

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 591**

51 Int. Cl.:

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2011 E 11738588 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2531229**

54 Título: **Producto médico con un recubrimiento libre de partículas que libera una sustancia activa**

30 Prioridad:

27.05.2010 DE 102010022588

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

13.04.2015

73 Titular/es:

**HEMOTEQ AG (100.0%)
Adenauerstrasse 15
52146 Würselen, DE**

72 Inventor/es:

**HOFFMANN, ERIKA;
HOFFMANN, MICHAEL y
HORRES, ROLAND**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 533 591 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).

Producto médico con un recubrimiento libre de partículas que libera una sustancia activa**Descripción**

5 La presente invención se refiere a productos médicos que se ponen en contacto con el organismo, tales como implantes a corto plazo e implantes a largo plazo, recubiertos con al menos una capa, que contiene una sustancia activa distribuida de forma molecularmente dispersa o disuelta en al menos un vehículo y opcionalmente uno o más adyuvantes, en los que la al menos una capa forma una disolución estable fácil de untar, métodos para la preparación de este recubrimiento de disoluciones estables fáciles de untar y uso de los productos médicos recubiertos con una disolución estable fácil de untar.

10 Anteriormente, las mejoras referentes a catéteres de balón se refirieron y se refieren principalmente a su capacidad para colocar una prótesis endovascular con precisión y con seguridad. Se usó la PTCA como método independiente - y todavía se usa - principalmente para eliminar estenosis existentes por dilatación temporal y así ensanchar el vaso, pero se sustituyó en gran medida en el campo coronario por la implantación de prótesis endovasculares como soporte de vasos permanente. El uso de PTCA para la profilaxis de reestenosis está todavía en sus comienzos.

15 Sin embargo, el uso de PTCA muestra claras ventajas en comparación con la prótesis endovascular, en particular debido a que no hay en ningún momento después del tratamiento un cuerpo extraño en el organismo que represente una carga adicional o que sea el punto de partida de efectos secundarios, tales como reestenosis. Por tanto, existen conexiones con el trabajo hecho a finales de los años 80 referentes a un catéter de balón que libera sustancia activa.

20 Por ejemplo, se describieron diferentes realizaciones de catéteres de balón que tienen orificios en la vaina que está en contacto directo con el área de alrededor, y a través de los cuales se comprime una sustancia activa solubilizada o líquida durante la dilatación a presión a la pared del vaso (por ejemplo, en los documentos US5087244, US4994033, US4186745). El documento EP 0 383 429 A desvela, por ejemplo, un catéter de balón con orificios minúsculos, a través de los cuales se administra una disolución de heparina a la pared del vaso durante la dilatación.

25 De aquellos nuevos balones eluyentes de fármaco (DEB) disponibles en el mercado hoy en día, algunos tienen la desventaja de que, aunque los balones están recubiertos con la sustancia activa paclitaxel, no lo liberan durante la dilatación y, por tanto, no son más eficaces que los catéteres de balón no recubiertos. Otros muestran la desventaja criticada por la FDA y las agencias reguladoras europeas que durante la dilatación la sustancia activa paclitaxel es liberada en forma de partículas difícilmente solubles, que producen el riesgo de oclusiones de los vasos distales del sitio de dilatación y representan de esta forma un peligro considerable para el paciente.

30 Estos ejemplos ya muestran las dificultades que surgen para la aplicabilidad de sustancias activas eficaces, especialmente para PTCA. Como la eficacia de estas sustancias activas no solo se determina por sus propiedades químicas y fisiológicas, sino también por sus propiedades físicas, también tienen que considerarse igualmente factores físicos tales como el estado de la materia, solubilidad, viscosidad, densidad, punto de ebullición o de fusión. Son responsables de una forma decisiva del procesamiento y practicabilidad de la sustancia y, por tanto, co-determinan las posibles aplicaciones a un grado significativo. Como consecuencia, el uso satisfactorio de una sustancia activa está conectado a su procesabilidad y disponibilidad obtenible en el sitio diana.

35 Como un ejemplo debe mencionarse el agente quimioterapéutico fuertemente lipófilo e insoluble en agua paclitaxel, que se usa en forma de una emulsión como disolución para inyección o disolución para infusión. El disolvente usado es etanol (con aproximadamente el 50 por ciento en volumen) y una mezcla de ricinoleato de macrogol (Cremophor EL) como emulsionante, que mejora la solubilidad en el sistema acuoso de la sangre. Es un hecho probado que la adición de Cremophor EL es co-responsable de diversos problemas de aceptación parcialmente graves (*New Engl J of Medicine*, vol 332 nº 15, 1995:1004). Sin embargo, Cremophor es un aditivo necesario y, por tanto, frecuentemente usado para potenciar la solubilidad de sustancias activas insolubles en agua, tales como paclitaxel, ciclosporina, vitamina K, propofol, diazepam etc. Con el fin de extender la aplicabilidad del paclitaxel a sistemas solubles en agua, se ha probado potenciar la disponibilidad sin pérdida de eficacia en el sistema de vasos del organismo preparando derivados de paclitaxel, por ejemplo, por enlace covalente con polímeros solubles en agua (documentos US5648506A; US6262107B1, US6441025B2); pero sin éxito.

40 Especialmente, las sustancias activas antiproliferativas paclitaxel y rapamicina han demostrado ser eficaces no solo en la terapia antitumoral, sino que se ha demostrado en general como un remedio eficaz contra el excesivo crecimiento celular. Para esto, las sustancias activas se ponen en contacto directo con el área que va a tratarse, tanto sistémicamente como con la ayuda de un producto médico sin una matriz polimérica o incorporado en un sólido y preferentemente matriz polimérica. La ventaja de la aplicación no sistémica es evidente, debido a que las concentraciones de sustancia activa aplicadas por medio de un producto médico son tan bajas, que los efectos secundarios tóxicos, como se conoce de las administraciones sistémicas, no se producen y no se impone carga sobre el organismo.

45 Pero específicamente, el tratamiento directo no sistémico y sustancialmente más suave del sitio enfermo y en particular de sitios constreñidos de vasos sanguíneos con sustancias activas hidrófobas y eficaces producen cuellos

de botella en la manipulación y disponibilidad o enormes restricciones debidas a las propiedades físicas.

Por consiguiente, existe la necesidad de recubrimientos especiales que permitan ya en un periodo de tiempo relativo corto una introducción controlada de una cantidad terapéuticamente suficiente de sustancias activas en la célula.

5 Sustancias activas tales como paclitaxel y rapamicina demostraron ser especialmente adecuadas contra células hiperproliferativas. Exactamente, estas sustancias activas altamente eficaces tienen las desventajas anteriormente descritas referentes a la liberación de partículas durante la dilatación y la insolubilidad en agua. Por tanto, entre otras cosas, ha surgido la tarea de aplicar sustancias eficaces sobre un balón de catéter de tal forma que resulte un recubrimiento hidrófilo, que se desprende fácilmente del balón durante la dilatación del vaso, libera la sustancia activa en forma coloidal o solubilizada y la transfiere a la pared del vaso eficazmente y, sobre todo, sin formación de partículas.

15 Este problema se resuelve por la enseñanza técnica de las reivindicaciones independientes de la presente invención. Realizaciones adicionalmente ventajosas de la invención resultan de las reivindicaciones dependientes, la descripción y los ejemplos.

20 La presente invención se refiere a un implante a corto plazo y/o implante a largo plazo médico, en el que la superficie del dispositivo está recubierta completa o parcialmente con una disolución estable fácil de untar que contiene al menos una sustancia activa y al menos un vehículo.

25 Los productos médicos o dispositivos médicos, como se describen en el presente documento, que se ponen en contacto con el organismo, son implantes, que se quedan permanentemente en el cuerpo, tales como prótesis endovasculares y prótesis de vasos y, por tanto, se denominan en el presente documento implantes a largo plazo, pero también dispositivos móviles implantados durante un periodo de tiempo limitado, tales como catéteres, por ejemplo, catéteres de vejiga, tubos de ventilación, catéteres venosos, catéteres de balón, catéteres de dilatación, catéteres de PTCA y PTA, catéteres de embolectomía, catéteres de valvuloplastia y cánulas. En los catéteres anteriormente mencionados, el balón, el balón del catéter o la región dilatada del catéter está provisto del recubrimiento en forma de una disolución estable fácil de untar.

30 Se prefiere si los recubrimientos no son una suspensión y no son una dispersión sólida, ya que las dispersiones sólidas son demasiado frágiles y se descascarillan con elevada probabilidad durante la implantación o inserción del balón del catéter. Un recubrimiento frágil y quebradizo, que se aplica a dispositivos médicos expansibles, representa un grave peligro particular. Esto es en particular perjudicial para implantes en órganos huecos (prótesis endovasculares, catéteres de balón), ya que los fragmentos pueden producir una oclusión allí. Especialmente en el sistema de vasos sanguíneos deben prevenirse fragmentos de recubrimiento, debido a que aquí en los vasos cada vez más pequeños, incluso los fragmentos más pequeños presenta el peligro de estenosis y de lesión aguda del tejido respectivo, incluso hasta un infarto del corazón. Estos fragmentos pueden ser partículas cristalinas de la sustancia activa, además de partículas de un recubrimiento sólido, que se desprenden durante la inserción del catéter y/o durante la dilatación del balón del catéter.

45 El término dispersión sólida describe sistemas en un estado sólido que contienen al menos una sustancia activa en un vehículo inerte. El término genérico dispersión sólida cubre tanto suspensiones sólidas como disoluciones sólidas. En una suspensión sólida, la sustancia activa está contenida en forma de partículas en el vehículo. A diferencia, la sustancia activa está distribuida de forma molecularmente dispersa en disoluciones sólidas, es decir, se disuelve en la estructura de base del vehículo.

