

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 519**

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: **06.07.2012** **E 12732678 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015** **EP 2729195**

54 Título: **Catéter con globo con un globo de catéter recubierto con sirolimus para la liberación controlada de sirolimus**

30 Prioridad:

08.07.2011 WO PCT/EP2011/003564

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

21.12.2015

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 2 554 519 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Catéter con globo con un globo de catéter recubierto con sirolimus para la liberación controlada de sirolimus

5 La invención se refiere a un globo de catéter de un catéter con globo que comprende un recubrimiento que consiste en o que contiene al menos un ácido graso omega, Shellac y sirolimus.

Opcionalmente, una prótesis endovasculares se engarza sobre un globo de catéter recubierto tal.

10 La aterosclerosis se caracteriza por degeneración progresiva crónica de las arterias con cambios progresivos en la pared del vaso. Mientras que una arteria sana es elástica y tiene una superficie interna lisa, una arteria enferma parece esclerótica e inelástica, engrosada y estrechada. Se llega a proliferación de tejido conjuntivo, depósitos intra- y extracelulares de colesterol y ácidos grasos, calcificación, además de una acumulación de colágeno y proteoglicanos. Este estrechamiento o incluso bloqueo de una arteria se llama estenosis. La mayoría de las áreas afectadas son sitios en los que el flujo de sangre laminar estacionario está interrumpido, tal como la ramificación de vasos.

20 Una manifestación común e importante de la aterosclerosis es la enfermedad cardíaca coronaria (ECC). Debido al estrechamiento del flujo coronario, el riesgo consiste en la oclusión parcial o completa de las ramas arteriales debido a la formación de trombos adicionales. Una arteria coronaria estrechada o bloqueada conduce a menos suministro de sangre, y por tanto de oxígeno, del músculo del corazón, cuya función apropiada está entonces en riesgo.

25 Se produce un infarto de miocardio si una o más arterias coronarias que suministran al corazón con sangre se bloquean completamente o críticamente. El músculo del corazón ya no es provisto con sangre y oxígeno suficiente y empiezan procesos que conducen a la muerte celular.

30 La dilatación de las arterias coronarias usando un catéter con globo y, si fuera necesario, la posterior implantación de una prótesis endovascular, representa una opción de tratamiento de la estenosis. Mientras tanto, la dilatación con globo está establecida como un método importante. El estrechamiento de los vasos coronarios, que fue producido por depósitos de material graso maleable, puede remediarse por la dilatación con globo, de manera que la cirugía de derivación es innecesaria en muchos casos.

35 Si la dilatación con globo sola no proporciona la promesa de éxito suficiente, debido a que la pared del vaso ya está gravemente comprometida debido a aterosclerosis muy avanzada, puede usarse una prótesis endovascular adicionalmente. La prótesis endovascular sigue permanentemente después de la eliminación del globo en la pared del vaso. Con el tiempo, las células de la pared del vaso crecen alrededor de la prótesis endovascular, de manera que se vuelve un soporte dentro de la pared arterial. La dilatación con globo y la implantación de prótesis endovasculares se usan frecuentemente simultáneamente. En 2007 se realizaron aproximadamente 300.000 intervenciones coronarias en Alemania [van Buuren y Horstkotte. 24. *Kardiologie*. 2009;3: 512 - 518].

45 A pesar de estas ventajas que proporciona una implantación de prótesis endovascular, también presenta claras desventajas. La dilatación con prótesis endovasculares puede producir un desgarro de la íntima, con posterior hemorragia entre la íntima y la media (disección), además de una lesión mecánica y eliminación de endotelio, llamado denudación, debido a que incluso una pequeña presión de ≥ 3 bar produce la completa destrucción del endotelio. Por tanto, la implantación de prótesis endovasculares es un procedimiento traumático, que conduce en un proceso multifactorial a una luz re-estrechada o re-estenosa, la llamada reestenosis dentro de la prótesis endovascular, que a su vez se inicia y prolonga por mecanismos celulares complejos reactivos [Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:224-30].

50 El desarrollo de la reestenosis dentro de la prótesis endovascular se divide en tres fases esenciales: inflamación, granulación y remodelación [Schillinger M, Minar E. Restenosis after percutaneous angioplasty: the role of vascular inflammation. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1:73-8]. Algunos minutos después de la denudación endotelial producida por la prótesis endovascular en la primera fase se produce la deposición de plaquetas sobre la pared del vaso dañada expuesta con respecto a la corriente sanguínea y granulocitos con núcleo segmentado e inmigran otras células inflamatorias con liberación de diversos factores de crecimiento. En la segunda fase, aproximadamente el 30 por ciento de las células de músculo liso estimuladas con elevada proliferación localizadas en la media migra del área de la media en la íntima, en la que cambian su fenotipo del tipo contráctil a secretor y secretan varias proteínas de la matriz en la luz. Así, el grado de migración y proliferación de células de músculo liso depende en gran medida del grado de inflamación inicial. Además, en la segunda fase va a registrarse una endotelización inicial de la prótesis endovascular (re-endotelización). Si la re-endotelización se retrasa, hay una acumulación de células fenotípicamente modificadas de músculo liso en la luz del vaso. Este proceso parece estar asociado a una elevada hiperplasia de la íntima [Grewé PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Muller KM. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:157-63. Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, Holmes DR. Restenosis and the proportional neointimal

