,7 %) y lauril sulfato de sodio (0,3 %) o metacrilato de metilo y dispersión de copolímero de metacrilato de dietilaminoetilo, donde la concentración de sólidos es de aproximadamente el 30 %.

**[0020]** Una forma de realización particularmente preferida de la presente invención es un balón de catéter con un revestimiento que comprende paclitaxel y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol. En una realización de la invención, el material de la capa superficial también está presente en la capa de agente activo, donde se mezcla con el agente activo.

**[0021]** También es posible aplicar uno o más aditivos adicionales como un vehículo, un excipiente o una segunda sustancia matriz a la superficie del balón del catéter según la invención. Hay, por ejemplo, sustancias orgánicas biológicamente compatibles que mejoran las propiedades de revestimiento y aumentan la absorción del agente activo y, especialmente, de paclitaxel en el vaso, como el azúcar y las proteínas como la albúmina o resinas, especialmente damar, mástique, resina o goma laca. Es particularmente preferible que el al menos un aditivo sea la goma laca. Sin embargo, es preferible que el revestimiento del balón del catéter según la invención no comprenda agentes de contraste, al menos, preferiblemente, la capa que contiene agente activo no contiene agentes de contraste. Además, el revestimiento del balón del catéter de la presente invención no contiene plastificantes tales como citrato de acetil tributilo o citrato de acetil trietilo y tampoco contiene ésteres de citrato. También se excluyen de la presente invención los componentes sorbitol, ácido sórbico, sorbatos, ésteres de ácido sórbico, y cualquier polisorbato. Estas sustancias no se utilizan en la presente invención.

**[0022]** Por lo tanto, la presente invención se refiere a un balón de catéter recubierto con un revestimiento de, al menos, un agente activo y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol en el que el revestimiento comprende, además, goma laca. Es particularmente preferible una combinación de, al menos, un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado junto con goma laca como matriz para el agente activo y, especialmente, paclitaxel, de modo que la presente invención se refiere a un balón de catéter recubierto con un revestimiento de, al menos, un agente activo en una capa de, al menos, un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado con goma laca y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol. Además, es preferible una combinación de polietilenglicol junto con goma laca como matriz para el agente activo y, especialmente, paclitaxel, de modo que la presente invención se refiere a un balón de catéter recubierto con un revestimiento de, al menos, un agente activo en una capa de polietilenglicol con goma laca y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol. También es preferible una combinación de, al menos, un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado junto con polietilenglicol como matriz para el agente activo y, especialmente, paclitaxel, de manera que la presente invención se refiere a un balón de catéter recubierto con un revestimiento de, al menos, un agente activo en una capa de, al menos, un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado con polietilenglicol y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol. Esto produce un revestimiento que se desprende fácil y rápidamente del balón del catéter y puede transferirse eficazmente a la pared del vaso.

**[0023]** El balón de catéter de la invención puede comprender de manera opcional, además, una capa base. Se

descubrió sorprendentemente que una capa base de este tipo es terapéuticamente muy útil para mantener abiertos los vasos sanguíneos, para reducir la pérdida luminal tardía y para la reducción de la restenosis. La capa base es aparentemente útil, facilitando una mejor transferencia del agente activo del balón del catéter a la pared del vaso. La capa base puede utilizarse para revestir con una capa de agente activo que consista solamente en el agente activo o que comprenda el agente activo y, al menos, un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado. Eventualmente, también puede ser un componente de esta capa que contiene agente activo la goma laca o polietilenglicol.

**[0024]** Las realizaciones preferidas de la invención comprenden una capa base hecha de un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol o goma laca. Por lo tanto, una forma de realización de la presente invención se refiere a un balón de catéter revestido con, al menos, un agente activo y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol en el que el revestimiento comprende, además, una capa base en dicho balón de catéter que consiste en copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol y / o goma laca. Otra realización preferida es un balón de catéter revestido con, al menos, un agente activo de una matriz para el fármaco de revestimiento de un balón de catéter de, al menos, un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado y una capa superficial que consiste en un copolímero de alcohol polivinílico-injerto de polietileno glicol copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol en el que el revestimiento comprende, además, una capa base de goma laca o de copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol o una mezcla de estos dos compuestos. Otra realización preferida es un balón de catéter revestido con, al menos, un agente activo de una matriz para el fármaco de revestimiento de un balón de catéter de polietilenglicol opcionalmente con goma laca y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol en el que el revestimiento comprende, además, una capa base de goma laca o de copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol o una mezcla de estos dos compuestos. En una realización preferida particular de la presente invención, el balón de catéter que está completamente recubierto con la capa superficial pero se recubre con el agente activo sólo parcialmente, es decir, ciertas secciones del balón del catéter, tiene una capa base en la superficie exterior completa.

**[0025]** Una realización preferida particular de la presente invención es un balón de catéter con un revestimiento que comprende paclitaxel y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol y una capa base en dicho balón de catéter que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol y / o goma laca. Es más preferible un balón de catéter revestido con una matriz de paclitaxel para revestir el agente activo de un balón de catéter de, al menos, un tensioactivo polietoxilado o un emulsionante polietoxilado y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol, donde el revestimiento comprende, además, una capa base de goma laca o de copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol o una mezcla de estos dos compuestos. Otra realización preferida es un balón de catéter recubierto con paclitaxel, una matriz para revestir el agente activo de un balón de catéter de aceite de ricino polietoxilado y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol en el que el revestimiento comprende, además, una capa base de goma laca o de copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol o una mezcla de estos dos compuestos. Una realización adicional es un balón de catéter recubierto con paclitaxel, una matriz para el revestimiento de fármaco de un balón de catéter de polietilenglicol opcionalmente con goma laca y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol en el que el revestimiento comprende, además, una capa base de goma laca o de copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol o una mezcla de estos dos compuestos.

**[0026]** Por lo tanto, todas las realizaciones de la presente invención comprenden una capa superficial que está en la parte superior de la capa que consiste o que comprende el agente activo, que es, preferiblemente, paclitaxel. Preferiblemente, esta capa superficial cubre completamente la capa inferior al agente activo o que contiene el agente activo. La capa superficial se compone de un copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol y, preferiblemente, no contiene ningún agente activo y ni ningún tensioactivo polietoxilado o emulsionante polietoxilado y tampoco goma laca. Este tipo de capa superficial especial parece ser importante para asegurar el revestimiento del balón del catéter y evitar el lavado y la liberación del agente activo, especialmente paclitaxel, durante la inserción del mismo en la región estenótica del vaso, pero también para asegurar y mantener la transferencia del agente activo en y al vaso durante la dilatación. En consecuencia, el copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol parece ser una parte esencial de la presente invención.

**[0027]** Por otra parte, puede estar presente una capa bajo la capa superficial o capa de agente activo puro o un revestimiento o capa que comprende el agente activo junto a goma laca o tensioactivo polietoxilado que es preferentemente aceite de ricino polietoxilado o con polietilenglicol o junto a goma laca y un tensioactivo polietoxilado o con polietilenglicol y goma laca o con polietilenglicol y un tensioactivo polietoxilado.

**[0028]** Además, puede estar presente de manera opcional un tercer revestimiento o capa bajo esta capa o capas formada por el agente activo o por el agente activo junto con goma laca, junto con polietilenglicol o el tensioactivo polietoxilado o la goma laca y el tensioactivo polietoxilado. Este tercer revestimiento o capa también llamada capa base consta de un agente tensioactivo polietoxilado o de goma laca o de un tensioactivo polietoxilado y goma laca. En el caso de un tensioactivo polietoxilado se usa en o como capa base y también junto con el agente activo en la capa de agente activo, preferiblemente se utiliza el mismo tensioactivo polietoxilado que es preferiblemente aceite de ricino polietoxilado.

**[0029]** Por consiguiente, los siguientes revestimientos están conformes con la presente invención:

- 5 I) Superficie del balón recubierta con paclitaxel y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 II) Superficie del balón recubierta con paclitaxel junto con goma laca y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 III) Superficie del balón recubierta con paclitaxel junto con aceite de ricino polietoxilado y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 10 IV) Superficie del balón recubierta con paclitaxel junto con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 V) Superficie del balón recubierta con paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 VI) Superficie del balón recubierta con paclitaxel junto con goma laca, así como copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 15 VII) Superficie del balón recubierta con goma laca como capa base, y luego con paclitaxel como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 VIII) Superficie del balón recubierta con goma laca como capa base, y luego con paclitaxel junto con goma laca como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 20 IX) Superficie del balón recubierta con goma laca como capa base, y luego con paclitaxel junto con el aceite de ricino polietoxilado como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 X) Superficie del balón recubierta con goma laca como capa base, y luego con paclitaxel junto con polietilenglicol como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 25 XI) Superficie del balón recubierta con goma laca como capa base, luego con paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 XII) Superficie del balón recubierta con goma laca como capa base, y luego con paclitaxel junto con goma laca, así como polietilenglicol como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 30 XIII) Superficie del balón recubierta con aceite de ricino polietoxilado como capa base, y luego con paclitaxel como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 35 XIV) Superficie del balón recubierta con aceite de ricino polietoxilado como capa base, y luego con paclitaxel junto con goma laca como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 XV) Superficie del balón recubierta con aceite de ricino polietoxilado como capa base, y luego con paclitaxel junto con el aceite de ricino polietoxilado como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 40 XVI) Superficie del balón recubierta con aceite de ricino polietoxilado como capa base, luego con paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 XVII) Superficie del balón recubierta con goma laca y aceite de ricino polietoxilado como capa base, y luego con paclitaxel como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 45 XVIII) Superficie del balón recubierta con goma laca y aceite de ricino polietoxilado como capa base, y luego con paclitaxel junto con goma laca como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 50 XIX) Superficie del balón recubierta con goma laca y aceite de ricino polietoxilado como capa base, y luego con paclitaxel junto con el aceite de ricino polietoxilado como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 XX) Superficie del balón recubierta con goma laca y aceite de ricino polietoxilado como capa base, luego con paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.  
 55 XXI) Superficie del balón recubierta con goma laca y aceite de ricino polietoxilado como capa base, luego con paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de polietilenglicol como capa intermedia y con copolímeros con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol como capa superficial.

60 **[0030]** En otras palabras:

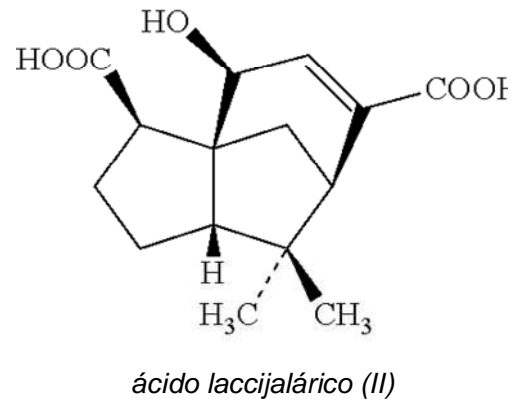
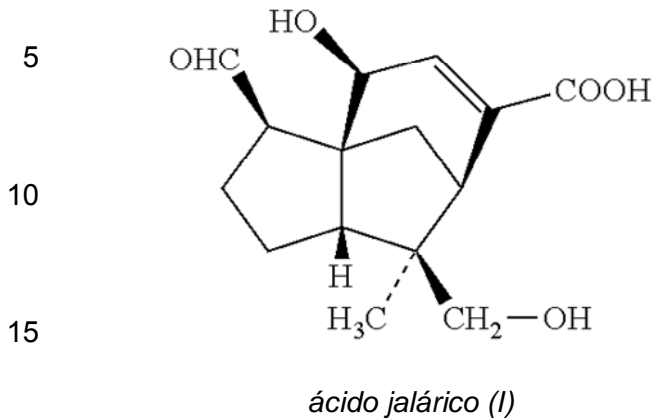
- I) Primera capa de paclitaxel y capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.  
 II) Primera capa de paclitaxel capa junto con goma laca y capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.  
 65 III) Primera capa de paclitaxel junto con el aceite de ricino polietoxilado y capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.