50 En disoluciones sólidas, un vehículo en el estado sólido sirve de disolvente sólido para las moléculas de sustancia activa. En disoluciones sólidas cristalinas, la sustancia activa está tanto integrada en la red cristalina como se localiza en el espacio entre las moléculas de la red cristalina del vehículo. Si, sin embargo, el vehículo con las moléculas de sustancia activa disueltas es amorfo, éstas se conocen como disoluciones sólidas similares a vidrio.

55 El término "disolución estable fácil de untar", como se usa en el presente documento, describe un sistema de al menos una sustancia activa, que está distribuida de forma molecularmente dispersa en un vehículo viscoso, que no es un sólido sino un líquido. Como con cualquier líquido, las moléculas de la sustancia activa se disuelven en el vehículo. La disolución estable fácil de untar, como se define en el presente documento, ya no puede fluir. El término "molecularmente dispersa", como se usa en el presente documento, implica que la sustancia activa está contenida en el vehículo como moléculas individuales, que están dispersas en el vehículo, es decir, el tamaño de partícula de la sustancia activa está al nivel de una única molécula de sustancia activa.

60 En particular, se sabe para la sustancia activa paclitaxel, que partículas mayores que consisten en o que comprenden la sustancia activa paclitaxel son considerablemente menos eficaces o incluso ineficaces para la profilaxis de reestenosis, cuando se compara con cristales de sustancia activa muy finos. Según el conocimiento del solicitante, esto también es cierto para la rapamicina y para otras indicaciones distintas de reestenosis.

65 La disolución estable fácil de untar o el recubrimiento sobre el dispositivo médico, la prótesis endovascular, el balón

del catéter sin una prótesis endovascular o el balón del catéter con una prótesis endovascular tiene preferentemente una viscosidad dinámica entre 10^5 mPa·s y 10^6 mPa·s, adicionalmente preferida entre $1,5 \cdot 10^5$ mPa·s y 10^{13} mPa·s, más preferida entre $2,5 \cdot 10^5$ mPa·s y 10^{12} mPa·s y en particular preferida entre 10^6 mPa·s y 10^9 mPa·s. Así, la disolución estable fácil de untar o el recubrimiento sobre el dispositivo inventivo tiene preferentemente una viscosidad > 250 Pa·s y especialmente preferida > 1000 Pa·s. Todos los valores mencionados en el presente documento se refieren a una viscosidad a 20°C .

La viscosidad es una medida de la cualidad de viscoso de un líquido o un gas. El valor recíproco de la viscosidad es la fluidez, que es una medida de la cualidad de flujo de un líquido o de una disolución. Cuanto mayor sea la viscosidad, más denso (menos puede fluir) es el líquido; cuanto menor sea la viscosidad, más diluido (más puede fluir) es el líquido.

Normalmente, el término viscosidad está asociado a viscosidad de cizallamiento; sin embargo, también es posible medir la viscosidad extensional. Es sabido para el experto en la materia que existen varios tipos de viscosímetros, dispositivos de medición para la medición de la tenacidad (viscosidad) de un líquido, en el que el uso del término es conocimiento común para el experto en la materia.

Los sólidos están en el estado sólido de la materia. Una característica especial de los sólidos es la estabilidad del orden de sus componentes (amorfos o cristalinos). Un líquido es materia en el estado líquido de la materia. Un líquido es una sustancia en la que casi no se opone un cambio en la forma, mientras que se opone enormemente un cambio de volumen. Por tanto, los líquidos retienen el volumen, son de forma variable y son responsables de un movimiento browniano constante.

El término “disolución estable fácil de untar”, como se usa en el presente documento, debe comprender fundidos subenfriados. Un fundido subenfriado es un estado en el que la sustancia permanece en un estado de la materia, que normalmente no debe existir bajo el punto de transición. Un fundido o líquido subenfriado tiene una menor temperatura a una presión dada, que sería adecuada para su estado de la materia.

A partir del estado líquido de una sustancia por encima de su temperatura de fusión T_m (fundido), la cristalización de la sustancia normalmente se produce disminuyendo por debajo de T_m . Por otra parte, si no se produce cristalización durante el enfriamiento del fundido después de disminuir por debajo de T_m , el resultado es un llamado fundido subenfriado. En tal caso, tanto el proceso de enfriamiento es debido a una alta tasa de enfriamiento demasiado rápida para el proceso de cristalización como las moléculas de la sustancia investigada tienen propiedades desfavorables para una rápida cristalización. Tras la disminución por debajo de T_m sin una cristalización no se produce un repentino cambio en la entalpía o del volumen libre, que es común para transiciones de fase de primer orden.

La movilidad molecular del fundido subenfriado se reduce hasta cierto punto a la transición vítrea de manera que con la reducción adicional de la temperatura el estado de equilibrio del fundido subenfriado no pueda alcanzarse tan rápido como la energía térmica se retira del sistema. Las moléculas del líquido subenfriado se congelan cinéticamente a la transición vítrea y, así, tienen un patrón de distribución aleatoria similar a como en el estado líquido. Sin embargo, a diferencia del fundido subenfriado, la movilidad molecular es mucho más baja en el estado similar a vidrio.

El estado del fundido subenfriado (estado elástico de goma) y el estado similar a vidrio de una sustancia están separados por la temperatura de transición vítrea T_g . La sustancia está presente como fundido subenfriado por encima de esta temperatura y por debajo en el estado de sólido similar a vidrio, que se caracteriza por una viscosidad superior a 10^{12} Pa·s.

A la temperatura de transición vítrea T_g el valor de la capacidad térmica c_p cambia repentinamente. En el estado similar a vidrio, es decir, por debajo de T_g , el valor de la capacidad térmica se reduce significativamente y la pérdida de energía térmica se produce considerablemente más lenta a temperaturas adicionalmente decrecientes. La transición de un fundido subenfriado a una disolución sólida similar a vidrio se caracteriza así por un repentino cambio de la capacidad térmica. Una transición en el estado similar a vidrio no está asociada a un cambio en la entalpía. El experto en la materia sabe cómo determinar la temperatura de transición vítrea T_g , de manera que por la determinación de la temperatura de transición vítrea T_g , las realizaciones inventivas con un recubrimiento en forma de un fundido subenfriado (estado por encima de T_g) pueden distinguirse de tales con un recubrimiento en forma de una disolución sólida similar a vidrio.

Los recubrimientos inventivos en forma de un fundido subenfriado tienen una temperatura de transición vítrea T_g preferentemente por debajo de 30°C , adicionalmente preferentemente por debajo de 20°C , incluso adicionalmente preferentemente por debajo de 10°C y en particular preferentemente por debajo de 0°C . Además, debe observarse, que no es crucial, si la temperatura se encuentra por debajo de la temperatura de transición vítrea T_g durante el almacenamiento del dispositivo médicamente recubierto o el balón del catéter inventivamente recubierto o la prótesis endovascular inventivamente recubierta. Es importante que durante la inserción o implantación del dispositivo médico inventivamente recubierto o el balón del catéter inventivamente recubierto o la prótesis

endovascular inventivamente recubierta la temperatura esté por encima de T_g . Como la temperatura corporal es normalmente $37\text{ }^\circ\text{C}$, T_g debe estar por debajo de $37\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente por debajo de $30\text{ }^\circ\text{C}$, adicionalmente preferentemente por debajo de $20\text{ }^\circ\text{C}$, incluso adicionalmente preferentemente por debajo de $10\text{ }^\circ\text{C}$ y en particular preferentemente por debajo de $0\text{ }^\circ\text{C}$.

5 Sorprendentemente, se ha mostrado que disoluciones estables fáciles de untar para el recubrimiento de un dispositivo médico que contienen al menos una sustancia activa son particularmente adecuadas para lograr una aplicación local satisfactoria de la sustancia activa y especialmente de sustancias activas hidrófobas. Debido a su estructura (grado de orden bajo), las disoluciones muestran la ventaja de que no hay manifestación de fuertes fuerzas de la red cristalina que se opone a una rápida disolución del vehículo y la liberación de la sustancia activa. Disoluciones estables fáciles de untar con capacidad de flujo fuertemente reducida o viscosidad fuertemente elevada tienen adicionalmente la propiedad de permanecer sobre el dispositivo médico incluso durante la inserción a través de, en algunos casos, más de un metro de distancia de vaso sanguíneo. Además, se ha mostrado que esto también es cierto para los procesos de implantación o durante la inserción por medio de un catéter. La disolución estable fácil de untar, como se define en el presente documento, también puede describirse como una disolución con una consistencia similar a caucho, similar a gel, viscosa, semisólida, densamente viscosa o altamente viscosa. Esto significa, los recubrimientos estables fáciles de untar están en un estado similar a sólido en reposo, pero empiezan a deformarse y a fluir bajo la influencia de fuerzas externas. La presión formada durante la dilatación puede considerarse como tal una fuerza externa, que deforma el recubrimiento en forma de una disolución estable fácil de untar.

En las disoluciones estables fáciles de untar usadas según la invención, la sustancia activa se distribuye de forma molecularmente dispersa en un vehículo, de manera que ya está disuelta cuando se pone en contacto con el disolvente (tal como sangre u otros líquidos corporales). Idealmente, en una disolución estable fácil de untar, la tasa a la que la sustancia activa se libera se determina únicamente por la tasa de disolución del vehículo. La sustancia activa se libera más rápidamente que sus formas cristalinas o coloidales durante el procedimiento de disolución, debido a la omisión de la entalpía de fusión.

La recristalización que se produce frecuentemente durante el almacenamiento de sustancias activas amorfas puras puede prevenirse por disoluciones estables fáciles de untar. Debido a la disolución de la sustancia activa en el vehículo, se produce que sus moléculas se separan principalmente entre sí, de manera que se previene la recristalización.

Se prefieren dispositivos médicos en los que la proporción de la al menos una sustancia activa y el al menos un vehículo oscila del 90 % en peso de la sustancia activa al 10 % en peso del vehículo al 10 % en peso de la sustancia activa al 90 % en peso del vehículo.