response to coronary artery injury: results in a porcine model. J Am Coll Cardiol. 1992;19:267-74].

Para prevenir la inducción de reestenosis, el uso de agentes antiproliferativos es apropiado. La dosis sistémica de citostático no es posible en este caso, debido a que, por una parte, concentraciones sistémicas eficaces administradas en el corazón son tóxicas y, por otra parte, concentraciones sistémicas bien toleradas serían ineficaces en el corazón [Kolodgie FD, John M, Khurana C, Farb A, Wilson PS, Acampado E, Desai N, Soon-Shiong P, Virmani R. Sustained reduction of in-stent neointimal growth with the use of a novel systemic nanoparticle paclitaxel. Circulation. 2002;106:1195-8].

Los globos de catéter recubiertos ya se conocen del documento WO 2005/089855 A1. La solicitud de patente internacional WO 2004/028582 A1 desvela globos con múltiples pliegues que están recubiertos, especialmente dentro de los pliegues, con una composición de un agente farmacológico y un medio de contraste. Un método para el recubrimiento por espray de globos de catéter se describe en el documento WO 2004/006976 A1.

Los ácidos grasos son sustancias insolubles en agua, aceitosas o grasas, que representan, además del agua, enzimas e hidratos de carbono, biomoléculas importantes, que sirven tanto en la forma de triacilglicerinas como combustible para la obtención de energía química y puede almacenarse como que asegura la formación y la duración de la célula en forma de compuestos constituyentes de la membrana tales como fosfoglicéridos y esfingolípidos.

El documento EP 0 404 683 B1 describe la utilización de ácidos grasos sobre superficies médicas, que están en contacto con la sangre. Los ácidos grasos, y especialmente el ácido linoleico, están unidos covalentemente al polímero hidrófilo usado para la mejora de su hemocompatibilidad. Ejemplos de uso mencionados son órganos artificiales, dializadores, filtros de sangre y catéteres.

El documento WO 03 039 612 A también se refiere al conocido efecto antitrombótico y antiproliferativo de los ácidos grasos insaturados sobre el sistema cardiovascular y describe por primera vez un recubrimiento de prótesis endovasculares con aceites comprables tales como aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de palma y aceite de pescado y especialmente de aceite de hígado de bacalao. Los aceites líquidos usados se utilizan como recubrimiento antitrombótico.

El documento WO2007/047781 describe dispositivos médicos, tales como globos de catéter, recubiertos con un gel reticulado no polimérico hidrófobo que comprende un agente terapéutico y un ácido graso. El agente terapéutico es preferentemente sirolimus. El ácido graso puede proporcionarse por, por ejemplo, aceite de pescado. El recubrimiento puede comprender además excipientes, tensioactivos y/o una capa superior para adaptar el perfil de liberación del fármaco.

El objetivo de la presente invención es proporcionar una matriz para la liberación controlada de sirolimus durante la dilatación. Así, el objetivo de la presente invención es proporcionar un globo de catéter que eluye sirolimus que es altamente eficaz en el tratamiento y la prevención de reestenosis.

Es adicionalmente un objetivo de la presente invención aplicar sirolimus sobre un globo de catéter de tal manera que se cree un recubrimiento que pueda transferirse eficazmente a la pared del vaso, pero se desprenda fácilmente del globo durante el inflado de manera que pueda lograrse un efecto terapéutico referente a la reducción de reestenosis.