- IV) Primera capa de paclitaxel junto con polietilenglicol y capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- 5 V) Primera capa de paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado y capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- VI) Primera capa de paclitaxel junto con goma laca, así como polietilenglicol y capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- VII) Capa base de goma laca, capa intermedia de paclitaxel, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- 10 VIII) Capa base de goma laca, capa intermedia de paclitaxel junto con goma laca, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- IX) Capa base de goma laca, capa intermedia de paclitaxel junto con el aceite de ricino polietoxilado, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- X) Capa base de goma laca, capa intermedia de paclitaxel junto con polietilenglicol, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- 15 XI) Capa base de goma laca, capa intermedia de paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- XII) Capa base de aceite de ricino polietoxilado, capa intermedia de paclitaxel, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- 20 XIII) Capa base de aceite de ricino polietoxilado, capa intermedia de paclitaxel junto con goma laca, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- XIV) Capa base de aceite de ricino polietoxilado, capa intermedia de paclitaxel junto con polietilenglicol, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- XV) Capa base de aceite de ricino polietoxilado, capa intermedia de paclitaxel junto con el aceite de ricino polietoxilado, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- 25 XVI) Capa base de aceite de ricino polietoxilado, capa intermedia de paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- XVII) Capa base de goma laca y aceite de ricino polietoxilado, capa intermedia de paclitaxel, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- 30 XVIII) Capa base de goma laca y aceite de ricino polietoxilado, capa intermedia de paclitaxel junto con goma laca, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- XIX) Capa base de goma laca y aceite de ricino polietoxilado, capa intermedia de paclitaxel junto con polietilenglicol, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- 35 XX) Capa base de goma laca y aceite de ricino polietoxilado, capa intermedia de paclitaxel junto con el aceite de ricino polietoxilado, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- XXI) Capa base de goma laca y aceite de ricino polietoxilado, capa intermedia de paclitaxel junto con goma laca, así como aceite de ricino polietoxilado, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
- 40 XXII) Capa base de goma laca y aceite de ricino polietoxilado, capa intermedia de paclitaxel junto con goma laca, así como glicol de polietileno, capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.

**[0031]** La goma laca es una resina natural producida a partir de la secreción glandular de numerosas especies de insectos productores de laca. Los insectos de la laca pertenecen al orden de los hemípteros, superfamilia *Coccoidea* como *Metatarchardia*, *Laccifer*, *Tachordiella*, y otros, miembros de dos familias - *Lacciferidae* y *Tachardinidae* son, sin embargo, más prominentes en la secreción de laca. La única que se cultiva comercialmente es *Kerria lacca*, que también se conoce por sinónimos tales como *Laccifer lacca Ker*, *Tachardia lacca*, y *Carteria lacca*. *Kerria lacca* es un insecto escama indio que infesta ramas de numerosos árboles de las Indias Orientales, como *Butea frondosa Roxb*, *Acacia arabica Willd* y *Ficus religiosa Linn*. La goma laca es única resina natural de origen animal que se utiliza comercialmente y es muy diferente de todas las otras resinas naturales. Más recientemente, dado que se ha extendido una nueva conciencia sobre el medio ambiente y la toxicidad de las materias primas químicas, la resina de goma laca o goma laca modificada están ganando importancia debido a sus características interesantes y únicas. Las ramas rotas se venden como palo de laca y, después de molerlo y lavarlo con agua para eliminar la madera y los pigmentos rojos (tinte de laca), se obtiene la semilla de laca. La purificación de la semilla de laca da el producto más homogéneo conocido como goma laca. Su uso en Europa se inició a finales del siglo 16, principalmente como barniz (más conocido como "laca francesa") para los objetos de madera, instrumentos musicales y doraduras, como protección para los discos de vinilo y pinturas murales, como material aislante para las radios antiguas y otras herramientas eléctricas y como adhesivo en la restauración de cerámica.

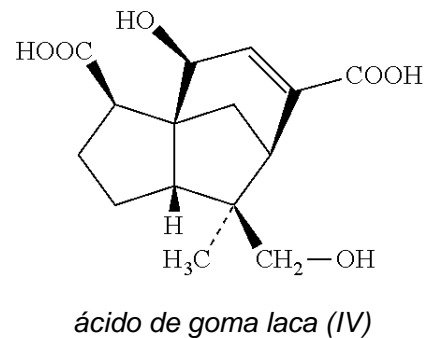
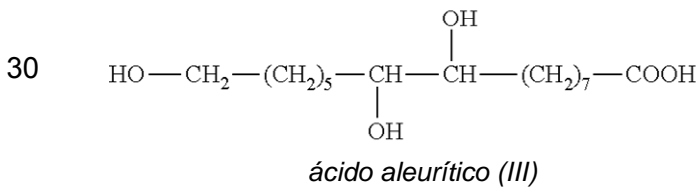
**[0032]** La materia prima de goma laca está formada de un 70 – 80 % de resina, de un 4 – 8 % de colorante, de un 6 – 7 % de barniz de acabado duro y muy brillante, de un 3 % de agua, de hasta un 9 % de impurezas vegetales y animales y de sustancias aromáticas. La resina de goma laca es una mezcla complicada de ácidos alifáticos (60 %) y sesquiterpenoide (32 %) y sus ésteres. Los ácidos sesquiterpenoide son ácidos jaláricos y laccijaláricos (estructura I y II) y los ácidos alifáticos son ácido aleurítico (III) y butólico.

**[0033]** Una posibilidad para la descripción química de la molécula de resina es un modelo de estructura donde en cada caso se conectan 4 moléculas de ácido jalárico o laccijalárico y ácido aleurítico de manera alternativa mediante enlaces éster.



20 **[0034]** Su composición química es casi constante, aunque la cantidad de algunos componentes cambia dependiendo de la naturaleza de los árboles huésped en los que crecen los insectos. Mediante una dismutación de tipo Cannizzaro en hidrólisis alcalina se sintetizan el ácido de goma laca (IV) y los compuestos derivados de estos ácidos. La goma laca purificada está formada por dos componentes principales. Estos componentes son ácido 9, 10, 16 - trihidroxipalmítico (ácido aleurítico) CAS [53 - 387 - 9] y ácido de goma laca (IV).

25



40

45 **[0035]** Es posible una modificación con otras resinas naturales o sintéticas o la copolimerización con diversos monómeros para reticular goma laca, resinas de goma laca modificada y copolímeros de goma laca con urea, melamina, formaldehído, isocianuros, también son posibles otros procesos químicos como polimerización, hidroxilación, extracción, etc.

**[0036]** Las siguientes son las clasificaciones comerciales de la goma laca:

- 50
- |                             |                                      |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| - Semilla de laca           | - Goma laca desparafinada            |
| - Goma laca hecha a mano    | - Goma laca desparafinada blanqueada |
| - Goma laca hecha a máquina | - Ácido aleurítico                   |

Las principales propiedades de la goma laca son:

- 55
- La goma laca es una resina natural dura
  - La goma laca tiene una buena resistencia contra disolventes
  - La goma laca basada en hidrocarburos
  - La goma laca no es tóxica
  - La goma laca es termoplástica
  - La goma laca es fisiológicamente inofensiva
  - La goma laca está aprobada para diversas aplicaciones en la industria alimentaria.
  - 60
  - La goma laca no es resistente a los UV
  - La goma laca es soluble en alcoholes inferiores
  - La goma laca tiene excelentes propiedades dieléctricas de alta rigidez dieléctrica, constante dieléctrica baja, buena resistencia de seguimiento, etc.
  - 65
  - La goma laca tiene un punto de fusión bajo (65 - 85 °C).



La goma laca es soluble en agua en soluciones alcalinas de agua.

Los revestimientos no cambian sus propiedades eléctricas en radiación UV.

La goma laca tiene excelentes propiedades de formación de película.

5 La goma laca tiene baja conductividad térmica y un bajo coeficiente de expansión de formas suaves, películas y superficies muy brillantes.

[0037] El revestimiento de la goma laca tiene una excelente adhesión a muchos revestimientos y se puede pulir.

10 [0038] Una posibilidad para la descripción química de la molécula de resina es un modelo de estructura en el que en cada caso se conectan 4 moléculas de ácido jalárico o laccijalárico y ácido aleurítico por enlaces éster alternativamente.

15 [0039] El término "capa base" tal como se utiliza en la presente se refiere a una capa de revestimiento de un balón de catéter que se encuentra inmediatamente sobre la superficie del balón del catéter. Esta capa es una primera capa que recubre directamente el material del balón del catéter como una capa de imprimación que aumenta principalmente la adherencia de la capa de agente activo que contiene. El término "capa superficial" o "revestimiento", como se utiliza en la presente, se refiere a una capa de revestimiento del balón libre de agente activo que se superpone a la capa de agente activo que contiene.

20 [0040] El término "sin revestir" tal como se utiliza en la presente se refiere a un balón de catéter con una superficie lisa o estructurada o rugosa sin ningún revestimiento agente activo, es decir, la superficie del balón no comprende un agente farmacéuticamente activo y especialmente ningún agente antiproliferativo, inmunosupresor, antiangiogénico, antiinflamatorio, antirestenosis, o antitrombótico y el revestimiento no contiene ningún agente antiproliferativo, inmunosupresor, antiangiogénico, antiinflamatorio, antirestenosis y / o antitrombótico.

25 [0041] La presente invención se refiere a un balón de catéter revestido con, al menos, un agente activo y una capa superficial sobre dicha capa de agente activo que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol. Los materiales utilizados para el balón de catéter son materiales que se utilizan comúnmente, en el que son particularmente preferidos los polímeros siguientes: poliamidas, copolímeros en bloques de poliamida, poliéter y de poliéster, poliuretanos, poliésteres y poliolefinas.

30 [0042] El balón de catéter de la invención es dilatado o expandible y es más preferiblemente un balón de catéter de angioplastia. La presente invención se refiere a balones de catéter dilatados y expandibles y, en particular, a balones de catéter de angioplastia. Tales catéteres o balones de catéter que tienen un revestimiento según la invención se utilizan preferiblemente para el tratamiento de segmentos de constricción de los vasos, especialmente de los vasos sanguíneos, vasos coronarios, así como los vasos periféricos, y para el tratamiento y la profilaxis de la estenosis, restenosis, arteriosclerosis y constricción de los vasos fibróticos.

35 [0043] Cualquier balón de catéter dilatado disponible comercialmente se puede usar como balón de catéter. Tales balones están comúnmente provistos de pliegues o alas que forman cavidades esencialmente cerradas cuando el balón está en su estado comprimido, pero se doble hacia afuera durante la dilatación y son capaces de liberar las sustancias contenidas en los pliegues o de presionar dichas sustancias contra la pared del vaso.

40 [0044] Tales balones son ventajosos ya que las sustancias encerradas en los pliegues o el paclitaxel encerrado en los pliegues están protegidas de ser liberadas demasiado pronto durante la inserción del catéter. La superficie del balón de catéter puede tener textura lisa, áspera, rugosa, provista de cavidades o provista de canales abiertos hacia el exterior del balón. En caso de que se desee una superficie con textura del balón de catéter, la superficie del balón de catéter puede texturizarse de manera mecánica, química, electrónica y / o por medio de radiación para permitir una mejor adhesión de paclitaxel y para favorecer la precipitación o cristalización del paclitaxel. Es importante evitar cualquier daño en los balones de catéter mientras se texturiza la superficie del balón y garantizar que su capacidad para expandirse no se vea afectada desventajosamente. Por lo tanto, los métodos para la microtexturización de la superficie del balón no deben conducir a la formación de agujeros, microporos o fisuras en el material del balón. Idealmente, sólo se texturiza la superficie exterior del balón, es decir, a una profundidad máxima de 1 µm.