En la presente solicitud se prefieren todas las sustancias anti-reestenóticamente eficaces y sustancias activas para el tratamiento y la profilaxis de trastornos de la sangre y los órganos formadores de sangre, en particular sustancias activas antitrombóticas y anticoagulantes. Además, también se prefieren sustancias activas antiproliferativas, antimicrotúbulos, antimitóticas y citostáticas.

Se prefieren dispositivos médicos en los que la al menos una sustancia activa está seleccionada del grupo que comprende o que consiste en:

45 Taxanos tales como paclitaxel, docetaxel, los compuestos de limus tales como rapamicina (sirolimus), biolimus A9, zotarolimus, everolimus, miolimus, novolimus, pimecrolimus, tacrolimus, ridaforolimus, temsirolimus, lapacona, vitamina K, vitamina D, propofol, diazepam. Especialmente se prefieren taxanos y rapamicina y sus derivados (compuestos de limus), cumarina, derivados de cumarina, heparina, derivados de heparina, dabigatran, fondaparinux, hirudina, lepirudina, rivaroxaban y agentes complejantes del calcio.

En el presente documento, las siguientes sustancias activas se prefieren especialmente: taxanos tales como paclitaxel, docetaxel, además de los compuestos de limus tales como rapamicina (sirolimus), biolimus A9, zotarolimus, everolimus, miolimus, novolimus, pimecrolimus, tacrolimus, ridaforolimus y temsirolimus. También se prefiere si la sustancia activa paclitaxel se aplica en combinación con una de las otras sustancias activas mencionadas en el presente documento.

Vehículos adecuados son sustancias en las que la al menos una sustancia activa es soluble. Vehículos adecuados son además compuestos que, debido al gran número de enlaces por puentes de hidrógeno que se producen, pueden prevenir o evitar la cristalización en un fundido subenfriado o en una disolución y al mismo tiempo permitir un calentamiento hasta la temperatura de fusión sin degradación. Un requisito previo esencial para un vehículo adecuado es la miscibilidad de la sustancia activa y el vehículo en el estado fundido, siempre que pueda prepararse una disolución estable fácil de untar por el método de fusión. Alternativamente, la sustancia activa y el vehículo tienen que ser solubles en el mismo disolvente o mezcla de disolventes, siempre que pueda prepararse una disolución estable fácil de untar por el método de disolución. Un vehículo puro adecuado puede ser sólido, además de líquido a temperatura ambiente. Es conocimiento común para todo técnico de laboratorio químico cómo

determinar qué sustancias activas son solubles en ese vehículo y/o disolvente. Si están presentes adyuvantes, deben o también tienen que ser solubles en el vehículo o disolvente. El encontrar sistemas adecuados de sustancia activa, vehículo y opcionalmente adyuvante y/o opcionalmente disolvente o mezcla de disolventes se hace con experimentos de solubilidad convencionales simples y pertenece al conocimiento fundamental del experto en la materia e incluso de cualquier técnico de laboratorio.

Se prefieren dispositivos médicos, en los que el al menos un vehículo está seleccionado del grupo que comprende o que consiste en poliéter, ácido polilactónico, polietilenglicol (PEG), poli(N-vinil)pirrolidona, N-dodecylpirrolidona, N-decylpirrolidona, N-octylpirrolidona, poli(alcoholes vinílicos), derivados de poli(alcoholes vinílicos), poliésteres glicolados, polifosfoésteres, poli(óxido de etileno)-óxido de propileno, poli(óxido de etileno), ácido hialurónico, copolímeros con PEG y polipropilenglicol, lípidos, fosfolípidos, ácido poliacrílico, poliácilatos, carboximetilquitosanos, vainillina, farnesol, sorbitol, gelatina, derivados de gelatina, glicéridos parciales de ácidos grasos con un monocontenido del 50 al 95 % en peso, celulosa, derivado de celulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, almidón, derivados de almidón, dextrinas, dextranos, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, esteroides, colesterol, ácidos biliares, ácido cólico, ácido litocólico, N-alkil-lactamas, N-dodecylcaprolactama, N-decylcaprolactama, N-octylcaprolactama, N-dodecylvalerolactama, N-decylvalerolactama, N-octylvalerolactama, monolauratos de polioxietilensorbitano, monopalmitatos de polioxietilensorbitano, monoestearato de polioxietilensorbitano, monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, polioxietileno oleil éter, polioxietileno oleil éter, bis-[alfa-metil-(4-metil-bencil)]-fenil-poliglicol éter, bis-[alfa-metil-(4-n-dodecyl)]-fenil-poliglicol éter, bis-(4-metil-bencil)-fenil-poliglicol éter, bis-(4-n-dodecyl-bencil)-fenil-poliglicol éter, tris-[alfa-metil-(4-metil-bencil)]-fenil-poliglicol éter, nonilfenol poliglicol éter y nonilfenol diglicol éter.

Se prefieren dispositivos en los que el al menos un vehículo está seleccionado del grupo que comprende o que consiste en: poli(N-vinil)pirrolidona, derivados de poli(alcoholes vinílicos), poliésteres glicolados, ácido poliacrílico, poliácilatos, sorbitol, gelatina, almidón, derivados de almidón, ácido cólico, ácido litocólico y policarbonato-uretanos.

En particular se prefieren dispositivos médicos en los que el al menos un vehículo está seleccionado del grupo que comprende o que consiste en dexpanthenol, ácido hialurónico, vainillina, carboximetilquitosano o polietilenglicol.

No se prefieren aceites, grasas o ceras o no se usan según la invención para la preparación de un recubrimiento inventivo en forma de una disolución estable fácil de untar. Si se usan polímeros para la preparación del recubrimiento inventivo, se prefieren polímeros de bajo peso molecular que tienen un grado de polimerización n (= número de las unidades de monómero) preferentemente inferior a 100 ($n < 100$), adicionalmente preferentemente inferior a 80 ($n < 80$), incluso adicionalmente preferentemente inferior a 60 ($n < 60$), incluso adicionalmente preferentemente inferior a 50 ($n < 50$), incluso adicionalmente preferentemente inferior a 40 ($n < 40$), incluso adicionalmente preferentemente inferior a 30 ($n < 30$) y en particular preferentemente inferior a 20 ($n < 20$). Si se usa polietilenglicol, se prefiere una masa molecular promedio de 1.000 a 10.000 g/moles. Este párrafo es válido para todas las realizaciones desveladas en el presente documento y no solo para la anteriormente mencionada.

Otra realización es el uso de un inhibidor de la cristalización como adyuvante en el recubrimiento de los dispositivos médicos inventivos. La agregación ordenada de las moléculas de fármaco a un subnúcleo y la cristalización o recristalización se previene por un inhibidor de la cristalización debido a interacciones específicas con las moléculas de sustancia activa.

Además, la viscosidad del recubrimiento puede aumentarse mediante la adición de un adyuvante, si la movilidad molecular de la sustancia activa en el sistema se reduce debido a la distribución del adyuvante en el vehículo. Por tanto, la presente invención también se refiere a dispositivos médicos, en los que su superficie está recubierta completa o parcialmente con una disolución estable fácil de untar que contiene al menos una sustancia activa distribuida de forma molecularmente dispersa, al menos un vehículo y al menos un adyuvante. Se prefiere si una proporción del adyuvante de cómo máximo el 15 % en peso, incluso adicionalmente preferida de cómo máximo el 10 % en peso, incluso adicionalmente preferida de cómo máximo el 5 % en peso y especialmente preferida de cómo máximo el 1 % en peso, está contenida en el recubrimiento inventivo. Los detalles hechos en el presente documento al % en peso del adyuvante se refieren al peso total de la composición, que sirve de recubrimiento de los dispositivos inventivos, o en otras palabras al peso total del recubrimiento inventivo. Aquí, los adyuvantes pueden reducir preferentemente significativamente la movilidad molecular de las moléculas de sustancia activa en la disolución estable fácil de untar o prevenir la agregación ordenada de las moléculas de sustancia activa en un cristal por interacción con la sustancia activa. En caso de que estén contenidos residuos de disolventes en el recubrimiento, estos residuos de disolvente constituyen menos del 5 % en peso con referencia al peso total del recubrimiento inventivo.

La invención se refiere, entre otras cosas, a dispositivos médicos, en particular a prótesis endovasculares, además de a balones del catéter con o sin prótesis endovascular, en los que la superficie del dispositivo está recubierta completa o parcialmente o al menos parcialmente con una disolución estable fácil de untar que contiene al menos una sustancia activa y un vehículo y la disolución estable fácil de untar sobre la superficie del dispositivo puede contener además opcionalmente un adyuvante.

La invención se refiere, entre otros, a dispositivos médicos en los que el adyuvante es preferentemente un inhibidor de la cristalización y está seleccionado del grupo que comprende o que consiste en:

5 alcoholes de azúcar tales como: glucosa, manitol, isomalt (palatinitol), lactitol y maltitol, fenoles y bisfenoles, urea, ácido oleico, ácidos grasos, lecitina, lecitina de soja, alquilglucósidos, glicerina, poli(N-vinil)pirrolidona, N-dodecilpirrolidona, N-decilpirrolidona, N-octilpirrolidona, triestearato de sorbitano, ésteres de sacarosa y ésteres de poliglicerina de ácidos grasos, ésteres ácidos de carbamida, dióxido de silicio altamente disperso, agentes de contraste de rayos X.

10 Adyuvantes adicionalmente preferidos son espesantes, gelificantes o aglutinantes. Según la invención, los espesantes se usan para reducir la movilidad molecular. También hay inhibidores de la cristalización de mayor peso molecular que pueden clasificarse como adyuvantes para aumentar la viscosidad. Por tanto, a continuación solo se refiere a adyuvantes en general. Los espesantes pueden ser capaces de unirse al agua. Como resultado, hay un aumento en la viscosidad o también pueden servir para preservar la alta viscosidad, especialmente también durante el almacenamiento, por ejemplo, uniéndose a agua condensada.