Se ha descubierto de manera sorprendente que ciertos ácidos grasos, aceites y grasas que existen de forma natural, y especialmente ácidos grasos libres, y más preferentemente ácidos grasos insaturados libres, se adhieren suficientemente fuerte a la superficie de un globo de catéter, de manera que la mayoría del recubrimiento biológico permanece sobre la superficie cuando el catéter con globo se introduce en un vaso u otra cavidad del cuerpo de un paciente. Cuando el globo de catéter se coloca en el sitio de tratamiento en el vaso del paciente, el al menos un ácido graso, aceite o grasa, junto con el sirolimus contenido en el recubrimiento, también, se transfieren directamente al tejido que está tratándose. Esto se produce por el efecto adsorbente lipófilo de al menos un ácido graso, aceite o grasa, y especialmente ácidos grasos insaturados libres y más preferentemente ácidos grasos omega libres. La capacidad de unión natural y captación celular del al menos un ácido graso, aceite o grasa produce un efecto inesperado sobre la permeación del sirolimus durante la liberación al tamaño tratado del vaso. El uso de una mezcla de sirolimus con el al menos un ácido graso, aceite o grasa (posteriormente llamado complejo de ácido graso-fármaco) mejora considerablemente la penetración de sirolimus en el tejido tratado por la absorción natural del complejo de ácido graso-fármaco. Como la capacidad de unión biológica del complejo de ácido graso-fármaco es muy alta para muchos tipos de tejido, el complejo de ácido graso-fármaco se desprende fácilmente de la superficie del globo de catéter y se transfiere al tejido tratado. El complejo de ácido graso-fármaco permanece químicamente intacto. Además, no se necesitan reacciones bioquímicas o fisiológicas adicionales para desprender el recubrimiento que comprende el al menos un ácido graso, aceite o grasa, especialmente ácidos grasos insaturados libres y más preferentemente ácidos grasos omega libres, de la superficie del globo. Tras la dilatación del catéter con globo, el complejo de ácido graso-fármaco se transfiere a la pared del vaso durante la vasodilatación debido a que el complejo de ácido graso-fármaco sobre la superficie del globo se pone en contacto con la pared del vaso. Esta transferencia directa al sitio de tratamiento limita los efectos sistémicos del sirolimus, pero logra efectos locales deseados.

5 Sorprendentemente, los datos experimentales han mostrado adicionalmente que el uso de al menos un ácido graso, aceite o grasa, y especialmente ácidos grasos insaturados libres, y más preferentemente ácidos grasos omega 3 y 6
 10 libres, reduce la probabilidad de inflamación que puede inducirse por la dilatación de un globo de catéter y opcionalmente implantación de prótesis endovascular. Se sabe que ácidos grasos, aceites o grasas específicas, tales como ácidos grasos omega, y especialmente ácidos grasos omega-3 y omega-6, no son bien tolerados por el cuerpo de un paciente, sino que también tienen ellos mismos un efecto fisiológico y terapéutico. Tales ácidos grasos, aceites o grasas, tales como ácidos grasos omega, y especialmente ácidos grasos omega-3 y omega-6, reducen la inflamación que se produce comúnmente, que se produce por el contacto bajo presión del globo de catéter con el
 15 tejido que va a tratarse. La mezcla del agente activo con un ácido graso, aceite o grasa tal, especialmente ácidos grasos insaturados libres, y más preferentemente ácidos grasos omega libres, reduce eficazmente la aparición de inflamación. Esto conduce a su vez a una mejora inesperada de la captación celular del sirolimus en el tejido que va a tratarse. El complejo de ácido graso-fármaco potencia adicionalmente la captación celular del sirolimus, debido a que durante la dilatación con globo el recubrimiento de sirolimus se unta en la pared del vaso.

20 La invención se refiere a un globo de catéter que comprende un recubrimiento con al menos un ácido graso, aceite o grasa, tal como ácidos grasos insaturados libres, preferentemente ácidos grasos omega libres, y especialmente ácidos grasos omega-3 y omega-6, y sirolimus. Además, la presente invención se refiere a catéteres con globo que comprenden un globo de catéter tal recubierto según la presente invención.

25 Cualquier globo de catéter convencional, globo de bifurcación, globos de angioplastia, globo de valvuloplastia, además de globo plegado o globo de catéter especial, puede usarse como globo de catéter de la presente invención. El término "globo de catéter", respectivamente "globo de catéter convencional", también se refiere a tales globos de catéter dilatables que normalmente sirven para colocar una prótesis endovascular por medio de dilatación. Además, también se refiere a globos de catéter no dilatables para la colocación de prótesis endovasculares adecuada para auto-expandir prótesis endovasculares y llevar una envoltura extraíble sobre la prótesis endovascular para evitar la prematura expansión de prótesis endovasculares.

30 Globos de bifurcación se refiere a globos de catéter para tratar una bifurcación de un vaso, especialmente de un vaso sanguíneo. Tales globos pueden tener dos brazos o consistir en dos globos combinados o dos separados que se usan contemporáneamente o consecutivamente para el tratamiento de una bifurcación de vaso, respectivamente, la colocación de una o dos prótesis endovasculares en una bifurcación de vaso o en la proximidad inmediata de una bifurcación de vaso.

35 Globos plegados se refiere a globos como se describen, por ejemplo, en los documentos EP 1189553 B1, EP 0519063 B1, WO 03/059430 A1 y WO 94/23787 A1, que tienen "pliegues" en el estado comprimido del globo que se abren al menos parcialmente cuando se expande el globo.