45 [0045] El balón de catéter de la invención puede ser utilizado con o sin un stent plegado, aunque se prefiere sin stent. Como stent, pueden emplearse todos los tipos de stents comunes, tales como stents autoexpandibles, stents no autoexpandibles, stents de metal, stents poliméricos, stents biodegradables, stents de bifurcación, stents no revestidos (desnudos), stents recubiertos de polímero, stents recubiertos de liberación de fármaco, stents con un revestimiento de agente activo puro, etc.

50 [0046] Además, el stent puede comprimirse en el balón del catéter antes de que el procedimiento de revestimiento de la invención se lleve a cabo, de manera que el balón del catéter y el stent se recubran junto a un agente activo de revestimiento según la invención. Sin embargo, es preferible utilizar el balón de catéter revestido de la presente invención sin stent.

55 [0047] Una forma de realización de la invención es un balón de catéter revestido con al menos un agente activo y

una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol. Las realizaciones preferidas de la invención tienen un revestimiento que comprende, al menos, un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado. El al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado se pueden aplicar al balón de catéter, ya sea antes de aplicar el agente activo o el al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado se aplica junto con el agente activo, lo que significa que una solución de revestimiento comprende el agente activo y el al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado. Por lo tanto, una forma de realización de la invención es un balón de catéter revestido con al menos un agente activo en una matriz que comprenda, al menos, un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado. El término matriz se utiliza en esta solicitud para un compuesto al que se inscrua o incorpora el agente activo.

**[0048]** El término "emulsionante", como se usa en el presente documento, es una sustancia que estabiliza una emulsión mediante el aumento de su estabilidad cinética. Una emulsión es una mezcla de dos o más líquidos que normalmente son inmiscibles. En otras palabras, los emulsionantes son excipientes o aditivos que sirven para mezclar dos líquidos que no se pueden mezclar entre sí en una llamada emulsión y estabilizar esta último. Son similares a los emulsionantes los llamados "tensioactivos". El término tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que reducen la tensión superficial de un líquido, la tensión interfacial entre dos líquidos, o entre un líquido y un sólido. Los tensioactivos pueden actuar como detergentes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes espumantes, y dispersantes. Los emulsionantes y tensioactivos son, respectivamente, compuestos orgánicos anfífilos, lo que significa que contienen tanto grupos hidrófobos como grupos hidrófilos. Por consiguiente, una molécula anfífila contiene tanto un componente insoluble en agua como un componente soluble en agua. Los emulsionantes y tensioactivos tal como se utilizan en la presente memoria se clasifican según la composición de su parte hidrófila. Los emulsionantes y tensioactivos, respectivamente, adecuados para la presente invención son los hidrocarburos aromáticos, alcanos, alquenos, cicloalcanos, hidrocarburos a base de alquino, tensioactivos fluorados tales como el ácido perfluorooctanosulfónico, ácido perfluorooctanoico, ácido perfluorononanoico y siloxano polietoxilado. La etoxilación es un proceso químico en el que se añade óxido de etileno a alcoholes y fenoles para generar agentes tensioactivos y emulsionantes. En consecuencia, la polietoxilación es un proceso químico en el que más de un grupo del respectivo alcohol o fenol están etoxilados. En la presente invención se prefieren compuestos polietoxilados a emulsionantes y tensioactivos, respectivamente; son más preferidos los tensioactivos polietoxilados o emulsionantes seleccionados del grupo formado por polietoxilados o que comprende: alcoholes polietoxilados, aceites polietoxilados, aceite de ricino polietoxilado, glicerol polietoxilado, ésteres de ácidos grasos polietoxilados, fenoles polietoxilados, aminas polietoxilados y alcoholes grasos polietoxilados. Entre estos tensioactivos o emulsionantes son más preferidos aceites de ricino polietoxilados. Más preferidos son compuestos que se producen por reacción de alcoholes grasos saturados superiores con óxido de etileno, y particularmente preferidos son compuestos que se preparan haciendo reaccionar aceite de ricino con óxido de etileno en una relación de 1 : 35, lo que significa que se prepara haciendo reaccionar 35 moles de óxido de etileno con cada mol de aceite de ricino. De este modo los grupos hidroxilo del triglicérido de aceite de ricino se han etoxilado con óxido de etileno a partir de éteres de glicol de polietileno. Esto es seguido por un proceso de purificación con respecto al contenido de agua, iones de potasio y ácidos grasos libres, particularmente ricinoleico, oleico y palmítico. El compuesto recibido es una pasta de color blanca a amarillenta o un líquido turbio. Con el calentamiento, los últimos constituyentes sólidos se funden a 26 °C para producir un líquido aceitoso claro con un débil pero característico olor. El valor de HLB (balance hidrófilo - lipófilo) se sitúa entre 12 y 14. La concentración micelar crítica (CMC) se encuentra en aprox. 0,02 %. Dicho aceite de ricino polietoxilado preferido también se llama aceite de ricino polioxiétileno Ph. Eur., Polioxil – 35 – aceite de ricino USP / NF y se distribuye bajo la marca comercial Cremophor® ELP por BASF.

**[0049]** Otros componentes para mejorar las propiedades emulsionantes de los dos últimos componentes pueden ser ésteres de polietilenglicol de ácido ricinoleico, polietilenglicoles y ésteres de polietilenglicol de glicerol.

**[0050]** Los alcoholes grasos polietoxilados y el aceite de ricino polietoxilado se disuelven en agua y alcohol para formar ya sea un coloide o una solución clara. Los compuestos son solubles en aceites y grasas vegetales y minerales. Los emulsionantes calientes pueden mezclarse con grasas y aceites minerales, vegetales y sintéticas, así como con alcoholes grasos, ácidos grasos, mono- y di-estearatos, y glicoles de polietileno. En solución acuosa, estos compuestos son en gran medida resistentes a ácidos, bases y sales. La presencia de estos electrolitos no altera la eficacia del producto como agente emulsionante. El aceite de ricino polietoxilado particularmente preferido se disuelve en una amplia gama de otros disolventes orgánicos, tales como etanol, n - propanol, isopropanol, acetato de etilo, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetileno, tolueno y xileno.

**[0051]** Una forma de realización de la invención es un balón de catéter revestido con al menos un agente activo y una capa superficial que consiste en un copolímero de injerto de alcohol polivinílico - polietilenglicol. Las realizaciones preferidas de la invención tienen un revestimiento que comprende además polietilenglicol. Según la invención, se puede aplicar polietilenglicol a la superficie del balón como sustancia matriz para el al menos un agente activo. El polietilenglicol puede usarse solo o junto con goma laca o junto con el al menos un tensioactivo polietoxilado.

**[0052]** Se utilizan como agentes activos agentes antiproliferativos, inmunosupresores, antiangiogénicos, antiinflamatorios, antirestenosis y / o antitrombóticos. Los agentes activos se utilizan de forma individual o

combinada que tiene igual o diferente concentración. Estos agentes activos se pueden aplicar a la superficie del balón del catéter que forma una capa de agente activo puro sin ninguna matriz, pero estando al menos cubiertas por la capa superficial de la invención. También es posible que el agente activo que se aplica está disuelto, emulsionado, suspendido o dispersado en el al menos un tensioactivo polietoxilado o emulsionante y / o goma laca y / o polietilenglicol polietoxilado. Tal inclusión de los agentes activos asegura que tenga lugar una liberación a corto plazo y controlada de los agentes activos de la matriz mediante la dilatación de balón durante la vasodilatación. Además, existe la posibilidad de que el agente activo o la combinación de agentes activos se aplique a la superficie después del revestimiento del balón del catéter con el al menos un tensioactivo polietoxilado o emulsionante polietoxilado y / o goma laca y / o polietilenglicol y se empape en esta capa en la superficie del balón del catéter.

**[0053]** Se prefiere un balón de catéter recubierto, en el que el agente activo es un agente antiproliferativo, inmunosupresor, antiangiogénico, antiinflamatorio, antirestenois y / o antitrombótico. Se prefiere, además si el agente activo se selecciona del grupo formado por o que comprende:

abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarubicina, ademetonina, adriamicina, aescina, afromoson, akagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anakinra, anastrozola, anemonina, anopterina, antimicóticos, antitrombóticos, apocamarina, argatroban, aristolactam - All, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, combrestatina, ácidos Boswellic y sus derivados, bruceanos A, B y C, briofilina A, busulfán, antitrombina, bivalirudina, cadherinas, camptotecina, capecitabina, ácido o - carbamoilfenoxiacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidor CETP, clorambucil, fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatino, la cladribina, claritromicina, colchicina, concanamina, coumadina, péptido natriurético tipo C (CNP), cudraisoflavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dapsona, daunorubicina, diclofenaco, 1, 1 - dimetoxicantín - 6 - ona, docetaxel, doxorubicina, daunamicina, epirubicina, eritromicina, estramustina, etopósido, filgrastim, fluroblastin, fluvastatina, fludarabina, fludarabina - 5' - dihidrógenofosfato, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, galaquinosida, ginkgol, ácido ginkgólico, glicósida 1a, 4 - hidroxioxociclofosfamida, idarubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midecammina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatino, irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargasa, exemestano, letrozol, formestano, micofenolato mofetil,  $\beta$  - lapachona, podofilotoxina, ácido podofílico 2 - etilhidrazida, molgramostim (rHuGM - CSF), peginterferón  $\alpha$  - 2b, lenograstim (r - HuG - CSF), macrogol, selectina (antagonista de citoquina), inhibidores de citoquinina, inhibidor COX - 2, angiopeptina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas bFGF, probucol, prostaglandinas, 1 - hidroxí - 1 - metoxicantín - 6 - ona, escopoletina, donadores NO, tetranitrato de pentaeritritol y sidnoniminas, S - nitrosoderivados, tamoxifen, estaurosporina,  $\beta$  - estradiol,  $\alpha$  - estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurin y otros terpenoides utilizados en la terapia de cáncer, verapamil, inhibidores de tirosina - quinasa (tirfostinas), paclitaxel y sus derivados, 6 -  $\alpha$  - hidroxí - paclitaxel, taxotero, mofebutazona, lonazolaco, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxycloquina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol,  $\beta$  - sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D - 24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A - E, indanocina, nocardazol, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de la guanilato ciclasa, inhibidor tisular de la metaloproteína 1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores de virus, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor 1 de activador de plasminógeno, inhibidor 2 de activador de plasminógeno, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, llamados IGF - 1, agentes activos del grupo de los antibióticos, cefadroxilo, cefazolin, cefaclor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina, penicilina, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina, hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores, dipiramidol, trapidil, nitroprusidos, antagonistas PDGF, triazolopirimidina, seramina, inhibidores ECA, captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapirost, interferón  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, inhibidores de apoptosis, reguladores de apoptosis, polifenoles halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, del té, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol, esteroides obtenidos natural y sintéticamente como briofilina A, inotodiol, maquirosid A, ghalakinosida, mansonina, streblosid, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroides (AINES), fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, agentes antivirales, aciclovir, ganciclovir, zidovudina, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoarios, cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales, hipocaesulina, baringtogenol - C21 - angelato, 14 - dehidroagrostistaquina, agrosquerina, agrostistaquina, 17 - hidroxiaagrostistaquina, ovatotodiolides, 4, 7 - oxocicloanisomérico, baccharinoides B1, B2, B3 y B7, tubeimosida, bruceanos C, yadanziosidas N y P, isodeoxilefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptánico A, iso - iridogermanal, maitenfoliolo, efusantina A, excisanina A y B, longicaurina B, sculponeatina C, kamebaunina, leucamenina

A y B, 13, 18 – dehidro – 6 -  $\alpha$  - seneciolicaparrina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina, hidroxianopterina, protoanemonina, cloruro de queliburina, sinococulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12 – hidroxipregnadien – 3, 20 - diona, helenalina, indicina, indicina – N - óxido, lasiocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, marcantina A, maitansina, licoricidina, margetin, pancratistatina, lirioidenina, oxoushinsunin, periplocosida A, deoxipsorospermiun, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, spatheliacromos, stiwofilina, dihidrousambaraensina, hidroxiusambaraensina, estripenopentamina, estripenofilina, usambarina, usambarensina, lirioidenina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, sirolimo (rapamicina), derivados de rapamicina, biolimo A9, pimecrolimo, everolimo, miolimo, novolimo, ridaforolimo, temsirolimo, zotarolimo, tacrolimo, fasudil, eptilonas, somatostatina, roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, tenipósido, vinorelbina, trofosfamida, treosulfano, temozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina.