15 La mayoría de los espesantes son macromoléculas lineales o ramificadas (por ejemplo, polisacáridos o proteínas), que pueden interactuar entre sí mediante interacciones intermoleculares tales como puentes de hidrógeno, interacciones hidrófobas o relaciones de iones. Preferentemente, los espesantes son gomas de plantas. Las gomas de plantas son polisacáridos de origen natural que pueden aumentar drásticamente la viscosidad de una disolución incluso a bajas concentraciones. Se usan en la industria alimentaria como espesantes, gelificantes y estabilizadores.

20 Por tanto, la invención se refiere, entre otros, a dispositivos médicos en los que el adyuvante es preferentemente un espesante y está seleccionado del grupo que comprende o que consiste en: agar, ácido alginico, alginato, chicle, dammar, extracto de *althaea*, goma gellan (E 418), goma guar (E 412), goma arábica (E 414), goma de *plantago*, goma de zumo de picea, goma de semilla de algarrobo (E 410), karaya (E 416), harina de konjac (E 425), mástic, pectina, goma tara (E 417), tragacanto (E 413), xantana (E 415), carragenina, celulosa, éter de celulosa, gelatina, sagó y almidón.

25 Es un requisito previo para un adyuvante que el adyuvante correspondiente se disuelva en el vehículo para interactuar con las moléculas de sustancia activa disueltas a un nivel molecular.

30 La disolución estable fácil de untar puede prepararse incorporando por fusión, co-precipitación, evaporación de un disolvente o concentración de una disolución o una combinación de estos métodos. La preparación de disoluciones estables fáciles de untar por el método de fusión consiste en una mezcla de vehículo, sustancia activa y eventualmente adyuvantes en el estado fundido. Esta mezcla tiene preferentemente tanto un punto de fusión inferior a la temperatura corporal como también inferior a la temperatura de almacenamiento o permanece en la región de un fundido subenfriado.

35 Preferentemente, una disolución de una sustancia activa y un vehículo, eventualmente en combinación con un adyuvante en un disolvente volátil, se aplica para el recubrimiento. Tras la evaporación del disolvente queda una disolución homogénea extremadamente altamente viscosa del vehículo, eventualmente un adyuvante y la sustancia activa, que contiene la sustancia activa en una forma molecularmente dispersa y no tiene cristales o partículas de la sustancia activa. La mezcla de vehículo y sustancia activa forman así una disolución estable fácil de untar.

40 Como debe prevenirse una cristalización de la sustancia activa, se prefieren disolventes con una alta presión de vapor, es decir, disolventes que ya son gaseosos a bajas temperaturas (por ejemplo 50 °C) o son altamente volátiles a temperatura ambiente. El intervalo de ebullición del disolvente se encuentra preferentemente entre 0 y 150 °C y especialmente preferido entre 10 °C y 100 °C y particular preferido entre 20 °C y 50 °C. Disolventes orgánicos adecuados son acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano (THF), éter de petróleo, éter dietílico, metil terc-butil éter (MTDC), cetonas tales como acetona, butanona o pentanona, alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, amidas tales como dimetilformamida (DMF) o dimetilacetamida, disolventes aromáticos tales como tolueno, benceno, xileno, disolventes de hidrocarburo puro tales como pentano, hexano, ciclohexano, disolventes halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, además de ésteres de ácido carboxílico tales como éster etílico del ácido acético.

45 Métodos adecuados para el rápido subenfriamiento de un fundido son solidificación del fundido, solidificación por pulverización y fusión por centrifugación en caliente. Un requisito previo general para la preparación de disoluciones estables fáciles de untar por el método de fusión es la miscibilidad del vehículo, sustancia activa y adyuvantes en el estado fundido. La distribución molecularmente dispersa, que es necesaria para el desarrollo de una disolución estable fácil de untar según la invención, puede solo lograrse disolviendo la sustancia activa en el vehículo fundido. En el presente documento, las sustancias activas se llaman inmiscibles, que son no miscibles en una concentración de $\geq 1\%$ con el fundido de un vehículo. La ejecución de tales experimentos de fusión está perfectamente dentro de la competencia del experto en la materia e incluso cualquier técnico de laboratorio químico.

Se ha encontrado que la tarea en cuestión puede resolverse particularmente bien por un método de recubrimiento del siguiente tipo. Este método para el recubrimiento de un balón del catéter comprende las siguientes etapas:

- a) Proporcionar un dispositivo médico sin recubrir, y
- b) Proporcionar una disolución de recubrimiento que contiene al menos una sustancia activa anti-reestenótica y un vehículo en al menos un disolvente
- c) Aplicar la disolución de recubrimiento de al menos una sustancia activa y vehículo pulverizando, sumergiendo, extendiendo, cepillando, pipeteando, deposición de vapor o rociando y
- d) Evaporar o secar el disolvente a temperatura elevada y/o a presión reducida.

La presente invención también comprende dispositivos médicos recubiertos obtenibles según el método anterior.

La superficie puede proveerse adicionalmente de una capa hemocompatible como cubierta base, que se aplica por inmovilización covalente de derivados de heparina semisintéticos tales como, por ejemplo, heparina reacetilada desulfatada o derivados de quitosano tales como, por ejemplo, quitosano N-carboximetilado, parcialmente N-acetilado.

Después de la introducción o implantación del dispositivo médico inventivo en el cuerpo, el recubrimiento se comprime contra el tejido de alrededor, se adhiere allí debido a su alta viscosidad y libera la sustancia activa en forma molecularmente dispersa, disuelta y/o microcristalina al tejido. En el último caso, la formación de microcristales se provoca por el contacto con la sangre del sistema acuoso o el líquido extracelular del sistema acuoso, debido a que según la invención no hay cristales en el recubrimiento.

A continuación se desvelan métodos para la caracterización de disoluciones estables fáciles de untar. En el presente documento se describe en particular la distinción con suspensiones tales como pastas.

Un examen macroscópico ya permite una afirmación sobre la presencia de una disolución o una suspensión. Las suspensiones parecen lechosas y turbias, debido a que, similar a una emulsión, se produce una inclusión de gotitas de la fase menos concentrada en el vehículo. Una sustancia activa cristalina en un vehículo muestra enturbiamiento macroscópico del vehículo transparente. La única excepción es cuando los índices de refracción de la fase de sustancia activa y la fase del vehículo no son diferentes. Por tanto, la aparición de enturbiamiento o un aspecto lechoso es tanto un signo de (re)cristalización de la sustancia activa como de una suspensión. Así, disoluciones estables fáciles de untar aparecen preferentemente claras o transparentes. Esto no excluye que estén coloreadas o sean también de color de vidrio, pero sin embargo claras o transparentes. Para un mejor control de calidad del recubrimiento puede ser ventajoso añadir una pequeña cantidad de un agente en el recubrimiento colorante.

Pueden observarse cambios dependientes de la temperatura en una muestra por métodos de análisis térmico. Éstos son especialmente transiciones de fase de primer y segundo orden. Las transiciones de fase de primer orden son transiciones de fase que están asociadas a una absorción o emisión de calor latente. La representación de la entalpía H contra la temperatura muestra entonces una etapa a la temperatura de transformación. Las transiciones de fase de segundo orden se producen sin absorción o emisión de calor latente. La entalpía muestra aquí un codo a la temperatura de transformación y la capacidad térmica muestra una etapa cuando se representa contra la temperatura.

Puede hacerse una distinción entre una disolución sólida y un fundido subenfriado, que es todavía según la invención, o una disolución altamente viscosa, por calorimetría diferencial de barrido (DSC). Por medio de DSC también puede hacerse una predicción sobre la miscibilidad de sustancias. En una mezcla heterogénea, pueden observarse transiciones de fase de ambas sustancias puras, en las que en mezclas homogéneas solo pueden observarse transiciones de fase de la mezcla.

En DSC de flujo térmico, la muestra y referencia se localizan sobre un disco termoconductor (sistema de medición tipo disco) con una buena conductividad térmica y bajo el cual están fijados los sensores de temperatura. Se miden la diferencia entre los flujos de calor de la muestra y la referencia. Si la muestra y la referencia son iguales, la diferencia del flujo de calor es cero. Una diferencia en el flujo de calor sube si una muestra cambia durante la medición, por ejemplo, por transformación de fase, fusión o evaporación.

Los procesos de fusión se caracterizan por un flujo de calor positivo y los procesos de cristalización por un flujo de calor negativo. La transición de una sustancia amorfa del estado similar a vidrio a la región del fundido subenfriado se caracteriza por un aumento repentino de la capacidad térmica, sin la aparición de una transferencia de calor. Por tanto, durante una DSC puede medirse un elevado flujo de calor diferencial a la muestra después de superarse la temperatura de transición vítrea T_g.

También puede hacerse una caracterización de los recubrimientos por medio de estudios de liberación, es decir, puede determinarse la forma de distribución de una sustancia activa en el vehículo.

Para esto, se le da la posibilidad al recubrimiento del dispositivo médico de disolver o de liberar la sustancia activa

en un medio de liberación (adaptado al líquido correspondiente que rodea el implante, tal como una solución salina fisiológica, sangre). Debido a la omisión de la entalpía de fusión, la sustancia activa disuelta en el vehículo tiene una mayor solubilidad termodinámica durante el proceso de disolución o el proceso de mezcla de una disolución estable fácil de untar. Así, se aumentan de forma máxima la velocidad de disolución y la solubilidad. En particular, si el

5 vehículo se disuelve rápidamente, es posible la manifestación de una sobresaturación temporal de sustancia activa en el medio de liberación. Del grado de sobresaturación y la tasa de liberación de sustancia activa en el medio de liberación pueden sacarse conclusiones sobre la biodisponibilidad.