40 Globos especiales se refiere especialmente a globos con poros, particularmente microporos, que permiten que los líquidos y disoluciones pasen a su través durante la expansión o al aplicar presión. Un globo tal con microporos se desvela en el documento EP 383 429 A. Además, el término globo especial se refiere a globos con una superficie especialmente diseñada con microagujas como se describe en el documento WO 02/043796 A2 o a un globo de catéter como se desvela en el documento WO 03/026718 A1 con una superficie micro-bruta o nano-bruta para incorporar agentes activos con o sin sustancias portadoras.

45 Los globos de valvuloplastia se usan para la dilación de una válvula del corazón patológicamente estrechada, en la que el globo que está unido a un catéter se empuja a la constricción y posteriormente se dilata.

50 El término globo o globo de catéter se refiere básicamente a cada dispositivo médico expansible y recomprimible, además de temporalmente inflable, normalmente usado junto con un catéter. El globo de catéter puede consistir en materiales corrientes, especialmente polímeros como se describe adicionalmente más adelante, y particularmente de poliamida como, por ejemplo, PA 12, poliéster, poliuretano, poliacrilatos, poliéteres, etc.

55 Los globos recubiertos según la invención o un catéter con globo que comprende un globo tal son adecuados para prevenir o para reducir la reestenosis. El uso de un globo recubierto según la invención no está limitado así a un primer tratamiento de vasos estenóticos, pero también son particularmente útiles para tratar o prevenir satisfactoriamente una reestenosis que se produce (por ejemplo, reestenosis dentro de prótesis endovasculares) y una reoclusión recurrente.

60 Los globos recubiertos según la invención pueden usarse sin una prótesis endovascular o con una prótesis endovascular engarzada. Las prótesis endovasculares pueden consistir asimismo en materiales comunes como, por ejemplo, acero inoxidable médico, titanio, cromo, vanadio, tungsteno, molibdeno, oro, Nitinol, magnesio, hierro, aleaciones de los metales anteriormente dichos, además de material polimérico como, por ejemplo, quitosano, heparanos, polihidroxibutiratos (PHB), poliglicéridos, polilactidas y copolímeros de los materiales anteriormente dichos.

65

La presente invención se refiere a un globo de catéter recubierto con sirolimus y al menos un ácido graso, aceite o grasa, tal como ácidos grasos omega, y especialmente ácidos grasos omega-3 y omega-6. Preferentemente, los globos recubiertos de catéter según la invención se usan sin una prótesis endovascular unida, pero también es posible el uso con una prótesis endovascular engarzada. Si se usa una prótesis endovascular engarzada, la prótesis endovascular puede estar desnuda o asimismo recubierta, por lo que la prótesis endovascular puede tener un recubrimiento diferente y también un agente activo diferente del recubrimiento del globo de catéter.

El término "recubrimiento", como se usa en el presente documento, debe comprender no solo un recubrimiento de la superficie del globo de catéter, sino también un relleno o recubrimiento de pliegues, cavidades, poros, microagujas u otros espacios rellenables, entre o en el material de globo.

Las sustancias adecuadas para el recubrimiento de la superficie de los globos de catéter con globo comprenden, entre otras, aceites, grasas y ácidos grasos, que se describen más abajo en más detalle.

Se prefiere si el al menos un aceite se elige del grupo que comprende o que consiste en aceite de oliva, aceite de cáñamo, aceite de maíz, aceite de nueces, aceite de canola, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de semilla de amapola, aceite de alazor, aceite de germen de trigo, aceite de pepitas de uva, aceite de onagra, aceite de borraja, aceite de comino negro, chía, aceite de algas, aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao y/o mezclas de los aceites anteriormente mencionados. Son especialmente adecuadas mezclas de los compuestos insaturados puros.

Es más preferido usar ácidos grasos sintéticos o naturales puros, mientras que el uso de ésteres de ácidos grasos o sales de ácidos grasos o lípidos o glicéridos que contienen ácidos grasos covalentemente unidos no es preferido para el recubrimiento del globo de catéter según la invención. Los inventores encontraron que solo ácidos grasos libres, y especialmente ácidos grasos insaturados libres, son capaces de lograr el efecto inventivo de la profilaxis de la reestenosis y tratamiento de la reestenosis, mientras que las sales y ésteres y amidas de los ácidos grasos no son capaces de lograr un tratamiento o prevención eficaz tal de la reestenosis. Por consiguiente, ésteres de ácidos grasos y sales de ácidos grasos, u otros compuestos obtenidos haciendo reaccionar el grupo carboxilato del ácido graso covalentemente con otras sustancias tales como aminas o alcoholes o haluros de ácido, no se usan y no deben usarse para el recubrimiento según la presente invención. Además, tampoco son adecuados los aldehídos grasos y alcoholes grasos obtenidos mediante la reducción del ácido graso para la presente invención. Por tanto, los inventores encontraron que el uso de ácidos grasos libres, y especialmente ácidos grasos insaturados libres, son esenciales para obtener el efecto inventivo.