15 **[0054]** En una realización preferida de la invención, se puede añadir un segundo agente activo a la capa que contiene agente activo, donde el segundo agente activo se selecciona del mismo grupo de compuestos enumerados en el párrafo anterior.

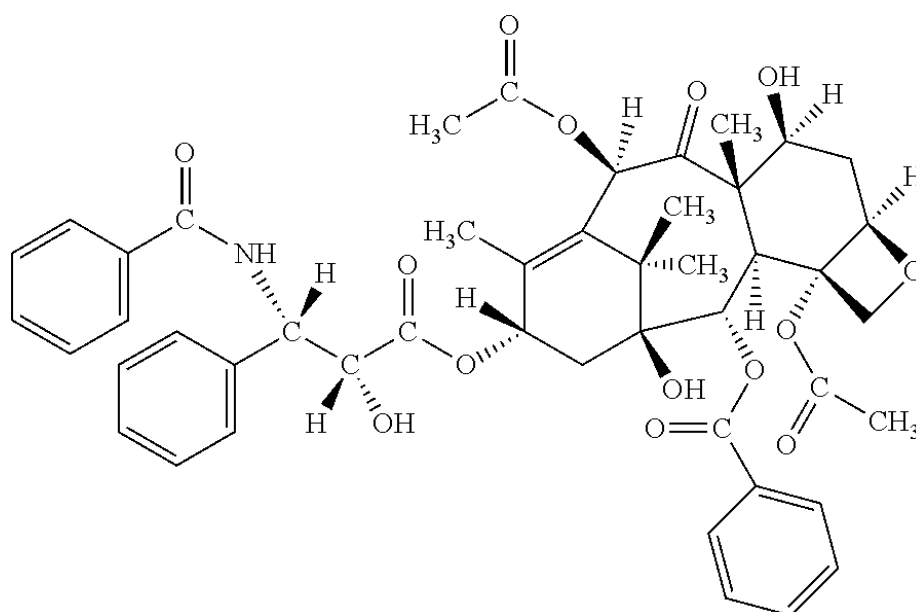
20 **[0055]** Los disolventes preferidos para los agentes activos son disolventes volátiles fácilmente extraíbles tales como acetona, acetato de etilo, etanol, metanol, DMSO (sulfóxido de dimetilo), THF (tetrahidrofurano), cloroformo, cloruro de metileno.

25 **[0056]** Es más preferible que el agente activo de la presente invención se seleccione del grupo que comprende o consiste en: paditaxel y derivados de paditaxel, taxanos, docetaxel, rapamicina y derivados de rapamicina, sirolimo (rapamicina), derivados de rapamicina, biolimo A9, pimecrolimo, everolimo, miolimo, novolimo, ridaforolimo, temsirolimo, zotarolimo, tacrolimo, fasudil y eptilonas.

**[0067]** El agente activo particularmente preferido en la presente invención es paditaxel.

30 **[0058]** Paditaxel está disponible comercialmente de varios proveedores. Paditaxel se conoce bajo la marca comercial de Taxol® y se designa también con varios nombres sinónimos tales como: BMS 181339 - 01, BMS - 181339, BMS - 181339 - 01, Capxol, DRG - 0190, DTS - 301, Ebetaxel, Genaxol, Genexol, Genexol - PM, HSDB 6839, Intaxel, KBio2\_002509, KBio2\_005077, KBio2\_007645, KBio3\_002987, KBioGR\_002509, KBioSS\_002517, LipoPac, MBT 0206, MPI-5018, Nanotaxel, NC160\_000601, Nova - 12005, NSC 125973, NSC - 125973, NSC125973, Onxol, Pacligel, Paxceed, Paxene, Paxoral, Plaxicel, QW 8184, SDP-013, TA1, Tax - 1 1 - en - 9 - on, TaxAlbin, Taxol A, Xorane o Yewtaxan.

**[0059]** Su estructura química es la siguiente:



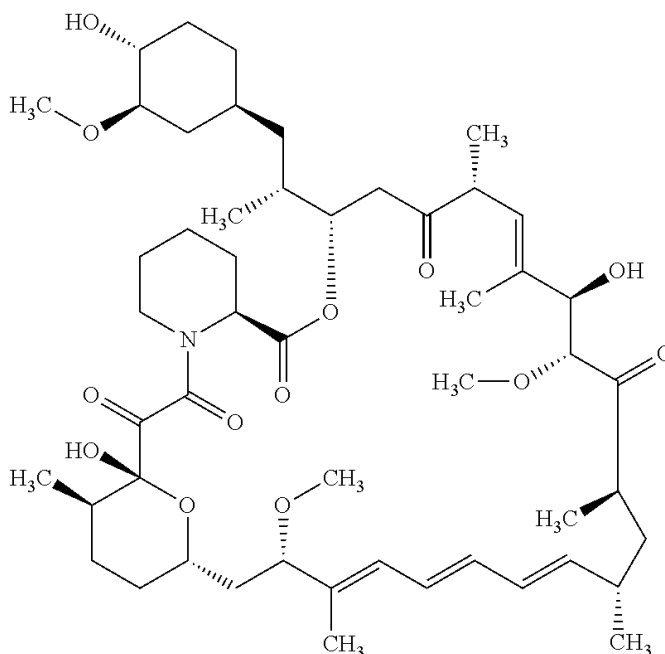
65 **[0060]** La nomenclatura IUPAC es: ácido [2aR - [2a, 4, 4a, 6, 9 (R\*, S\*), 11, 12, 12a, 12b]] - (benzoilamino) - hidroxibenceno propiónico de éster - 6, 12b - bis - (acetiloxi) - 12 - (benzoiloxi) - 2a - 3, 4, 4a, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 12a, 12b - dodecahidro - 4,11 - dihidroxi - 4a, 8, 13, 13 - tetrametil 5 - oxo - 7, 11 - metano -1H - ciclodeca [3, 4] benz [1, 2 - b] oxet - 9 - ilo).

**[0061]** Paclitaxel es altamente soluble en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y metanol, así como en etanol anhidro, pero es relativamente poco soluble en agua. Paclitaxel es especialmente estable en un pH de entre 3 y 5 y se puede almacenar durante largos periodos de tiempo, considerando que es relativamente inestable en pH alcalino. Se utilizan como disolvente para paclitaxel dimetil sulfóxido (DMSO), acetona, acetato de etilo, etanol y metanol.

**[0062]** Por lo tanto, una forma de realización especialmente preferida es un balón de catéter de un catéter de balón recubierto con una capa que comprenda, al menos, un aceite de ricino polietoxilado, paclitaxel y goma laca. Además, el revestimiento de dicho balón de catéter comprende una capa superficial o segunda capa de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol. Preferiblemente se utilizan paxlitaxel y aceite de ricino polietoxilado en 1,0 equivalentes en peso de 0,10 a 1,2 equivalentes de peso.

**[0063]** Un agente activo muy próspero para el mismo propósito de profilaxis de la restenosis es rapamicina (sin. Sirolimo), un antibiótico hidrófilo macrólido. Este agente activo se utiliza especialmente en la medicina de trasplantes como inmunosupresor, donde, a diferencia de otros agentes activos inmunosupresores, la rapamicina también inhibe la formación de tumores. Dado que después del trasplante existe un mayor riesgo de formación de tumores para el paciente, es ventajoso administrar rapamicina, puesto que otros inmunosupresores tales como ciclosporina A pueden incluso favorecer la formación de tumores, como es conocido.

**[0064]** Su estructura química es la siguiente:



Nomenclatura IUPAC:

**[0065]** Monohidrato [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 - hexadecahidro - 5, 19 - dihidroxi - 3 - [2 - (4 - hidroxil - 3 - metoxiciclohexil) - 1 - metiletenil] - 14, 16 - dimetoxi - 4, 10, 12, 18 - tetrametil - 8 - (2 - propenil) - 15, 19 - epoxi - 3H - pirdo [2, 1 - c] [1, 4] - oxazaciclotricosin - 1, 7, 20, 21 (4H, 23H) - tetrón.

**[0066]** El mecanismo de acción de rapamicina aún no se conoce en detalle, pero se atribuye sobre todo a la formación del complejo con la proteína mTOR (objetivo de los mamíferos de la rapamicina) una quinasa fosfatidilinositol - 3 de 282kD. Dado que mTOR es responsable de una serie de vías de transducción de señales mediadas por citoquina, entre otros de las vías de señal necesarias para la división celular, además del efecto inmunosupresor, rapamicina o sirolimo tienen también propiedades antiflogísticas, antiproliferativas e incluso antimicóticas.

**[0067]** La proliferación se interrumpe en la fase G1 tardía al detener la síntesis de la proteína ribosómica. En comparación con otros agentes activos antiproliferativos de la rapamicina, puede señalarse un mecanismo de acción como paclitaxel especial pero que es asimismo fuertemente hidrófobo. Además, los efectos inmunosupresores y antiinflamatorios como los descritos anteriormente son más ventajosos porque también es decisivo el grado de las reacciones inflamatorias y de la respuesta inmune total, como su control prematuro tras la implantación del stent para ser satisfactorio.

**[0068]** Por lo tanto, la rapamicina tiene todas las condiciones necesarias para la utilización contra la estenosis y

restenosis. La vida útil limitada de la rapamicina sobre o en un implante ha de ser mencionada como una ventaja adicional en comparación con paclitaxel, porque el agente activo tiene que ser necesariamente eficaz en las primeras semanas decisivas tras la implantación del stent. En consecuencia, la capa de células endoteliales importante para la realización de un proceso de curación saludable puede crecer completamente sobre el stent e integrarlo en la pared del vaso.

**[0069]** Se puede encontrar el mismo mecanismo de acción para los derivados conocidos de la rapamicina (biolimo, everolimo, zotarolimo) como modificación de los grupos funcionales de la molécula irrelevantes para la región de unión de mTOR. En diferentes estudios clínicos (RAVEL, SIRIUS, SIROCCO) se ha demostrado que rapamicina, a diferencia de otros agentes activos tales como dexametasona, tacrolimo, batimastat, en comparación con el paclitaxel fuertemente hidrófobo es más que adecuado para la lucha contra la restenosis a pesar de las diferentes propiedades físicas.

**[0070]** Una realización adicional especialmente preferida es un balón de catéter recubierto primero (capa que contiene agente activo) con una mezcla de rapamicina y alcoholes grasos polietoxilados, e incluso más preferido con una mezcla de rapamicina y aceite de ricino polietoxilado, y recubierto después (capa superficial o segunda capa) con copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol. Preferiblemente se utilizan rapamicina y aceite de ricino polietoxilado en 1,0 equivalentes en peso de 0,10 a 1,2 equivalentes en peso. Alternativamente, la capa que contiene agente activo también puede comprender un aditivo adicional, especialmente goma laca.