La presente invención se refiere preferentemente a balón de catéter con o sin prótesis endovascular, en el que la

10 superficie del balón del catéter, además de la superficie de la prótesis endovascular, está recubierta completa o parcialmente con una disolución estable fácil de untar que contiene al menos una sustancia activa. Se prefiere si la sustancia activa es una sustancia activa anti-reestenótica, insoluble en agua o poco soluble en agua. Aquí se usan preferentemente taxanos tales como paclitaxel, docetaxel, además de los compuestos de limus tales como rapamicina (sirolimus), biolimus A9, zotarolimus, everolimus, miolimus, novolimus, pimecrolimus, tacrolimus,

15 ridaforolimus, temsirolimus, que ya se han demostrado con respecto a su eficacia anti-reestenótica sobre prótesis endovasculares. Sin embargo, la elección de sustancias activas no se limita a estos dos grupos. En principio, puede usarse cualquier sustancia activa dada, que pueda prevenir el desarrollo de reestenosis y que sea, por ejemplo, antiproliferativa, antiangiogénica o antimigratoria.

20 Pueden usarse como balones de catéter balones de catéter comunes, balones de bifurcación y balones plegados o balones especiales tales como el balón dividido o el balón surcado.

Preferentemente, se aplica una disolución de una sustancia activa y un vehículo, eventualmente en combinación con un adyuvante en un disolvente volátil para el recubrimiento. Tras la evaporación del disolvente queda una disolución

25 homogénea de viscosidad extremadamente alta del vehículo, eventualmente un adyuvante y la sustancia activa, que contiene la sustancia activa en forma molecularmente dispersa y no tiene cristales o partículas de la sustancia activa. Aquí, el vehículo y la al menos una sustancia activa forman una disolución estable fácil de untar.

Durante la dilatación con balón, el recubrimiento se presiona contra la pared del vaso, se adhiere allí debido a su alta viscosidad y libera la sustancia activa en forma molecularmente dispersa, disuelta y/o microcristalina a la pared del

30 vaso. En el último caso, se provoca la formación de microcristales por el contacto con la sangre del sistema acuoso, después de que el recubrimiento en forma de una disolución estable fácil de untar se transfiera a la pared del vaso, debido a que el recubrimiento inventivo no contiene cristales de sustancia activa o partículas de sustancia activa.

Se prefiere si la superficie del balón entera está recubierta uniformemente con una disolución estable fácil de untar que contiene la sustancia activa, como también el área bajo los pliegues, además de la superficie del balón del

35 catéter no cubierta por los pliegues. Además se prefiere si la al menos una sustancia activa está uniformemente distribuida sobre la superficie del balón. En el caso de balones de valvuloplastia, se prefiere un recubrimiento sobre el tercio central del balón, ya que solo este área del balón se pone en contacto con la válvula del corazón. El extremo distal y ventral del balón del catéter quedan preferentemente sin recubrir con el fin de ahorrar sustancia activa y para

40 minimizar la exposición de sustancia activa al paciente.

Preferentemente, los balones de catéter inventivamente recubiertos se usan sin una prótesis endovascular plegada, sin embargo, también es posible un uso con una prótesis endovascular bioestable o biodegradable. Esta prótesis

45 endovascular puede estar sin recubrir, recubierta según la invención junto con el balón del catéter, o ya puede estar recubierta antes de la unión, es decir, antes del plegado sobre el balón del catéter, con la misma o con otra sustancia activa, además de con el mismo o con otro vehículo.

La superficie completa del balón del catéter o solo los pliegues del balón, además de la superficie de la prótesis

50 endovascular, puede recubrirse completa o parcialmente con una disolución estable fácil de untar que contiene al menos una sustancia activa anti-reestenótica y un vehículo. Por supuesto, la prótesis endovascular también puede proporcionarse con otro recubrimiento de elección. También la cinética de liberación de la sustancia activa anti-reestenótica sobre la prótesis endovascular puede ser diferente de la cinética de liberación de la sustancia activa sobre el balón del catéter. Por tanto, el sistema expansible inventivo también proporciona una combinación de balón

55 de catéter con una prótesis endovascular. Además, la prótesis endovascular también puede proporcionarse solo con un recubrimiento hemocompatible con o sin una sustancia activa. El balón de catéter con una prótesis endovascular plegada puede recubrirse simultáneamente o el balón de catéter y la prótesis endovascular pueden recubrirse por separado y después la prótesis endovascular recubierta se pliega sobre el balón del catéter recubierto.

El término "recubrimiento" no solo debe comprender un recubrimiento de la superficie del balón del catéter, sino

60 también un relleno o recubrimiento de pliegues, cavidades, poros, microagujas u otros espacios que puedan llenarse sobre o entre o dentro del material del globo.

El recubrimiento inventivo se caracteriza por el hecho de que no están contenidos sólidos o partículas sólidas. Por

65 tanto, puede ser necesario añadir tanto inhibidor de la cristalización a la sustancia activa, de manera que después de la evaporación o eliminación del disolvente de la disolución de recubrimiento la sustancia activa no cristalice o se

formen partículas de sustancia activa sólida en el vehículo.

El término "inhibidor de la cristalización", como se usa en el presente documento, describe una sustancia que previene o disminuye la formación de cristales tras la adición a una sustancia activa en una disolución estable fácil de untar.

Vehículos (T_{OW}) que tienen un coeficiente de reparto entre n-octanol y agua de $T_{OW} < 6,30$ ($\log T_{OW} < 0,80$), preferentemente $T_{OW} < 1,80$ ($\log T_{OW} < 0,26$), más preferentemente $T_{OW} < 0,63$ ($\log T_{OW} < -0,20$) e incluso más preferentemente $T_{OW} < 0,40$ ($\log T_{OW} < -0,40$), se denominan "hidrófilos".

Sustancias activas anti-reestenóticas que tienen un coeficiente de reparto entre n-butanol y agua de $\geq 0,5$, preferentemente $\geq 0,7$, más preferentemente $\geq 0,9$ y en particular preferentemente $\geq 1,1$ se llaman "hidrófobas" o "lipófilas".

Sorprendentemente, se ha mostrado que las disoluciones estables fáciles de untar son en particular adecuadas para un recubrimiento que contiene sustancias activas y preferentemente sustancias activas anti-reestenóticas hidrófobas y confieren las siguientes propiedades para la aplicación local satisfactoria:

- 1) El tiempo de contacto del balón del catéter es suficiente para la transferencia de una cantidad terapéutica adecuada de una sustancia activa en y sobre la pared del vaso,
- 2) durante el contacto en el transcurso de la dilatación con balón, material de recubrimiento suficiente que contiene sustancia activa se adhiere a la pared del vaso para lograr el efecto terapéutico deseado, y
- 3) el recubrimiento que contiene sustancia activa provisto sobre el balón del catéter tiene una mayor afinidad con la pared del vaso que con la superficie del balón, de manera que se garantiza una transferencia óptima de la sustancia activa al sitio diana.
- 4) El recubrimiento no es frágil, pero muy viscoso y, por tanto, no se rasga durante la dilatación, de manera que no se producen fragmentos, que encuentran su camino en la circulación sanguínea.
- 5) La viscosidad del recubrimiento garantiza, sin embargo, que el recubrimiento sea todavía suficientemente estable para adherirse con seguridad al balón del catéter durante la inserción del catéter durante todo el recorrido hasta el sitio de aplicación.
- 6) No se liberan partículas durante la dilatación.
- 7) No se liberan partículas de sustancia activa durante la dilatación y se transfieren a la pared del vaso.
- 8) La sustancia activa se transfiere en forma molecular, es decir, como moléculas individuales, al segmento del vaso que va a tratarse y no como coloides, cristales o partículas amorfas, por lo que se consigue la mayor eficacia y puede minimizarse la cantidad de sustancia activa usada.
- 9) La alta viscosidad del recubrimiento y la mayor afinidad del recubrimiento con la pared del vaso que con la superficie del globo produce una liberación de sustancia activa prolongada cuando se compara con el tiempo de contacto actual de la pared del vaso con el catéter de balón.
- 10) El recubrimiento adherido a la pared del vaso se disuelve en la circulación sanguínea, debido a su alta viscosidad, uniformemente y sin residuos y sin el riesgo de liberar partículas sólidas libres a la circulación sanguínea.

Por tanto, se ha encontrado que un método de recubrimiento del siguiente tipo resuelve la tarea en cuestión particularmente bien.

Este método para el recubrimiento de un balón del catéter comprende las siguientes etapas:

- a) Proporcionar un balón del catéter no recubierto con o sin una prótesis endovascular, y
- b) Proporcionar una disolución de recubrimiento que contiene al menos una sustancia activa anti-reestenótica y un vehículo en al menos un disolvente y
- c) Aplicar la disolución de recubrimiento de al menos una sustancia activa y el vehículo y al menos un disolvente pulverizando, sumergiendo, extendiendo, cepillando, pipeteando, deposición con vapor o rociando sobre el balón de catéter sin recubrir y
- d) Evaporar o secar el disolvente a temperatura elevada y/o a presión reducida.

Preferentemente, los balones de catéter dilatables se recubren por este método. En la etapa c) del método anterior para el recubrimiento o carga de balones de catéter, la disolución de recubrimiento se aplica a todas las superficies que van a cargarse. Éstas pueden ser la superficie del balón del catéter o la superficie del balón del catéter, además de aquella de una prótesis endovascular. El balón del catéter también puede recubrirse solo parcialmente.