Como se usa en el presente documento, el término "ácido graso" se refiere a compuestos de la fórmula general R-COOH en la que R es la cadena de carbono del ácido graso que contiene preferentemente dobles y/o triples enlaces, y más preferentemente entre 1 y 5 dobles enlaces. La cadena de carbono R contiene preferentemente entre 9 y 29, más preferentemente entre 11 y 27, todavía más preferentemente entre 13 y 25, todavía más preferentemente entre 15 y 23, y lo más preferentemente entre 17 y 21 átomos de carbono. Preferentemente, estos átomos de carbono forman una cadena lineal sin ramificar.

Preferentemente, los ácidos grasos insaturados se eligen del grupo que comprende ácidos grasos omega-3, omega-6, omega-7 y omega-9. Los ácidos grasos omega-3, omega-6 y omega-9 son más preferidos y los ácidos grasos omega-3, además de omega-6, son incluso más preferidos, mientras que los ácidos grasos omega-3 son los más preferidos.

Los ácidos grasos omega-3 (también llamados ácidos grasos ω -3 o ácidos grasos n-3) son una clase de ácidos grasos poliinsaturados esenciales con el último doble enlace en la tercera posición de carbono desde el extremo terminal de metilo. Ácidos grasos omega-6 análogos son una clase de ácidos grasos poliinsaturados esenciales con el doble enlace inicial en la posición del sexto carbono desde el grupo metilo.

Las siguientes Tablas 1 a 4 muestran un listado de los ácidos grasos omega, que se usan preferentemente en la presente invención.

Tabla 1: Ácidos grasos omega-3

	Nombre común	Nombre lípido	Nombre químico
5	Ácido Hexadecatrienoico (HTA)	16:3 (<i>n</i> -3)	<i>all-cis</i> -7,10,13- Ácido Hexadecatrienoico
	Ácido α -Linolenico (ALA)	18:3 (<i>n</i> -3)	<i>all-cis</i> -9,12,15- ácido octadecatrienoico
	Ácido Estearidonico (SDA)	18:4 (<i>n</i> -3)	<i>all-cis</i> -6,9,12,15- ácido octadecatetraenoico
10	Ácido Eicosatrienoico (ETE)	20:3 (<i>n</i> -3)	<i>all-cis</i> -11,14,17- ácido eicosatrienoico
	Ácido Eicosatetraenoico (ETA)	20:4 (<i>n</i> -3)	<i>all-cis</i> -8,11,14,17- ácido eicosatetraenoico
15	Ácido Eicosapentaenoico (EPA)	20:5 (<i>n</i> -3)	<i>all-cis</i> -5,8,11,14,17- ácido eicosapentaenoico
	Ácido Heneicosapentaenoico (HPA)	21:5 (<i>n</i> -3)	<i>all-cis</i> -6,9,12,15,18- ácido heneicosapentaenoico
	Ácido Docosapentaenoico (DPA)	22:5 (<i>n</i> -3)	<i>all-cis</i> -7,10,13,16,19- ácido docosapentaenoico
20	Ácido Docosahexaenoico (DHA)	22:6 (<i>n</i> -3)	<i>all-cis</i> -4,7,10,13,16,19- ácido <i>docosahexaenoico</i>
	Ácido Tetracosapentaenoico	24:5 (<i>n</i> -3)	<i>all-cis</i> -9,12,15,18,21- ácido tetracosapentaenoico
25	Ácido Tetracosahexaenoico (Ácido Nisinico)	24:6 (<i>n</i> -3)	<i>all-cis</i> -6,9,12,15,18,21- ácido tetracosahexaenoico

Otros ácidos grasos omega-3 preferidos están seleccionados del grupo que consiste en o que comprende: ácido eicosapentaenoico (EPA C20:5), ácido eicosatrienoico (ETE C20:3), ácido eicosatetraenoico (ETA C20:4), ácido docosahexaenoico (DHA C22:6), ácido hexadecatrienoico (HTAC16:3), ácido estearidónico (SDA C18:4), ácido heneicosapentaenoico (HPA C21:5), ácido docosapentaenoico (DPA C22:5), ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosahexaenoico y ácido α -linolénico (ALA C18:3), además de mezclas de los ácidos grasos anteriormente mencionados. Estas mezclas comprenden especialmente mezclas de los compuestos insaturados puros. Especialmente se prefiere el ácido graso omega-3 ácido α -linolénico (ALA C18:3) (véase la Tabla 1).