**[0071]** Los métodos de revestimiento para balones de catéter se describen en la solicitud de patente internacional WO 2008 / 086794 A2. Puede utilizarse cualquier tipo de proceso de revestimiento común para aplicar la solución de agente activo con o sin aditivos como los compuestos polietoxilados y goma laca, la capa superficial y la capa base, respectivamente, en la superficie del balón, tales como revestimiento por pulverización, revestimiento con brocha, revestimiento por inmersión, deposición de vapor, pipeteo, embobinado, laminado, electrospinning, deposición de plasma, salpicadura o rociado. La inmersión o disposición de plasma se utilizan preferentemente cuando se recubre toda la superficie del balón de catéter. La salpicadura, el cepillado y el rociado pueden utilizarse preferentemente cuando se va a recubrir sólo una parte de la superficie del balón. En consecuencia, tienen que utilizarse, además de dispositivos de liberación específicos de revestimiento por inmersión, que comprende boquillas, una pluralidad de boquillas, un hilo, una malla de hilos, un pedazo de hilo, una tira de cuero, una esponja, una pelota, una jeringa, una aguja, una cánula o un capilar.

**[0072]** El contenido de agente activo en el agente activo que contiene solución es de entre 1 µg y 1 mg del agente activo por ml de solución, preferiblemente entre 10 µg y 500 µg del agente activo por 1 ml de solución, más preferiblemente entre 30 µg y 300 µg del agente activo por 1 ml de solución, y más preferiblemente entre 50 µg y 100 µg del agente activo por 1 ml de solución.

**[0073]** También se prefiere una cantidad total de 10 µg a 1000 µg de un agente activo por balón de catéter y más preferiblemente de 20 µg a 400 µg por balón de catéter.

**[0074]** Generalmente, se puede aplicar una cantidad de 0,1 µg a 150 µg de agente activo, preferiblemente de paclitaxel o rapamicina, por mm<sup>2</sup> de superficie del balón de catéter a recubrir sobre la superficie del balón de catéter, mientras que es preferible y suficiente una cantidad de 0,5 µg / mm<sup>2</sup> a 6 µg / mm<sup>2</sup> de agente activo, preferiblemente de paclitaxel o rapamicina, para lograr el efecto deseado en la profilaxis de restenosis. Preferiblemente, la cantidad de agente activo, preferiblemente de paclitaxel o rapamicina, por mm<sup>2</sup> de superficie del balón está entre 1,0 µg / mm<sup>2</sup> y 15,0 µg / mm<sup>2</sup>, más preferiblemente entre 1,5 µg / mm<sup>2</sup> y 10,0 µg / mm<sup>2</sup>, aún más preferiblemente entre 2,0 µg / mm<sup>2</sup> y 6,0 µg / mm<sup>2</sup>, y más preferiblemente entre 2,5 µg / mm<sup>2</sup> y 4 µg / mm<sup>2</sup>.

**[0075]** Se puede aplicar una cantidad de 0,1 µg a 150 µg del, al menos, un emulsionante o tensioactivo polietoxilado por mm<sup>2</sup> de la superficie del balón de catéter a recubrir sobre la superficie del balón del catéter, mientras que una cantidad de hasta 15 µg / mm<sup>2</sup> del, al menos, un emulsionante o tensioactivo polietoxilado es suficiente para lograr el efecto de transferencia eficiente deseado del, al menos, un agente activo al tejido de la pared del vaso. Preferiblemente, la cantidad del, al menos, un emulsionante o tensioactivo por mm<sup>2</sup> de superficie del balón está entre 1,0 µg / mm<sup>2</sup> y 15,0 µg / mm<sup>2</sup>, más preferiblemente entre 1,5 µg / mm<sup>2</sup> y 10,0 µg / mm<sup>2</sup>, todavía más preferentemente entre 2,0 µg / mm<sup>2</sup> y 5,0 µg / mm<sup>2</sup>, y más preferiblemente entre 2,5 µg / mm<sup>2</sup> y 3,5 µg / mm<sup>2</sup>.

**[0076]** Se puede aplicar una cantidad de 0,1 µg a 150 µg de polietilenglicol por mm<sup>2</sup> de superficie del balón del catéter a recubrir sobre la superficie del balón del catéter, mientras que una cantidad de hasta 15 µg de polietilenglicol / mm<sup>2</sup> es suficiente para lograr el efecto de transferencia eficiente deseado del, al menos, un agente activo al tejido de la pared del vaso. Preferiblemente, la cantidad de glicol de polietileno por mm<sup>2</sup> de superficie del balón está entre 1,0 µg / y 15,0 µg / mm<sup>2</sup>, más preferiblemente entre 1,5 µg / mm<sup>2</sup> y 10,0 µg / mm<sup>2</sup>, todavía más preferentemente entre 2,0 µg / mm<sup>2</sup> y 5,0 µg / mm<sup>2</sup>, y más preferiblemente entre 2,5 µg / mm<sup>2</sup> y 3,5 µg / mm<sup>2</sup>.

**[0077]** Es preferible un balón de catéter con un agente activo que contiene la capa con una proporción de agente activo y el al menos un emulsionante o tensioactivo polietoxilado desde el 90 % por peso de agente activo al 10 % por peso del, al menos, un emulsionante o tensioactivo polietoxilado hasta el 10 % por peso de agente activo al 90

- 5 % por peso del, al menos, un emulsionante o tensioactivo polietoxilado. Es especialmente preferido un balón de catéter con un agente activo que contiene la capa con una proporción de agente activo y el al menos un emulsionante o tensioactivo polietoxilado desde el 65 % por peso de agente activo al 35 % por peso del, al menos, un emulsionante o tensioactivo polietoxilado hasta el 35 % por peso de agente activo al 65 % por peso del, al menos, un emulsionante o tensioactivo polietoxilado. Es aún más preferido un balón de catéter con un agente activo que contiene la capa con una proporción de agente activo y el al menos un emulsionante o tensioactivo polietoxilado desde el 55 % por peso de agente activo al 45 % por peso del, al menos, un emulsionante o polietoxilado tensioactivo hasta el 45 % por peso de agente activo al 55 % por peso del, al menos, un emulsionante o tensioactivo polietoxilado.
- 10 **[0078]** Los otros excipientes o sustancias portadoras, como goma laca y polietilenglicol, se pueden añadir en una proporción en peso de hasta el 50 % por peso con respecto al, al menos, un emulsionante o tensioactivo polietoxilado utilizado, preferiblemente hasta el 40 % por peso, más preferiblemente hasta el 30 % por peso, más preferiblemente hasta el 20 % por peso y, especialmente, preferiblemente hasta el 10 % por peso con respecto al emulsionante o tensioactivo polietoxilado utilizado.
- 15 **[0079]** También se prefiere un balón de catéter con un revestimiento cuya relación molar de agente activo al, al menos, un emulsionante o tensioactivo polietoxilado y un posible aditivo adicional, como goma laca y polietilenglicol, del 90 % de agente activo al 10 % de sustancias matrices (emulsionante o tensioactivo polietoxilado y goma laca) hasta del 10 % de agente activo al 90 % de sustancias matrices. Las mezclas preferidas son desde 1 : 5 hasta 5 : 1 y aún más preferiblemente desde 1 : 2 hasta 2 : 1.
- 20 **[0080]** Los valores en % antes mencionados son especialmente preferidos para el aceite de ricino polietoxilado como emulsionante o tensioactivo polietoxilado.
- 25 **[0081]** Se puede aplicar una cantidad de 0,1 µg a 250 µg de la capa superficial por mm<sup>2</sup> de superficie del balón del catéter a recubrir sobre el revestimiento de agente activo del balón del catéter, mientras que una cantidad de hasta 20 µg / mm<sup>2</sup> del compuesto que forma la capa superficial es suficiente para lograr la transferencia eficiente deseada del, al menos, un agente activo al tejido de la pared del vaso. Preferiblemente, la cantidad del compuesto que forma la capa superficial por mm<sup>2</sup> de superficie del balón está entre 1,0 µg / mm<sup>2</sup> y 15,0 µg / mm<sup>2</sup>, más preferiblemente entre 1,5 µg / mm<sup>2</sup> y 10,0 µg / mm<sup>2</sup>, todavía más preferentemente entre 2,0 µg / mm<sup>2</sup> y 5,0 µg / mm<sup>2</sup>, y más preferiblemente entre 2,5 µg / mm<sup>2</sup> y 3,5 µg / mm<sup>2</sup>.
- 30 **[0082]** Se puede aplicar una cantidad de 0,1 µg a 50 µg de un aditivo adicional por mm<sup>2</sup> de superficie del balón del catéter a recubrir sobre la superficie del balón del catéter. Preferiblemente, la cantidad del, al menos, un aditivo adicional, como goma laca, por mm<sup>2</sup> de superficie del balón está entre 0,2 µg / mm<sup>2</sup> y 10,0 µg / mm<sup>2</sup>, más preferiblemente entre 0,5 µg / mm<sup>2</sup> y 8,0 µg / mm<sup>2</sup>, todavía más preferiblemente entre 1,0 µg / mm<sup>2</sup> y 5,0 µg / mm<sup>2</sup>, y más preferiblemente entre 1 0,5 µg / mm<sup>2</sup> y 3,5 µg / mm<sup>2</sup>.
- 35 **[0083]** Un stent que está opcionalmente comprimido en el balón de catéter también se puede recubrir según la invención. Son preferibles las mismas concentraciones de los agentes activos para el balón del catéter.
- 40 **[0084]** Además, el balón del catéter se puede recubrir en su estado expandido (inflado) o desinflado. Según la invención, el balón del catéter no tiene que estar completamente recubierto. Puede ser suficiente un revestimiento parcial del balón del catéter o la carga parcial de ciertos elementos con textura sobre la superficie del balón del catéter. En la solicitud de patente internacional WO 02 / 043796 A2 emitida por Scimed Life Systems, Inc., EE.UU. se describe un balón especial de catéter que incluye microagujas o microporos o microcámaras, en el que las zonas inflables y texturizadas están presentes en la superficie del balón. En dicha forma de realización, cargar o inflar ciertas porciones de la superficie del balón sería suficiente para lograr el éxito terapéutico deseado, donde también es posible, evidentemente, que toda la superficie esté recubierta.
- 45 **[0085]** Brevemente, un método de revestimiento adecuado utilizando un dispositivo de revestimiento comprende las siguientes etapas:
- 50
- 55 A) Proporcionar un balón de catéter sin revestir;  
 B) Colocar el balón en posición horizontal o inclinada hasta un grado adecuado;  
 C) Proporcionar una solución de un agente activo;  
 D) Proporcionar una solución para una capa superficial;  
 E) Fijar el dispositivo de revestimiento en la posición para transferir la solución de la solución de agente activo y  
 60 la solución de la capa superficial a la superficie del balón del catéter  
 F) Aplicar la respectiva solución  
 G) Secar el balón de catéter recubierto.
- 65 **[0086]** Según la invención, la solución de un agente activo utilizada en los métodos de revestimiento descritos anteriormente también puede contener, al menos, un tensioactivo polietoxilado o, al menos, un emulsionante polietoxilado y otros aditivos tales como goma laca. Alternativamente, puede proporcionarse otra solución que

comprende, al menos, un tensioactivo polietoxilado o ,al menos, un polietoxilado y opcionalmente goma laca. Dicha solución debe ser aplicada al balón antes de aplicar la solución que contiene el agente activo.

5 **[0087]** Por lo tanto, según la invención, el método de revestimiento puede comprender opcionalmente otros pasos:  
 C1) Proporcionar una solución del, al menos, un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado y goma laca o polietileno glicol opcionalmente, y  
 E1) Aplicar la solución del, al menos, un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado al balón del catéter.

10 **[0088]** El paso C1) se lleva a cabo después del paso C) y el paso E1) después del paso E). Para el revestimiento por inmersión, el balón del catéter se sumerge en un recipiente que contiene la solución para la capa base, la solución de agente activo o solución para la capa superficial.