El balón del catéter puede recubrirse en su estado plegado o comprimido, además de en su estado dilatado o expandido, en el que el globo se vuelve a plegar después de la aplicación del recubrimiento. Además, el balón del catéter puede recubrirse sin una prótesis endovascular y también con una prótesis endovascular plegada sobre él, es decir, una prótesis endovascular plegada, de manera que la superficie abluminal de la prótesis endovascular y también la superficie del globo, en particular entre los entramados de la prótesis endovascular, esté recubierta con la

disolución viscosa estable fácil de untar que contiene al menos una sustancia activa anti-reestenótica y al menos un vehículo. En el presente documento puede usarse una prótesis endovascular sin recubrir, además de una prótesis endovascular ya recubierta, sobre el balón del catéter. La superficie de la prótesis endovascular puede proveerse adicionalmente de una capa hemocompatible como recubrimiento base, que se aplicó sobre la superficie de la prótesis endovascular por inmovilización covalente de derivados de heparina semisintéticos tales como, por ejemplo, heparina reacetilada desulfatada o derivados de quitosano tales como quitosano N-carboximetilado, parcialmente N-acetilado.

Después del recubrimiento del balón del catéter con la disolución de al menos una sustancia activa anti-reestenótica, un vehículo adecuado y preferentemente un adyuvante, se obtiene un recubrimiento de una disolución estable fácil de untar que contiene una sustancia activa anti-reestenótica en un vehículo, a la que se añadió opcionalmente un adyuvante, después de evaporar o eliminar el disolvente a temperatura elevada y/o a presión reducida. En el presente documento, la sustancia activa anti-reestenótica se distribuye de forma molecularmente dispersa en el vehículo solidificado o altamente viscoso. De esta forma, la utilización de sustancias activas hidrófobas se extiende a sistemas hidrófilos sin cambios en la estructura de la sustancia activa.

El recubrimiento también puede secarse activamente calentando o aplicando un vacío o en un flujo de gas. Preferentemente, se usan temperaturas entre 50 °C y 100 °C.

Con referencia a un balón del catéter y/o una prótesis endovascular, se prefieren todas las sustancias hidrófobas anti-reestenóticas eficaces tales como paclitaxel, docetaxel, rapamicina (sirolimus), biolimus A9, zotarolimus, everolimus, miolimus, novolimus, pimecrolimus, tacrolimus, ridaforolimus, temsirolimus, ciclosporinas, vitamina K, propofol, diazepam en la presente invención. Particularmente se prefieren taxanos y rapamicina y sus derivados (compuestos de limus).

En general, el término taxano se usa en la presente solicitud como término genérico para paclitaxel, derivados de paclitaxel y análogos de paclitaxel. El término compuestos de limus representa aquí sirolimus (rapamicina), sus derivados y análogos.

El término derivado indica una sustancia derivada de estructura similar a una sustancia básica correspondiente. Los derivados son sustancias, moléculas que tienen en lugar de un átomo de H o un grupo funcional otro átomo u otro grupo funcional o en los que uno o más átomos/grupos funcionales se eliminan y/o añaden y/o intercambian.

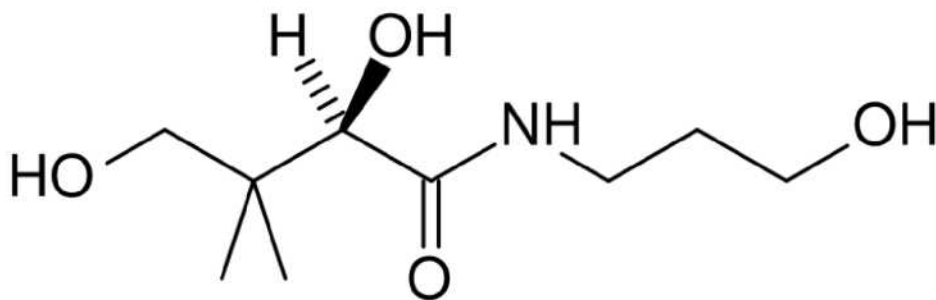
Particularmente se prefiere un balón de catéter, en el que el al menos un taxano es preferentemente paclitaxel o el al menos un compuesto de limus es rapamicina. En el presente documento, las sustancias activas paclitaxel o rapamicina están presentes en el recubrimiento del balón de catéter en combinación con un vehículo adecuado.

La sustancia activa que libera el recubrimiento sobre el balón de catéter y/o prótesis endovascular puede contener las siguientes sustancias: poliéter, ácido poliláctónico, polietilenglicol (PEG), poli(N-vinil)pirrolidona, N-dodecylpirrolidona, N-decylpirrolidona, N-octylpirrolidona, poli(alcoholes vinílicos), derivados de poli(alcoholes vinílicos), poliésteres glicolados, polifosfoésteres, poli(óxido de etileno)-óxido de propileno, poli(óxido de etileno), ácido hialurónico, copolímeros con PEG y polipropilenglicol, lípidos, fosfolípidos, ácido poliacrílico, poliácridatos, carboximetilquitosanos, lanolina, vainillina, sorbitol, gelatina, derivados de gelatina, glicéridos parciales de ácido graso con un monocontenido del 50 al 95 % en peso, dióxido de silicio altamente disperso, celulosa, derivado de celulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, almidón, derivados de almidón, dextrinas, dextranos, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, esteroides, colesterol, ácidos biliares, ácido cólico, ácido litocólico, N-alkil-lactamas, N-dodecylcaprolactama, N-decylcaprolactama, N-octylcaprolactama, N-dodecylvalerolactama, N-decylvalerolactama, N-octylvalerolactama, monolauratos de polioxietilensorbitano, monopalmitatos de polioxietilensorbitano, monoestearato de sorbitano, polioxietilensorbitano, monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, polioxietileno éter, polioxietileno oleil éter, bis-[alfa-metil-(4-metil-bencil)]-fenil-poliglicol éter, bis-[alfa-metil-(4-n-dodecil)]-fenil-poliglicol éter, bis-(4-metil-bencil)-fenil-poliglicol éter, bis-(4-n-dodecil-bencil)-fenil-poliglicol éter, tris-[alfa-metil-(4-metil-bencil)]-fenil-poliglicol éter, nonilfenol poliglicol éter y nonilfenol diglicol éter.

Como vehículos particularmente preferidos se usan dexpanthenol, ácido hialurónico, carboximetilquitosanos, vainillina y PEG y especialmente dexpanthenol.

El dexpanthenol se conoce con la marca registrada Bepanthen® y los sinónimos pantotenol, D-pantenol o pantenol y el nombre de la IUPAC (+)-(R)-2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetilbutiramida.

La estructura química es la siguiente:



Normalmente, una cantidad de 0,5 μg a 50 μg de sustancia activa por mm^2 de superficie del catéter de balón que va a recubrirse se aplica a la superficie del globo y preferentemente una cantidad de 1 μg a 20 μg de sustancia activa por mm^2 de superficie del catéter de balón que va a recubrirse. Por balón de catéter se aplican preferentemente 10 a 1000 μg de sustancia activa y particularmente preferentemente 20 μg a 400 μg de sustancia activa sobre el balón.

20 Pueden usarse cloroformo, etanol, metanol, tetrahidrofurano, acetona, acetato de metilo, acetato de etilo, cloruro de metileno o sus mezclas, tales como mezclas de metanol/etanol o mezclas de etanol/agua como disolvente para la mezcla de sustancia activa y vehículo. Un disolvente adecuado disuelve, por un lado, la cantidad requerida de sustancia activa y vehículo y no daña, o solo ligeramente, el material del catéter de balón. Particularmente se prefieren acetona, etanol y acetato de etilo.

25 En un ml del disolvente elegido se disuelven preferentemente 0,1 mg - 600 mg, más preferentemente 1 mg a 500 mg y en particular preferentemente 10 mg - 250 mg de sustancia activa. Además, en un ml del disolvente elegido se disuelven preferentemente 0,1 mg - 600 mg, más preferentemente 1 mg a 250 mg, y en particular preferentemente 10 mg - 250 mg de vehículo.

30 Adicionalmente se prefiere un balón de catéter que tiene un recubrimiento con una proporción de sustancia activa anti-reestenótica y vehículo del 90 % en peso de sustancia activa anti-reestenótica al 10 % en peso de vehículo al 10 % en peso de sustancia activa anti-reestenótica al 90 % en peso de vehículo.

35 Además, se prefiere un balón de catéter que tiene un recubrimiento con una relación molar de sustancia activa con respecto a vehículo del 90 % de sustancia activa al 10 % de vehículo hasta el 10 % de sustancia activa al 90 % de vehículo. Adicionalmente se prefieren mezclas de 1 : 5 a 5 : 1 e incluso más preferido de 1 : 2 a 2 : 1.

40 También es posible incluir otro adyuvante, por ejemplo, como inhibidor de la cristalización en la disolución de sustancia activa. Otros adyuvantes adecuados son, por ejemplo, sustancias orgánicas biológicamente aceptables que mejoran las propiedades de recubrimiento y aumentan la captación de sustancias activas en el vaso, tales como, por ejemplo, aminoácidos, vitaminas, benzoatos de bencilo, ftalato de trietilo y dimetilo, ésteres de ácidos grasos tales como miristato y palmitato de isopropilo, triacetina y similares. También demostraron ser muy adecuadas mezclas de estas sustancias diferentes. Por ejemplo, la mezcla del polisacárido carragenina, lecitina y glicerina mostraron ser un sistema de vehículo para sustancia activa adecuado. También pueden usarse sales aceptables fisiológicas como adyuvantes para la incorporación de la sustancia activa.

Otra realización preferida de la presente invención comprende un balón de catéter recubierto con una prótesis endovascular plegada.

50 En esta realización, la prótesis endovascular puede estar sin recubrir o tener el mismo recubrimiento inventivo que el balón del catéter.

55 El balón del catéter con o sin una prótesis endovascular se recubre completa o parcialmente tanto con una disolución sólida similar a vidrio de sustancia activa anti-reestenótica en un vehículo por el método de pulverización, cepillado, rociado, arrastre, aplicación con rodillo o pipeteado o hilado eléctrico, en el que puede añadirse otro adyuvante tal como un inhibidor de la cristalización a la disolución de recubrimiento.