Tabla 2: Ácidos grasos omega-6

	Nombre común	Nombre lípido	Nombre químico
40	Ácido Linolenico (LA)	18:2 (<i>n</i> -6)	<i>all-cis</i> -9,12- Ácido octadecadienoico
	Ácido Gamma-linolenico (GLA)	18:3 (<i>n</i> -6)	<i>all-cis</i> -6,9,12- Ácido octadecatrienoico
	Ácido Eicosadienoico	20:2 (<i>n</i> -6)	<i>all-cis</i> -11,14- Ácido eicosadienoico
	Ácido Dihomo-gamma-linolenico (DGLA)	20:3 (<i>n</i> -6)	<i>all-cis</i> -8,11,14- Ácido eicosatrienoico
	Ácido Arachidonico (AA)	20:4 (<i>n</i> -6)	<i>all-cis</i> -5,8,11,14- Ácido eicosatetraenoico
45	Ácido Docosadienoico	22:2 (<i>n</i> -6)	<i>all-cis</i> -13,16- Ácido docosadienoico
	Ácido Adrenico	22:4 (<i>n</i> -6)	<i>all-cis</i> -7,10,13,16- Ácido docosatetraenoico
	Ácido Docosapentaenoico	22:5 (<i>n</i> -6)	<i>all-cis</i> -4,7,10,13,16- Ácido docosapentaenoico
	Ácido Tetracosatetraenoico	24:4 (<i>n</i> -6)	<i>all-cis</i> -9,12,15,18- Ácido tetracosatetraenoico
	Ácido Tetracosapentaenoico	24:5 (<i>n</i> -6)	<i>all-cis</i> -6,9,12,15,18- Ácido tetracosapentaenoico
50	Ácido Calendico	18:3 (<i>n</i> -6)	8E,10E,12Z- Ácido octadecatrienoico

Otros ácidos grasos omega-6 preferidos están seleccionados del grupo que consiste en o que comprende: ácido linolénico (LA C18:2), ácido gamma-linolénico (GLA C18:3), ácido eicosadienoico (C20:2), ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA 20:3), ácido araquidónico (AA C20:4), ácido docosadienoico (C22:2), ácido docosapentaenoico (C22:5), ácido tetracosatetraenoico (24:4) y ácido caléndico (18:3), además de mezclas de los ácidos grasos anteriormente mencionados (véase la Tabla 2).

Tabla 3: Ácidos grasos omega-7

Nombre común	Nombre lípido	Nombre químico
ninguno	12:1 (<i>n</i> -7)	Ácido 5-Dodecenoico
ninguno	14:1 (<i>n</i> -7)	Ácido 7-Tetradecenoico
Ácido Palmitoleico	16:1 (<i>n</i> -7)	Ácido 9-Hexadecenoico
Ácido Vaccénico	18:1 (<i>n</i> -7)	Ácido 11-Decenoico
Ácido Paullínico	20:1 (<i>n</i> -7)	Ácido 13-Eicosenoico
ninguno	22:1 (<i>n</i> -7)	Ácido 15-Docosenoico
ninguno	24:1 (<i>n</i> -7)	Ácido 17-Tetracosenoico

Otros ácidos grasos omega-7 preferidos se eligen del grupo que consiste en: ácido 5-dodecenoico, ácido 7-tetradecenoico, ácido palmitoleico, ácido vaccénico, ácido paullínico, ácido 15-docosenoico y ácido 17-tetracosenoico.

Tabla 4: Ácidos grasos omega-9

Nombre común	Nombre lípido	Nombre químico
Ácido oleico	18:1 (<i>n</i> -9)	Ácido 9-octadecenoico
Ácido Eláidico	18:1 (<i>n</i> -9)	Ácido (E)-octadec-9-enoico
Ácido eicosenoico	20:1 (<i>n</i> -9)	Ácido cis-11-eicosenoico
Ácido mead	20:3 (<i>n</i> -9)	Ácido 5,8,11 -eicosatrienoico
Ácido erucico	22:1 (<i>n</i> -9)	Ácido 13-docosenoico
Ácido nervónico	24:1 (<i>n</i> -9)	Ácido 15-tetracosenoico

Otros ácidos grasos omega-9 preferidos se eligen del grupo que consiste en: ácido oleico, ácido eláidico, ácido eicosenoico, ácido Mead, ácido erúcico y ácido nervónico.