15 **[0089]** Tras la aplicación de cada solución única pueden seguir, opcionalmente, etapas de secado.

**[0090]** Otro método de revestimiento utilizando un dispositivo de revestimiento comprende las siguientes etapas:

20 A') Proporcionar un balón de catéter sin revestir;  
 B') Colocar el balón en posición horizontal o inclinada hasta un grado adecuado;  
 C') Proporcionar una solución para una capa base  
 D') Proporcionar una solución de un agente activo;  
 E') Proporcionar una solución para una capa superficial  
 25 F') Fijar el dispositivo de revestimiento en la posición para transferir la solución de la solución de agente activo y la solución de la capa superficial a la superficie del balón del catéter  
 G') Aplicar la respectiva solución  
 H') Secar el balón de catéter recubierto.

30 **[0091]** Según la invención, el método de revestimiento puede comprender opcionalmente otros pasos:

C'1) Proporcionar una solución del, al menos, un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado y goma laca o polietileno glicol opcionalmente,  
 y

35 F'1) Aplicar la solución del, al menos, un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado al balón del catéter.

40 **[0092]** El paso C'1) se lleva a cabo después del paso C') y el paso F'1) después del paso F) de manera que el, al menos, un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado se integre en el revestimiento del balón del catéter sobre la capa base. Alternativamente, el, al menos, un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado se pueden mezclar con la solución de agente activo. La capa superficial está siempre libre de agentes activos y del, al menos, un tensioactivo o del, al menos, un emulsionante polietoxilado polietoxilado. Esto significa que al menos dos soluciones de revestimiento diferentes tienen que estar preparadas: una con un agente activo y uno sin él para el revestimiento o la capa superficial.

45 **[0093]** Para el revestimiento por inmersión, el balón del catéter se sumerge en un recipiente que contiene la solución para la capa base, la solución de agente activo o solución para la capa superficial.

50 **[0094]** Tras la aplicación de cada solución única pueden seguir, opcionalmente, etapas de secado.

**[0095]** Es preferible que el paso F' se lleve a cabo de manera que la solución del agente activo penetre en la capa base.

55 **[0096]** Los pasos de secado G) y H') se pueden realizar a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas de hasta 50 °C y a presión atmosférica o bajo presión reducida a alto vacío. Como se mencionó anteriormente, los pasos de secado G) y H') también se pueden realizar después de la aplicación de cada capa, lo que significa que también es posible una etapa de secado después de haber aplicado la solución del agente activo. De esta manera los primeros pasos de secado se llevan a cabo preferiblemente a temperatura ambiente y presión atmosférica, mientras que, preferiblemente, tras la última etapa de revestimiento del método, la etapa de secado es más intensiva, es decir, más larga o con vacío o con temperatura elevada.

60 **[0097]** Según la invención, los métodos de revestimiento pueden comprender, opcionalmente, la etapa H o I'), respectivamente:

H) o I') Esterilización de los balones de catéter recubiertos.



[0098] La esterilización se realiza preferiblemente con óxido de etileno.

[0099] Los balones de catéter revestidos según la invención son preferiblemente adecuados para el tratamiento y la profilaxis de la restenosis en stent, es decir, una constricción de los vasos recurrente dentro de un stent ya implantado. En tal restenosis en stent, la colocación de otro stent dentro del stent ya existente es especialmente problemática, ya que el segundo stent sólo puede ampliar escasamente el vaso. En la presente memoria la aplicación de un agente activo por medio de la dilatación con balón ofrece un método de tratamiento ideal, ya que este tratamiento puede repetirse varias veces, si es necesario, y desde un punto de vista terapéutico puede obtener los mismos resultados o significativamente mejores que otra implantación de stent. Además, los balones de catéter recubiertos según la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de los vasos pequeños, preferiblemente los vasos con un diámetro de vasos de menos de 2,5 mm, más preferiblemente de menos de 2,4 mm, más preferiblemente de menos de 2,3 mm, más preferiblemente menos de 2,25 mm, e incluso más preferiblemente de menos de 2,2 mm.

[0100] Los balones de catéter recubiertos según la invención son preferiblemente un componente de un catéter de balón. Por lo tanto, una forma de realización preferida es un catéter de balón que comprende un balón de catéter con un revestimiento que comprende, al menos, un agente activo y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol. Así, la presente invención se refiere también a un balón de catéter con un balón de catéter recubierto según la presente invención. Los catéteres de balón según la invención son adecuados para prevenir o reducir la restenosis.

[0101] A partir de la restenosis en stent, los balones de catéter recubiertos según la invención también se pueden usar preferiblemente para la prevención, el tratamiento o la reducción de la estenosis, la aterosclerosis y todas las demás formas de vasos ocluidos.

[0102] Los balones de catéter recubiertos según la invención se usan preferiblemente en la zona cardiovascular, pero los balones de catéter recubiertos según la invención también son adecuados para el tratamiento de los vasos sanguíneos periféricos, las constricciones de los vasos de vías biliares, el esófago, el tracto urinario, el páncreas, extensiones renales, extensiones pulmonares, tráquea, intestino delgado e intestino grueso.

[0103] Las siguientes figuras y ejemplos ilustran realizaciones posibles de la invención sin limitar el alcance de la invención a dichos ejemplos precisos.

[0104] Los inventores pudieron demostrar en un estudio de prueba de principio que entre los dispositivos probados, el balón según la invención que comprende paclitaxel, goma laca, Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) y una capa superficial de PVA - PEG (Grupo 3) permite la acumulación de concentraciones de agentes activos terapéuticos en la pared arterial durante al menos 5 días, con la acumulación máxima del tejido 48 horas después del despliegue. Ya una hora después de la vasodilatación mediante el balón según la invención que comprende paclitaxel, goma laca, Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) y una capa superficial de PVA - PEG la cantidad promedio de paclitaxel en el tejido arterial fue de alrededor de 300 ng de agente activo / mg tejido. El grupo 2 muestra resultados similares al probar un revestimiento de balón de paclitaxel junto con Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) y una capa superficial de PVA - PEG. La cantidad media de paclitaxel en el tejido arterial para el Grupo 4, que comprende un revestimiento de balón de paclitaxel junto con Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) y una capa superficial de PEG después de 1 hora fueron considerablemente menores y peor aún fueron los resultados del Grupo 5 usando un revestimiento de balón de catéter de paclitaxel junto con Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) y una capa superficial de PVA. Los Grupos de estudio 1 y 6 mostraron peores resultados (entre 5 y 10 ng de agente activo / mg de tejido) utilizando un catéter balón sin capa superficial. En resumen, el estudio de prueba de principio muestra que después de la vasodilatación usando un catéter de balón de paclitaxel eluyendo una capa superficial aumenta la cantidad de paclitaxel transferido a e incorporado por el tejido arterial. Además, se pudo demostrar que una capa superior que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol es más eficiente que una capa superficial de polivinilalcohol o polietilenglicol. Por lo tanto la presente invención se refiere a un balón de catéter revestido con al menos un agente activo y una capa superficial de dicho agente activo que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol que parece ser la capa de acabado de material óptimo para un balón de catéter recubierto de paclitaxel.

### Descripción de las figuras

[0105]

Figura 1: Diseño del estudio y procedimiento experimental del ejemplo 6.

Figura 2: Concentraciones medias de paclitaxel en el tejido de los DEBs de las 3 pruebas (ejemplo 6) una hora después del despliegue. Las concentraciones de agente activo medias se evaluaron a partir de 4 vasos.

Figura 3: Tiempo promedio de las concentraciones de agentes activos en tejidos dependientes del Grupo 3 (ejemplo

6). Los datos derivan de 4 (1, 24 y 48 horas) y 3 (120 horas) vasos tratados.

### Ejemplo 1

5  
10  
[0106] Se presenta un balón de catéter plegado que se recubre con una solución de aceite de ricino polietoxilado y paclitaxel en cloroformo a través del método de embobinado de manera que la concentración final del agente activo es  $4,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  y la del emulsionante  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  de superficie del balón. El balón de catéter se deja secar a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se aplica una solución de capa superficial de un copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol que consiste en 75 % de unidades de polivinilalcohol y 25 % de unidades de polietilenglicol sobre la capa de paclitaxel. El revestimiento superior se seca a una temperatura de  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  a bajo vacío.

### Ejemplo 2

15  
20  
25  
[0107] Un balón de catéter plegado recubierto mediante pipeteado. En primer lugar se aplica una capa base de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol disuelto en etanol, seguido por un revestimiento inmediato con una solución de paclitaxel en etanol y alcoholes grasos polietoxilados y aceite de ricino polietoxilado, de modo que la concentración de paclitaxel es de  $4,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  y la de los alcoholes grasos polietoxilados y el aceite de ricino polietoxilado es de  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  de superficie de balón. El balón del catéter se deja secar a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se aplica una solución de la capa superficial de un copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol que consiste en 75 % de unidades de polivinilalcohol y 25 % de unidades de polietilenglicol sobre la capa de paclitaxel. El revestimiento superior se seca a una temperatura de  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  a bajo vacío.

### Ejemplo 3

30  
35  
[0108] Se presenta un balón de catéter recubierto en sus pliegues con paclitaxel y alcoholes grasos polietoxilados y aceite de ricino polietoxilado mediante el método capilar y con una cantidad de  $2 \mu\text{g}$  de paclitaxel por  $\text{mm}^2$  y de  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  de alcoholes grasos polietoxilados y aceite de ricino polietoxilado y una capa superficial de copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol que consiste en 75 % de unidades de polivinilalcohol y 25 % de unidades de polietilenglicol sobre la capa de paclitaxel. Dicho balón del catéter se dobla y se comprime un stent de titanio revestido con un sistema de portador de polivinilalcohol polimérico que contiene el agente activo paclitaxel en una dosis preferentemente citostática. El stent de titanio se revistió previamente con una solución de paclitaxel. En el stent de titanio hay  $2,5 \mu\text{g}$  de paclitaxel por  $\text{mm}^2$  de superficie del stent.

### Ejemplo 4

40  
45  
[0109] Un balón de catéter se recubre preferiblemente en una primera etapa con un polivinilalcohol, y posteriormente, se recubre preferiblemente mediante el método de rociado con una mezcla viscosa de polietileno, alcoholes grasos polietoxilados y aceite de ricino polietoxilado y rapamicina. A continuación, una solución de la capa superficial de un copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol que consiste en 75 % de unidades de polivinilalcohol y 25 % de unidades de polietilenglicol sobre la capa de paclitaxel. El revestimiento superior se seca a una temperatura de  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  a bajo vacío.

**Ejemplo 5:** Estudio de prueba de principio de para la transferencia de agente activo eficaz de 6 balones liberadores de paclitaxel diferentes (conocidos como DEB) en un modelo de conejo sano

50  
[0110] Este estudio se llevó a cabo en el "Deutsches Herzzentrum Munchen"- clínica de la Universidad Técnica de Munich. Se obtuvo la aprobación apropiada del Comité regional de Bioética. El análisis basado en HPLC - MS para el contenido de agente activo en el tejido se llevó a cabo en el Laboratorio ic42, Universidad de Colorado, EE.UU.