60 El balón del catéter puede recubrirse tanto en el estado expandido como en el plegado, parcial o completamente o junto con una prótesis endovascular plegada. Además, el recubrimiento puede aplicarse exclusivamente dentro de los pliegues o exclusivamente fuera de los pliegues.

65 El recubrimiento puede realizarse por el método de pulverización, inmersión, cepillado, rociado, arrastre, arrastre con hilo, aplicación con rodillo o pipeteado. El método de pipeteado, arrastre, aplicación con rodillo o rociado es especialmente adecuado para su uso sobre un balón de catéter plegado o un balón plegado, debido a que es posible aplicar la disolución de sustancia activa o la mezcla de las sustancias que van a aplicarse específicamente

en los pliegues o bajo los pliegues con estos métodos. El secado del catéter de balón recubierto con o sin una prótesis endovascular puede hacerse por secado rotacional. Los métodos de recubrimiento se describen en detalle en el documento W02008086794A.

5 Método de pipeteado – Método capilar

Este método se describe en detalle en la publicación de la solicitud de patente internacional W02008086794 pág. 74, línea 33 a pág. 78, línea 9.

10 Método de rociado o método de jeringa:

Este método se describe en detalle en la publicación de la solicitud de patente internacional W02008086794 pág. 78, línea 12 a pág. 82, línea 8.

15 Método de pulverización o método de pulverización plegado:

Este método se describe en detalle en la publicación de la solicitud de patente internacional W02008086794 pág. 82, línea 10 a pág. 84, línea 19.

20 Método de arrastre o método de goteo-arrastre:

Este método se describe en detalle en la publicación de la solicitud de patente internacional W02008086794 pág. 84, línea 21 a pág. 86, línea 25.

25 Método de arrastre con hilo:

Este método se describe en detalle en la publicación de la solicitud de patente internacional W02008086794 pág. 86, línea 27 a pág. 88, línea 3.

30 Método con pluma o método con rodillo:

Este método se describe en detalle en la publicación de la solicitud de patente internacional W02008086794 pág. 88, línea 7 a pág. 89, línea 6.

35 Secado rotacional:

Este método se describe en detalle en la publicación de la solicitud de patente internacional W02008086794 pág. 89, línea 8 a pág. 91, línea 8.

40 El término “composición que contiene sustancia activa” o “disolución de recubrimiento”, como se usa en el presente documento, debe entenderse como la mezcla de al menos una sustancia activa, un vehículo y un disolvente o mezcla de disolventes, así, una disolución real de una sustancia activa, un vehículo y al menos un componente adicional seleccionado de los disolventes mencionados en el presente documento. Puede añadirse un adyuvante al recubrimiento. Éste puede ser un inhibidor de la cristalización o una sustancia que acelera adicionalmente la disolución del recubrimiento durante la dilatación, ésteres de ácidos grasos, aminoácidos, vitaminas, sales y/o sustancias formadoras de membrana o que perturban la membrana. El término “disolución” debe aclarar adicionalmente que se refiere a una mezcla líquida, que sin embargo puede tener una consistencia similar a goma, similar a gel, espesa o similar a pasta (densamente viscosa o altamente viscosa).

50 La disolución de recubrimiento no es necesariamente una disolución estable fácil de untar. En el uso de una disolución de recubrimiento, ésta puede obtenerse poco después de la aplicación y después de eliminar el disolvente, por ejemplo, por secado.

55 Con el método de fusión, disoluciones estables fáciles de untar pueden en la mayoría de los casos solo obtenerse por enfriamiento rápido o congelación criogénica de un fundido de sustancia activa y vehículo. También es posible recubrir el catéter de balón aplicando un fundido de al menos una sustancia activa anti-reestenótica y un vehículo. En este caso, no está presente disolvente adicional.

60 Además, los balones de catéter recubiertos inventivos sin prótesis endovascular plegada son en particular adecuados para el tratamiento de vasos pequeños, preferentemente vasos sanguíneos pequeños. Vasos pequeños son aquellos con un diámetro de vaso inferior a 2,5 mm, preferentemente inferior a 2,2 mm.

65 Además, los balones de catéter recubiertos según la invención sin prótesis endovascular plegada son en particular adecuados para el tratamiento de vasos de sangre periférica, en los que la implantación de una prótesis endovascular ha demostrado ser problemática.

Los siguientes ejemplos muestran posibles realizaciones de la presente invención, sin embargo sin pretender limitar el alcance de protección a estos ejemplos específicos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de una disolución de recubrimiento de paclitaxel (Ptx) y dexpanthenol

Para esto, 120 mg de paclitaxel (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Alemania) se disuelven en 1000 µl de acetona. Asimismo, 30 mg de dexpanthenol (Cal Roth GmbH, Alemania) se disuelven en 500 µl de etanol. Después se combinan ambas.

Ejemplo 2A: Preparación de una disolución de recubrimiento de paclitaxel y PEG (1:2:2 peso:peso:peso)

Para esto, 100 mg de paclitaxel y 200 mg de PEG A y 200 mg de PEG B se disuelven en 1000 µl de acetona.

PEG A es PEG 400 (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Alemania) y tiene una masa molecular entre 380 y 420 y una masa molecular promedio M_n de 400.

PEG B es un polietilenglicol (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Alemania) con una masa molecular entre 950 y 1050.

Ejemplo 2B: Preparación de una disolución de recubrimiento de sirolimus y PEG (1:2:2 peso:peso:peso)

Para esto, 100 mg de sirolimus (Merck4Biosciences, Alemania) se disuelven en acetato de etilo y 200 mg de PEG A y 200 mg de PEG B se disuelven en 1000 µl de etanol absoluto. Se combinan ambas.

Ejemplo 3: Recubrimiento completo con un globo plegado con una disolución de recubrimiento de PEG/paclitaxel según el Ejemplo 2A

El globo plegado se mantiene en una posición horizontal sobre un eje giratorio y se pulveriza con disolución que contiene sustancia activa. El disolvente se evapora después en una cámara de secado a 70 °C durante 30 min.

Posteriormente, si se desea, una prótesis endovascular recubierta o sin recubrir (prótesis endovascular desnuda) puede plegarse sobre el mismo. También existe la posibilidad de recubrir una prótesis endovascular recubierta hemocompatible sobre el catéter de balón ya recubierto con un recubrimiento de elección por medio del método de pipeteado o método de pulverización.

Ejemplo 4: Recubrimiento de un globo plegado con una disolución de recubrimiento de Ptx/dexpanthenol según el Ejemplo 1 en los pliegues del balón

El balón plegado se mantiene en una posición horizontal sobre un eje giratorio, de forma que el pliegue que va a llenarse siempre descansa sobre el lado superior. De esta forma, cada pliegue se llena etapa a etapa con la disolución que contiene sustancia activa viscosa del Ejemplo 1 por medio de una cánula de teflón como extensión a una punta de aguja, que se pasa lentamente desde el principio del pliegue hasta el extremo del pliegue y posteriormente se seca en una cámara de secado a 70 °C durante 30 min. Se prepara un balón plegado, en el que exclusivamente los pliegues están recubiertos con una disolución estable fácil de untar transparente. Esto puede considerarse particularmente apto después de la dilatación. Para fines de control, puede añadirse una pequeña cantidad de un agente colorante tal como, por ejemplo, curcumina.

Posteriormente, si se desea, una prótesis endovascular recubierta o no recubierta (prótesis endovascular desnuda) puede plegarse sobre él. También existe la posibilidad de recubrir una prótesis endovascular recubierta hemocompatible sobre el catéter de balón ya recubierto con un recubrimiento de elección por medio del método de pipeteado o método de pulverización.

Ejemplo 5: Preparación de una disolución de recubrimiento de paclitaxel (Ptx) y vainillina

Para esto, se disuelven 100 mg de paclitaxel en 1000 µl de acetona. Asimismo, se disuelven 100 mg de vainillina en 500 µl de etanol. Después se combinan ambas.

Ejemplo 6: Recubrimiento completo de una prótesis endovascular con una disolución de recubrimiento de vainillina/paclitaxel

Inicialmente, la prótesis endovascular se pliega sobre un balón plegado. El balón plegado con prótesis endovascular se mantiene en una posición horizontal sobre un eje giratorio y se pulveriza con la disolución que contiene sustancia activa. El disolvente se evapora después en una cámara de secado a 80 °C durante 30 min.

Ejemplo 7: Preparación de una disolución de recubrimiento de rapamicina, glicerina y carragenina

Para esto, se disuelven 100 mg de rapamicina en 500 µl de etanol y se añaden 500 µl de glicerina. A ésta se añaden 5 mg de carragenina.

Ejemplo 8: Recubrimiento completo de un globo plegado con una disolución de recubrimiento de rapamicina, glicerina y carragenina

El globo plegado se mantiene en una posición horizontal sobre un eje giratorio y se dilata ligeramente y a continuación se cepilla con la disolución que contiene sustancia activa. El disolvente se evapora después en una cámara de secado a 60 °C durante 20 min. Después de eso, el balón se pliega de nuevo. Posteriormente, si se desea, una prótesis endovascular recubierta o sin recubrir puede plegarse sobre él.

Ejemplo 9: Preparación de una disolución de recubrimiento de paclitaxel (Ptx), Carbopol®980 y mástic

Para esto, se disuelven 100 mg de paclitaxel en 1000 µl de etanol. Esta disolución se mezcla con 8 mg de mástic de Quíos fundida (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Alemania) (calentada a aproximadamente 80 °C). Asimismo, se disuelven 20 mg de Carbopol en 500 µl de agua. Después se combinan ambas.

Ejemplo 10: Recubrimiento completo de un globo plegado con una disolución de recubrimiento de paclitaxel (Ptx), Carbopol®980 y mástic

El globo plegado se mantiene en una posición horizontal sobre un eje giratorio y se pulveriza con la disolución que contiene sustancia activa según el Ejemplo 9. El disolvente se evapora después en una cámara de secado a 70 °C durante 30 min.