El aceite de pescado y el aceite de hígado de bacalao contienen principalmente ácido eicosapentaenoico (EPA C20:5) y ácido docosahexaenoico (DHA C22:6), además de poco ácido α -linolénico (ALA C18:3). Los ácidos grasos omega-3 pueden encontrarse no solo en aceite de pescado, sino también en aceites vegetales. Otros ácidos grasos insaturados, tales como los ácidos grasos omega-6, están presentes en aceites de origen herbal, que aquí constituyen parcialmente una mayor proporción que en grasas animales. Por tanto, se recomiendan diferentes aceites vegetales tales como aceite de linaza, aceite de nueces, aceite de linaza, aceite de onagra con, por consiguiente, alto contenido de ácidos grasos esenciales como aceites comestibles especialmente de alta calidad y valiosos. Especialmente el aceite de linaza representa un valioso proveedor de ácidos grasos omega-3 y omega-6 y se conoce desde hace décadas como aceite comestible de alta calidad.

La siguiente Tabla 5 muestra un listado de componentes de ácidos grasos en diferentes aceites, que se usan preferentemente en la presente invención.

Tabla 5: Componentes de ácidos grasos de diferentes aceites

Especies de aceites	Ácido Oleico (C 18:1) omega-9	Ácido Linoleico (C 18:2) omega-6	Ácido Linolénico (C 18:3) omega-3	Ácido Eicosapentaenoico (C 20:5) omega-3	Ácido Docosahexaenoico (C 22:6) omega-3
Aceite de Oliva	70	10	0	0	0
Aceite de Maíz	30	60	1	0	0
Aceite de linaza	20	20	60	0	0
Aceite de hígado de bacalao	25	2	1	12	8
Aceite de pescado	15	2	1	18	12

Otros ácidos grasos insaturados que pueden usarse según la presente invención pueden seleccionarse de las siguientes Tablas 6 a 8:

Tabla 6: Ácidos grasos monoolefínicos

Nombre sistemático	Nombre Común	Nombre Abreviado
ácido cis-9-tetradecenoico	ácido myristoleico	14:1 (n-5)
ácido cis-6-octadecenoico	ácido petroselinico	18:1 (n-12)
ácido cis-9-eicosenoico	ácido gadoleinico	20:1 (n-11)
ácido t9-octadecenoico	ácido elaidínico	
ácido t11-octadecenoico	ácido t-vacénico	
ácido t3-hexadecenoico		trans-16:1 (n-13)

Tabla 7: Ácidos grasos poli-insaturados

Nombre sistemático	Nombre Común	Nombre Abreviado
ácido 8,11,14,17-eicosatetraenoico	-	20:4(n-3)
ácido 9c,11t,13t-eleostearinoico		
ácido 8t,10t,12c-calendinoico		
ácido 9c,11 t,13c-catal picoico		
ácido 4,7,9,11,13,16,19-docosahepta-decanoico		
	ácido estellaheptaenoico	
	ácido taxol ic	all-cis-5,9-18:2
	ácido pinolenico	all-cis-5,9,12-18:3
	ácido esciadonico	all-cis-5,11,14-20:3

Tabla 8: Ácidos grasos acetilénicos

Nombre sistemático	Nombre Común
Ácido 6-octadecenoico	Ácido tarinico
Ácido t11-octadecen-9-ynoico	Ácido santalbinico o ximeninico
Ácido 9-octadecenoico	Ácido estearolinico
Ácido 6-octadecen-9-ynoico	Ácido 6,9-octadeceninico
Ácido t10-heptadecen-8-ynoico	Ácido pyrulinico
Ácido 9-octadecen-12-ynoico	Ácido crepenynico
Ácido t7,t11-octadecadiene-9-ynoico	Ácido heisterinico
Ácido t8,t10-octadecadiene-12-ynoico	-
Ácido 5,8,11,14-eicosatetraynoico	ETYA

En la presente invención se usan preferentemente ácidos grasos insaturados, más preferentemente ácidos grasos poliinsaturados, incluso más preferentemente ácidos grasos omega-3, omega-6, omega-7 o omega-9, todavía más preferentemente ácidos grasos omega-3 y omega-6, y lo más preferentemente ácidos grasos omega-3.

Dentro de los ácidos grasos omega-3 más preferidos se prefieren las siguientes especies: ácido α -linolénico (ALA), ácido estearidónico (SDA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido docosahexaenoico (DHA).

Dentro de los ácidos grasos omega-6 preferidos se prefieren las siguientes especies: ácido linoleico (LA), ácido gamma-linolénico (GLA), ácido eicosadienoico, ácido dihomogamma-linolénico (DGLA), ácido araquidónico (AA), ácido docosadienoico, ácido adrénico y ácido docosapentaenoico.

Dentro de los ácidos grasos omega-7 se prefieren las siguientes especies: ácido vaccénico y ácido paulínico.

Dentro de los ácidos grasos omega-9 se prefieren las siguientes especies: ácido oleico, ácido elaídico, ácido eicosenoico y ácido Mead.