[0111] Se evaluaron seis balones de catéter diferentes con los siguientes revestimientos y matrices de soporte:

55  
60  
65  
Dispositivo 1: balón liberador de paclitaxel "Grupo 1",  $3,0 \times 20 \text{ mm}$ ,  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  Paclitaxel,  $0,5 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  goma laca,  $2,5 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) juntos en una capa  
Dispositivo 2: balón liberador de paclitaxel "Grupo 2",  $3,0 \times 20 \text{ mm}$ ,  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  Paclitaxel,  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) juntos en una capa y  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  PVA - PEG como capa superficial  
Dispositivo 3: balón liberador de paclitaxel "Grupo 3 (denominado DEB - RESTORE)",  $3,0 \times 20 \text{ mm}$ ,  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  Paclitaxel,  $0,5 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  goma laca,  $2,5 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) y  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  PVA - PEG como capa superficial  
Dispositivo 4: balón liberador de paclitaxel "Grupo 4",  $3,0 \times 20 \text{ mm}$ ,  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  Paclitaxel,  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado) y  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  PEG (peso molecular medio de PEG en el intervalo de 11.000 a 12.000 Daltons) como capa superficial  
Dispositivo 5: balón liberador de paclitaxel "Grupo 5",  $3,0 \times 20 \text{ mm}$ ,  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$  paclitaxel, y  $3,0 \mu\text{g} / \text{mm}^2$

PVA como capa superficial (peso molecular medio de PVA dentro del intervalo de 30.000 Daltons a 35.000 Daltons)

Dispositivo 6: balón liberador de paclitaxel "Grupo 6", 3,0 x 20 mm, 3,0 µg / mm<sup>2</sup> paclitaxel junto con 3 µg / mm<sup>2</sup> Cremophor® ELP (aceite de ricino polietoxilado)

5 [0112] Los puntos de tiempo de análisis de tejido arterial se programaron en 1 hora, 24 horas, 48 horas y 120 horas.

10 Diseño del estudio:

15 [0113] Se utilizaron un total de 47 DEBs en 24 conejos blancos de Nueva Zelanda sanos (ver cuadro 3). Para este propósito los animales fueron anestesiados con propofol y la analgesia intraoperatoria se aseguró mediante un bolo repetitivo de fentanilo. Los animales fueron intubados y ventilados mecánicamente y en todo momento controlados para detectar signos vitales (pulso, oximetría y capnografía). La anticoagulación se consigue mediante la administración de 500 UI de heparina y 40 mg de aspirina i.v. El acceso arterial se llevó a cabo mediante el corte hacia abajo de la arteria carótida común. Se pasó un catéter de Swan Ganz sobre el arco aórtico bajo guía fluoroscópica justo antes de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes de la aorta abdominal y se realizó un angiograma inicial. A continuación, se coloca el alambre guía en la arteria ilíaca externa. Se realizó una lesión con el balón guiado por alambre (POBA) con una inflación de un balón [tamaño del balón de 3,0 x 10 mm (Elect®, BIOTRONIK SE & Co. KG) a presión nominal (7atm) se mantuvo durante 30 segundos] dentro de la porción media de la arteria ilíaca externa para inducir la lesión arterial y facilitar la absorción de agente activo en la pared vascular de las arterias sanas. Después, se desplegó el DEB (3,0 x 20 mm) cubriendo toda la longitud de la lesión inducida. Los DEBs se inflaron a la presión nominal (6 atm) durante 60 segundos. Por punto de tiempo y de grupo, fueron desplegados 4 DEBs bilateralmente en las arterias ilíacas de 2 conejos con la técnica explicada anteriormente. 20  
25 Cinco minutos después del procedimiento, se llevó a cabo un angiograma final. Para determinar la capacidad de DEBs con suministro de agente activo eficaz para el tejido arterial, se evaluaron todos los grupos con DEB 1 hora después de la implementación. El grupo con DEB que muestra el contenido de agente activo tejido más prometedor (Grupo 3, DEB - RESTORE) y se analizó de nuevo a las 24 horas, 48 horas y 120 horas después de la expansión del DEB. Los animales con un estudio de fase en vida (punto de tiempo de 48 y 120 horas) recibieron anticoagulación oral una vez al día el día después de la cirugía con 40 mg de aspirina hasta la finalización del estudio.

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1: Esquema de implantación

	Número de animal	ID del animal	Punto de tiempo	Vaso	
				Arteria ilíaca izquierda	Arteria ilíaca derecha
5					
10	1	1_12	1 hora	Grupo 1 #2	Grupo 1 #1
	2	2_12	1 hora	Grupo 1 #3	Grupo 1 #4
	3	3_12	1 hora	Grupo 3 #1	Grupo 3 #2
15	4	4_12	1 hora	Grupo 3 #4	Grupo 3 #3
	5	5_12	1 hora	Grupo 6 #2	Grupo 6 #1
20	6	6_12	1 hora	Grupo 6 #3	Grupo 6 #4
	13	13_12	1 hora	Grupo 2 #2	Grupo 2 #1
	14	14_12	1 hora	Grupo 2 #4	Grupo 2 #3
25	15	15_12	1 hora	Grupo 4 #1	Grupo 4 #2
	16	16_12	1 hora	Grupo 4 #3	Grupo 4 #4
30	17	17_12	1 hora	Grupo 5 #2	Grupo 5 #1
	18	18_12	1 hora	Grupo 5 #3	Grupo 5 #4
35	7	7_12 A	24 horas	Grupo 3 #6	Grupo 3 #5
	8	8_12 A	24 horas	Grupo 3 #8	Grupo 3 #7
	9	9_12	48 horas	Grupo 3 #10	Grupo 3 #9
40	10	10_12	48 horas	Grupo 3 #15	Grupo 3 #14
	11	11_12	120 horas	Grupo 3 #11	Grupo 3 #12
45	12	12_12	120 horas	Grupo 3 #13	Ninguno

50 **[0114]** Se asignaron 24 animales al estudio. Se analizaron los primeros 18 animales para el contenido del tejido arterial de agente activo 1 hora después del despliegue de todos los DEBs de prueba. Los 6 animales restantes fueron asignados al Grupo 3 y se analizaron después de 24, 48 y 120 horas. Antes del desliece del DEB, las arterias ilíacas externas resultaron heridas al inflar un catéter de balón de angioplastia (Elect®, BIOTRONIK SE & Co. KG, 3.0 x 10 mm, presión de inflado 7 atm) en las partes medias de las arterias durante 30 segundos.

55 **[0115]** Para el estudio de fase en vida se anestesiaron los animales en los puntos de tiempo respectivos y poco después realizó la eutanasia con una sobredosis de pentobarbital i.v. Los animales del grupo de 1 hora permanecieron bajo anestesia hasta la finalización del estudio y la cosecha de tejidos. Después de la eutanasia se abrió el abdomen y se expusieron la aorta abdominal y la vena cava caudal y se accedió con vainas arteriales. Consecutivamente los vasos se lavaron con 500 ml de solución de Ringer con heparina a través de la vaina arterial hasta la depuración de la sangre. Las arterias ilíacas externas fueron cuidadosamente disecadas, explantadas y congeladas instantáneamente en nitrógeno líquido. Fueron sacrificados dieciocho animales 1 hora después del despliegue del DEB incluyendo todos los grupos de tratamiento designados (n = 4 arterias por grupo), mientras que los seis animales restantes del grupo 3 fueron sacrificados a las 24 horas, 48 horas y 5 días después de la expansión del balón (n = 4 arterias para el punto de tiempo de 24 y 48 horas, n = 3 arterias para el punto de tiempo de 120 horas). Las arterias ilíacas tratadas se almacenaron a - 70 °C hasta que se enviaron en hielo seco al

laboratorio analítico. Los vasos tratados explantados se pesaron, se homogeneizaron y el homogeneizado sin diluir se midió para el contenido de paclitaxel. En todos los puntos, las muestras de lotes (1er lote = muestras de 1 hora de los DEBs prueba; 2º lote = 24, 48 y 120 horas muestras del Grupo 3, DEB - RESTORE) fueron claramente identificados y se procesaron en el mismo día utilizando el mismo método de extracción. Las muestras que presentaban mayor contenido de detección paclitaxel se diluyeron 1 : 100 y 1 : 500 y se midieron repetidamente.

Resultados:

**[0116]** Todos los animales sobrevivieron al procedimiento sin signos de toxicidad. No hubo efectos adversos observados después de la implementación de los DEBs y la angiografía post expansión del DEB mostró vasos patentes y ningún signo de disección de la pared del vaso. Macroscópicamente, en el momento de la explantación del vaso, tampoco hubo ningún signo de trauma o disección del vaso. Es de destacar que los vasos de los animales 8\_12 A (Grupo 3 de 24 horas) y de los animales 9\_12 y 10\_12 (ambos animales del grupo 3 de 48 horas) mostraron largas deposiciones blancas de 1 – 2 mm situadas en el lugar ventral las arterias. Este fenómeno no se observó en los grupos de 1 hora y de 120 horas. Los animales con una fase en vida del estudio ( Grupo 3 de 4, 48 y 120 horas) no mostraron cambios en la perfusión sanguínea de las patas tratadas como se evaluó clínicamente por palpación diaria del pulso de la arteria femoral y la comprobación de los dedos de los patas para detectar signos de hipoxia.

**[0117]** El análisis basado en la HPLC de las concentraciones de agente activo de tejido reveló que el grupo con DEB 1 exhibió una concentración de agente activo de  $5,19 \pm 3,95$  ng de agente activo / mg de tejido (n = 4 arterias) en la pared arterial 1 hora después de la implementación del DEB. Las concentraciones tisulares variaron de 1 a 10 ng / mg.

La concentración de agente activo tejido medio analizado para el Grupo 6 de la pared arterial 1 hora después de la implementación del DEB fue de  $10,72 \pm 11,24$  ng de agente / mg de tejido activo (n = 4 arterias). Las concentraciones tisulares oscilaron entre 4 y 27 ng / mg.

**[0118]** Una hora después de la expansión del balón, el Grupo 3 mostró una alta cantidad de agente activo dentro del tejido arterial tal como se representa por una concentración de paclitaxel media de  $303,29 \pm 326,98$  ng de agente / mg de tejido activo (n = 4 arterias). Notablemente, hubo una alta variabilidad en el agente activo en la captación dl agente activo por pared arterial que varía de 2 a > 700 ng / mg de tejido. El análisis de la concentración del agente activo arterial en momentos posteriores revelaron que todavía se encontraron altas concentraciones de agente activo hasta 120 horas (se parecen al último punto de tiempo analizado).

**[0119]** 24 horas después del despliegue del Grupo 3, la concentración media de tejido de paclitaxel fue de  $302,65 \pm 391,71$  ng de agente activo / mg de tejido (n = 4 arterias). A las 48 horas, se denota un aumento en la concentración de agente activo / tejido hasta un valor medio de  $961,94 \pm 226,54$  ng agente activo / mg de tejido en los 4 vasos analizados. En el último punto de tiempo analizado de 120 horas, se produjo un ligero descenso en la concentración de agente activo promedio ( $674,26 \pm 1158,78$  ng agente activo / mg de tejido). Sin embargo, hubo una fuerte variabilidad de las concentraciones de agente activo / tejido entre los vasos tratados que va desde 4 hasta > 2000 ng / mg (n = 3 arterias).

*Tabla 2: Concentraciones medias del agente activo en el tejido (ng agente activo / mg tejido)*

Punto de tiempo	Agrupación		
	Grupo 1	Grupo 6	Grupo 3
1 hora (n = 4)	$5, 19 \pm 3,95$	$10,72 \pm 11,24$	$303,29 \pm 326,98$
24 horas (n = 4)	Sin realizar	Sin realizar	$302,65 \pm 391,71$
48 horas (n = 4)	Sin realizar	Sin realizar	$961,94 \pm 226,54$
120 horas (n = 4)	Sin realizar	Sin realizar	$674,26 \pm 1158,978$

**[0120]** Las divergencias observadas en la captación del agente activo estaban dentro del rango esperado cuando se utilizan modelos animales sanos, dado que la captación del agente activo en vasos sanos depende principalmente del grado de lesión de los tejidos antes del despliegue del DEB. En un caso (Grupo 3, balón número 5, punto de tiempo de 24 horas) la captación del agente activo bajo denotado puede explicarse por la pérdida del revestimiento de paclitaxel durante la extracción de la funda protectora.