Posteriormente, si se desea, una prótesis endovascular recubierta o sin recubrir (prótesis endovascular desnuda) puede plegarse sobre ella. También existe la posibilidad de recubrir una prótesis endovascular recubierta hemocompatible sobre el catéter de balón ya recubierto con un recubrimiento de elección por medio del método de pipeteado o método de pulverización.

Ejemplo 11: Preparación de una disolución de recubrimiento de paclitaxel (Ptx), dexpanthenol y ácido ricinoleico

Para esto, se disuelven 120 mg de paclitaxel en 1000 µl de acetona. Asimismo, se disuelven 30 mg de dexpanthenol en 500 µl de etanol. Después se combinan ambas y se añaden 10 mg de ácido ricinoleico.

Ejemplo 12: Recubrimiento de un globo plegado con una disolución de recubrimiento de Ptx/dexpanthenol y ácido ricinoleico en los pliegues de un balón

El globo plegado se mantiene en una posición horizontal sobre un eje giratorio, de forma que el pliegue que va a llenarse siempre descansa sobre la parte superior. De esta forma, cada pliegue se llena etapa a etapa con la disolución viscosa que contiene sustancia activa del Ejemplo 11 por medio de un cánula de teflón como extensión a una punta de aguja, que se pasa lentamente desde el principio del pliegue hasta el extremo del pliegue y posteriormente se seca en una cámara de secado a 70 °C durante 30 min.

Posteriormente, si se desea, una prótesis endovascular recubierta o no recubierta (prótesis endovascular desnuda) puede plegarse sobre él. También existe la posibilidad de recubrir una prótesis endovascular recubierta hemocompatible sobre el catéter de balón ya recubierto con un recubrimiento de elección por medio del método de pipeteado o método de pulverización.

Ejemplo 13: Preparación de una disolución de recubrimiento de paclitaxel (Ptx), polietilenglicol y resorcina

Para esto, se disuelven 120 mg de paclitaxel en 800 µl de etanol y se añaden 2 mg de resorcina (Merck4Biosciences, Alemania). Asimismo, 200 mg de PEG B (véase el Ejemplo 2) están en 1000 µl de acetona. Después se combinan ambas.

Ejemplo 14: Recubrimiento de un catéter de balón con una disolución de recubrimiento de paclitaxel (Ptx), polietilenglicol y resorcina

El catéter de balón se coloca mediante un adaptador sobre el eje de mando de un motor de rotación y se fija de tal forma que descansa en el plano horizontal sin estar flexionado. Después de aplicar una pequeña presión al globo, la superficie del globo entera se recubre con la disolución con un número fijo de rondas de pintura del globo. Por medio de la aguja de dosificación y el alambre de arrastre soldado, una gota de la disolución se arrastra sobre el globo giratorio, hasta que el disolvente se evapora hasta que se ha formado una disolución estable fácil de untar. Después, el catéter se saca de la máquina y se seca a 60 °C y rotación adicional durante la noche.

Posteriormente, si se desea, una prótesis endovascular recubierta o sin recubrir (prótesis endovascular desnuda) puede plegarse sobre él. También existe la posibilidad de recubrir una prótesis endovascular recubierta hemocompatible sobre el catéter de balón ya recubierto con un recubrimiento de elección por medio del método de pipeteado o método de pulverización.

5

Ejemplo 15: Preparación de una disolución de recubrimiento de rapamicina, dexpanthenol e isomalt

Para esto, se disuelven 150 mg de rapamicina (Merck4Biosciences, Alemania) en 1000 μ l de acetato de etilo. Asimismo, se disuelven 60 mg de dexpanthenol en 500 μ l de etanol. Después se combinan ambas y se añaden 5 mg de isomalt (Carl Roth GmbH, Alemania).

10

Ejemplo 16: Recubrimiento de una prótesis endovascular con una disolución de recubrimiento de rapamicina/dexpanthenol y isomalt en los pliegues de un globo

Después de limpiar las prótesis endovasculares, se pulveriza una primera capa de la disolución de recubrimiento del Ejemplo 15 sobre la prótesis endovascular. Después de secar esta capa a temperatura ambiente, se pulveriza una segunda capa de la disolución de recubrimiento del Ejemplo 15 y, posteriormente, la prótesis endovascular se seca en una cámara de secado a 70° durante 30 min.

15

Posteriormente, si se desea, una prótesis endovascular recubierta o sin recubrir (prótesis endovascular desnuda) puede plegarse sobre él. También existe la posibilidad de recubrir una prótesis endovascular recubierta hemocompatible sobre el catéter del balón ya recubierto con un recubrimiento de elección por medio del método de pipeteado o método de pulverización.

20

Ejemplo 17: Investigaciones sobre las propiedades adhesivas de un recubrimiento

Para esto, se extrae un vaso sanguíneo de un cerdo y se guarda en solución salina fisiológica, que debe también perfundir a través del vaso. Posteriormente, el catéter del balón se expande en el vaso y se determina la cantidad de recubrimiento adherido a, además de la que queda, sobre el catéter del balón. Resultó que después de esta prueba todos los balones de catéter, que se fabricaron según los ejemplos, solo tuvieron pequeñas cantidades (< 15 %) de recubrimiento que quedan sobre la superficie del balón.

30

Ejemplo 18: Recubrimiento hemocompatible covalente de prótesis endovasculares:

Prótesis endovasculares limpias no expandidas hechas de acero inoxidable médico LVM 316 se sumergieron durante 5 minutos en una disolución al 2 % de 3-aminopropiltriétoxissilano en una mezcla de etanol/agua (50/50 : (v/v)) y después se secaron. Posteriormente, las prótesis endovasculares se lavaron durante la noche con agua desmineralizada.

35

Se disuelven 3 mg de heparina desulfatada y reacetilada en 30 ml de tampón MES 0,1 M (ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico) a pH 4,75 y se mezclan con 30 mg de p-toluenosulfonato de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbodiimida-metilo. Las prótesis endovasculares se agitaron en esta disolución a 4 °C durante la noche. Esto fue seguido de un amplio lavado con agua y disolución 4 M de NaCl.

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

- 5 1. Implante a corto plazo y/o implante a largo plazo, en el que la superficie del implante a corto plazo y/o implante a largo plazo está recubierta completa o parcialmente con una disolución estable fácil de untar en forma de un fundido subenfriado que contiene al menos una sustancia activa distribuida de forma molecularmente dispersa y al menos un vehículo, en el que la disolución estable fácil de untar sobre la superficie del implante a corto plazo y/o implante a largo plazo en forma de un fundido subenfriado contiene opcionalmente un inhibidor de la cristalización.
- 10 2. Implante a corto plazo y/o implante a largo plazo según la reivindicación 1, en el que la proporción de la al menos una sustancia activa y el al menos un vehículo oscila del 90 % en peso de la sustancia activa al 10 % en peso del vehículo al 10 % en peso de la sustancia activa al 90 % en peso del vehículo.
- 15 3. Implante a corto plazo y/o implante a largo plazo según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el al menos un vehículo está seleccionado del grupo que comprende o que consiste en poliéter, ácido polilactónico, polietilenglicol, poli(N-vinil)pirrolidona, N-dodecylpirrolidona, N-decylpirrolidona, N-octylpirrolidona, poli(alcoholes vinílicos), derivados de poli(alcoholes vinílicos), poliésteres glicolados, polifosfoésteres, poli(óxido de etileno)-óxido de propileno, poli(óxido de etileno), ácido hialurónico, copolímeros con PEG y polipropilenglicol, lípidos, fosfolípidos, ácido poliacrílico, poliácrilatos, carboximetilquitosanos, lanolina, vainillina, sorbitol, gelatina, derivados de gelatina, glicéridos parciales de ácido graso con un monocontenido del 50 al 95 % en peso, dióxido de silicio altamente disperso, celulosa, derivado de celulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, almidón, derivados de almidón, dextrinas, dextranos, α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, esteroides, colesterol, ácidos biliares, ácido cólico, ácido litocólico, N-alkyl-lactamas, N-dodecylcaprolactama, N-decylcaprolactama, N-octylcaprolactama, N-dodecylvalerolactama, N-decylvalerolactama, N-decylvalerolactama, monolauratos de polioxietilensorbitano, monopalmitatos de polioxietilensorbitano, monoestearato de polioxietilensorbitano, monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, polioxietileno oleil éter, bis-[alfa-metil-(4-metil-bencil)]-fenil-poliglicol éter, bis-[alfa-metil-(4-n-dodecil)]-fenil-poliglicol éter, bis-(4-metil-bencil)-fenil-poliglicol éter, bis-(4-n-dodecil-bencil)-fenil-poliglicol éter, tris-[alfa-metil-(4-metil-bencil)]-fenil-poliglicol éter, nonilfenol poliglicol éter y nonilfenol diglicol éter.
- 20 4. Implante a corto plazo y/o implante a largo plazo según la reivindicación 3, en el que el al menos un vehículo es dexpanthenol, ácido hialurónico, vainillina, carboximetilquitosano o PEG.
- 25 5. Implante a corto plazo y/o implante a largo plazo según una de las reivindicaciones 1 - 4, en el que el implante a corto plazo y/o implante a largo plazo es un balón de catéter con o sin una prótesis endovascular.
- 30 6. Balón de catéter según la reivindicación 5, en el que la al menos una sustancia activa es anti-reestenótica y está seleccionada del grupo que comprende o que consiste en: paclitaxel, docetaxel, sirolimus, biolimus A9, zotarolimus, everolimus, miolimus, novolimus, pimecrolimus, tacrolimus, ridaforolimus, temsirolimus, ciclosporina, vitamina K, propofol y diazepam.
- 35 7. Balón de catéter según la reivindicación 6, en el que la al menos una sustancia activa anti-reestenótica es paclitaxel.
- 40 8. Balón de catéter según la reivindicación 6, en el que la al menos una sustancia activa anti-reestenótica es sirolimus.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65