**[0121]** Entre los dispositivos de prueba del Grupo 3 se lograron concentraciones de paclitaxel significativas que se habían demostrado previamente qu eran eficaces en la reducción del crecimiento neointimal entre los dispositivos de balón liberadores de fármacos contemporáneos (Unverdorben et al, Circ 2009; joner et al, Thromb Haemost 2011).

**[0122]** Como consecuencia de ello se analizó adicionalmente el Grupo 3 por su perfil farmacocinético de hasta 120 horas (5 días) después de la implementación. La aplicación de este dispositivo parece ser segura ya que no había pruebas de disecciones de la pared vascular o aneurismas en el seguimiento de hasta 5 días y los animales tampoco mostraron signos de mala perfusión de las piernas tratadas, sugiriendo ausencia de embolización. Según

5 los hallazgos del presente estudio, hubo una rápida captación del agente activo de paclitaxel en el tejido arterial en las primeras 24 horas. Se destacó que las concentraciones tisulares aumentaron aún más en las 24 y 48 horas después del despliegue del DEB - RESTORE que proporciona muestras de que el agente activo retarda los efectos de adopción de la capacidad del Grupo 3 cuando se despliega en las arterias sanas. Esto se reconoce como un efecto favorable de los balones liberadores de fármacos contemporáneos, ya que la biodisponibilidad prolongada en la pared del vaso es un sello de potencial antiproliferativo mejorado.

Conclusión:

10 **[0123]** Este estudio prueba de principio mostró que entre los dispositivos probados, el balón según la invención que comprende una capa superficial (Grupo 3) permite la acumulación de concentraciones de agentes activos terapéuticos en la pared arterial durante al menos 5 días, con el pico de acumulación del tejido 48 horas después de la implementación.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

- 5
1. Un balón de catéter con un revestimiento que comprende, al menos, un agente activo y una capa superficial que consiste en un copolímero con injerto de polivinilalcohol – polietilenglicol.
2. Balón de catéter según la reivindicación 1, en el que el copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol se compone de un 75 % de unidades de polivinilalcohol y un 25 % de unidades de polietilenglicol.
- 10
3. Balón de catéter según las reivindicaciones 1 o 2 en el que el revestimiento comprende además, al menos, un tensioactivo polietoxilado, al menos un emulsionante polietoxilado o polietilenglicol.
- 15
4. Balón de catéter según la reivindicación 3, en el que el al menos un tensioactivo polietoxilado o el al menos un emulsionante polietoxilado se selecciona del grupo formado por:
- alcoholes polietoxilados, aceites polietoxilados, aceite de ricino polietoxilado, glicerol polietoxilado, ésteres de ácidos grasos polietoxilados, fenoles, aminas polietoxilados, y alcoholes grasos polietoxilados.
- 20
5. Balón de catéter según las reivindicaciones 3 o 4 en el que el al menos un tensioactivo polietoxilado o el al menos un emulsionante polietoxilado es un aceite de ricino polietoxilado.
- 25
6. Balón de catéter según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el al menos un tensioactivo polietoxilado o el al menos un emulsionante polietoxilado se prepara haciendo reaccionar aceite de ricino con óxido de etileno en una relación molar de 1 : 35.
- 30
7. Balón de catéter según las reivindicaciones 5 o 6, en el que el al menos un tensioactivo polietoxilado o el al menos un emulsionante polietoxilado se purifica adicionalmente para eliminar los iones de potasio y ácidos grasos libres.
- 35
8. Balón de catéter según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el al menos un agente activo es un agente antiproliferativo, inmunosupresor, antiangiogénico, antiinflamatorio, antirestenosis y / o antitrombótico.
- 40
9. Balón de catéter según la reivindicación 8, en el que el al menos un agente activo es un agente antiproliferativo, inmunosupresor, antiangiogénico, antiinflamatorio, antirestenosis y / o antitrombótico se selecciona del grupo formado por:
- 45
- abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarubicina, ademetonina, adriamicina, aescina, afromoson, akagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anakinra, anastrozola, anemonina, anopterina, antimicóticos, antitrombóticos, apocamarina, argatroban, aristolactam - All, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, combrestatina, ácidos Boswellic y sus derivados, bruceanos A, B y C , briofilina A, busulfán, anti trombina, bivalirudina, cadherinas, camptotecina, capecitabina, ácido o - carbamoilfenoxiacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidor CETP, clorambucil, fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatino, la cladribina, claritromicina , colchicina, concanamicina, coumadina, péptido natriurético tipo C (CNP), cudraiso flavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dapsona, daunorrubicina, diclofenaco, 1, 1 1 – dimetoxicantín – 6 - ona , docetaxel, doxorubicina, daunamicina, epirubicina, eritromicina, estramustina, etopósido, filgrastim, fluroblastin, fluvastatina, fludarabina, fludarabina – 5' - dihidrógenofosfato, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, galaquinosida, ginkgol, ácido ginkgólico, glicósida 1a, 4 - hidroxioxiciclofosfamida, idarubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatino, irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargasa, exemestano, letrozol, formestano, micofenolato mofetil, β - lapachona, podofilotoxina, ácido podofílico 2 - etilhidrazida, molgramostim (rHuGM – CSF), peginterferón α - 2b, lenograstim (r – HuG - CSF), macrogol, selectina (antagonista de citoquina), inhibidores de citoquinina, inhibidor COX - 2, angiopeptina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas bFGF, probucol, prostaglandinas, 1 – hidroxí - 1 1 – metoxicantín – 6 - ona, escopoletina, donadores NO, tetranitrato de pentaeritritol y sidnoniminas, S - nitrosoderivados, tamoxifen, estaurosporina, β - estradiol, α - estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurin y otros terpenoides utilizados en la terapia de cáncer, verapamil, inhibidores de tirosina - quinasa (tirfostinas), paclitaxel y sus derivados, 6 - α – hidroxí - paclitaxel, taxotero, mofebutazona, lonazolaco, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxiclozoquina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol, β - sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D - 24851
- 60
- 65

(Calbiochem), colcemida, citocalasina A - E, indanocina, nocadazol, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de la guanilato ciclasa, inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores de virus, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor 1 de activador de plasminógeno, inhibidor 2 de activador de plasminógeno, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, llamados IGF - 1, agentes activos del grupo de los antibióticos, cefadroxilo, cefazolin, cefaclor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina, penicilina, dicloxacillin, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina, hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores, dipiramidol, trapidil, nitroprusides, antagonistas PDGF, triazolopirimidina, seramina, inhibidores ECA, captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapirost, interferón  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, inhibidores de apoptosis, reguladores de apoptosis, polifenoles halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, del té, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol, esteroides obtenidos natural y sintéticamente como briofilina A, inotodiol, maquirosid A, ghalakinosida, mansonina, streblosid, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroides (AINES), fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, agentes antivirales, aciclovir, ganciclovir zidovudina, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoarios, cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales, hipocaesulina, barringtogenol - C21 - angelato, 14 - dehidroagrostistaquina, agrosquerina, agrostistaquina, 17 - hidroxiaagrostistaquina, ovatotodiolides, 4, 7 - oxicloanisomélico, baccharinoides B1, B2, B3 y B7, tubeimosida, bruceanoles C, yadanziosidas N y P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptánico A, iso - iridogermanal, maitenfoliolo, efusantina A, excisanina A y B, longicaurina B, sculponeatina C, kamebaunina, leucamenina A y B, 13, 18 - dehidro - 6 -  $\alpha$  - seneciolicaparrina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina, hidroxianopterina, protoanemonina, cloruro de queliburina, sinococulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12 - hidroxipregnadien - 3, 20 - diona, helenalina, indicina, indicina - N - óxido, lasiocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, marcantina A, maitansina, licoridicina, margetin, pancratistatina, liriodenina, oxoushinsunin, periplocosida A, deoxipsorospermiun, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, spatheliacromos, stiwofilina, dihidrousambaraensina, hidroxiusambarina, estriocnopenamina, estriocnofilina, usambarina, usambarensina, liriodenina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, sirolimo (rapamicina), derivados de rapamicina, biolimo A9, pimecrolimo, everolimo, miolimo, novolimo, ridaforolimo, temsirolimo, zotarolimo, tacrolimo, fasudil, eptilonas, somatostatina, roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, tenipósido, vinorelbina, trofosfamida, treosulfano, temozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina.

10. Balón de catéter según la reivindicación 9, en el que el al menos un agente activo se selecciona del grupo formado:
- paditaxel, taxanos, docetaxel, sirolimo, biolimo A9, pimecrolimo, everolimo, miolimo, novolimo, ridaforolimo, forolimo, temsirolimo, zotarolimo, tacrolimo, fasudil y eptilonas.
11. Balón de catéter según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el revestimiento comprende, además, goma laca.
12. Balón de catéter según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que el revestimiento comprende además una capa base sobre dicho balón del catéter que consiste en copolímero con injerto de polivinilalcohol - polietilenglicol y / o goma laca.
13. El balón de catéter que comprende un balón de catéter según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. El balón de catéter según la reivindicación 13 adecuada para prevenir o reducir la restenosis.



Figura 1

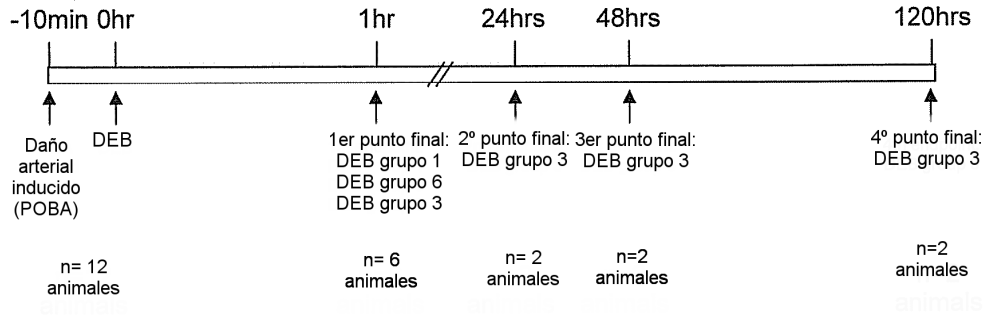


Figura 2

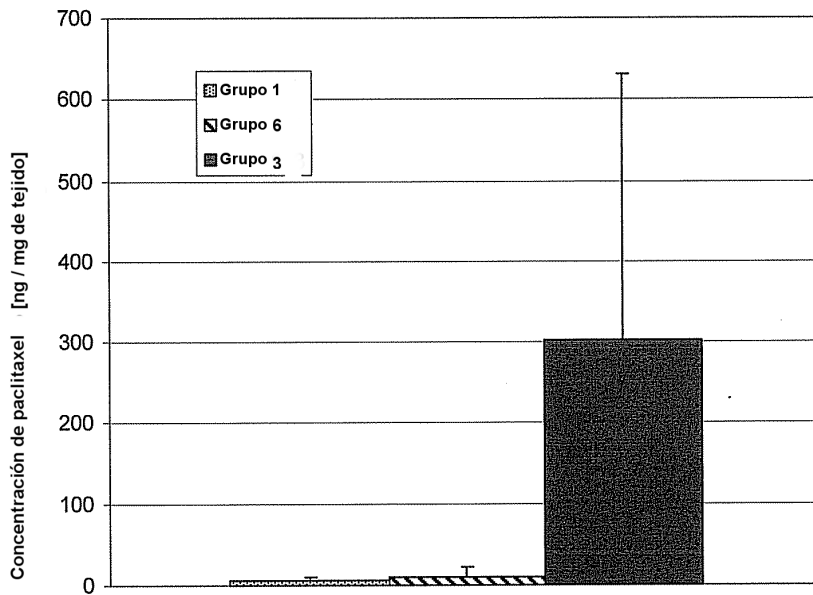


FIGURA 3