Según la invención se prefiere que la superficie del globo de un catéter con globo esté recubierta con al menos un ácido graso, aceite o grasa, y preferentemente al menos un ácido graso que contiene una cantidad de ácidos grasos insaturados de al menos el 38 por ciento en peso. Se prefiere adicionalmente si el al menos un ácido graso, aceite o grasa, y preferentemente al menos un ácido graso usado en el recubrimiento según la invención, contiene una cantidad de al menos el 52 por ciento en peso, preferentemente del 59 por ciento en peso, todavía preferido del 68

por ciento en peso, y lo más preferentemente del 76 por ciento en peso de ácidos grasos insaturados.

El recubrimiento biocompatible que comprende al menos un ácido graso, especialmente ácidos grasos insaturados libres, y más preferentemente ácidos grasos omega libres o grasa sobre la superficie del globo, proporciona la compatibilidad con la sangre necesaria del catéter con globo y es al mismo tiempo un vehículo adecuado para sirolimus. Según la invención, el sirolimus se disuelve, suspende, emulsiona o dispersa en el al menos un ácido graso, aceite o grasa, especialmente en el al menos un ácido graso insaturado libre y más preferentemente ácido graso omega libre, para la aplicación del recubrimiento a la superficie del globo. El uso de al menos un ácido graso, aceite o grasa, tal como ácidos grasos omega, y especialmente ácidos grasos omega-3 y omega-6, es particularmente ventajoso en combinación con menos agentes activos lipófilos tales como sirolimus, ya que entonces aumenta la lipofilia del recubrimiento entero. Así, puede garantizarse que también agentes activos hidrófilos o menos lipófilos se adhieren a una extensión de la superficie durante la dilatación de la pared de la arteria principalmente lipófila y posteriormente penetren en el tejido. El recubrimiento de globo lipófilo también protege al sirolimus, un agente activo relativamente hidrófilo, de la prematura liberación por la corriente sanguínea durante la inserción del catéter. El recubrimiento lipófilo de al menos un ácido graso, especialmente ácidos grasos insaturados libres, y más preferentemente ácidos grasos omega libres, aceite o grasa, que contiene sirolimus, se transfiere al menos parcialmente a la pared del vaso, en la que puede formar un depósito del que puede transmitirse sirolimus a y en las células.

Así, el recubrimiento lipófilo resuelve al menos dos problemas, por una parte, el sirolimus se protege contra el prematuro desprendimiento durante la inserción del globo de catéter y, por otra parte, después de la dilatación se forma una matriz para sirolimus sobre la pared del vaso, de la que puede administrarse sirolimus a las células durante un cierto periodo, en el que dicha matriz lipófila es fisiológicamente compatible y puede degradarse por medios naturales, preferentemente sin formar metabolitos perjudiciales. Para el tratamiento de estenosis fuertemente estenosadas, la matriz lipófila también contribuye a la reducción de procesos inflamatorios y para el transporte de al menos un agente activo profundo en la estenosis dilatada y así proporciona una administración de sirolimus mejorada.

El sirolimus se usa con respecto a la presente invención como agente activo. El sirolimus puede usarse individualmente o combinado con otras sustancias activas antiproliferativas, antimigrativas, antiangiogénicas, anti-reestenóticas, citostáticas o citotóxicas que tienen la misma concentración o diferente. Estos agentes activos pueden disolverse, emulsionarse, suspenderse o dispersarse en el al menos un ácido graso, tal como ácido graso omega, y especialmente ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, de manera que solo existe una capa sobre la superficie del globo. Una inclusión tal de sirolimus y opcionalmente otros agentes activos garantiza que tenga lugar una liberación a corto plazo y controlada de los agentes activos de la matriz por la dilatación con globo durante la vasodilatación. Además, existe la posibilidad de que el sirolimus o la combinación de sirolimus y al menos otro agente activo se aplique a la superficie después del recubrimiento del globo de catéter con el al menos un ácido graso, aceite o grasa, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, que entonces absorberá sirolimus opcionalmente en combinación con otro agente activo. Sin embargo preferentemente se usa sirolimus como el único agente activo en el recubrimiento del globo y preferentemente no se combina con otros agentes activos como se menciona a continuación.

Es una posible realización de la presente invención que el al menos otro agente activo usado en combinación con sirolimus se seleccione del grupo que consiste en o que comprende: biolimus A9, miolimus, novolimus, pimecrolimus, tacrolimus, temsirolimus, zotarolimus, everolimus, ridaforolimus, somatostatina, roxitromicina, dunaimicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, claritromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, etopósido, tenipósido, nimustina, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxiciclofosfamida, estramustina, melfalan, ifosfamida, trofosfamida, clorambucilo, bendamustina, dacarbazina, busulfano, procarbazona, treosulfano, temozolomida, tiotepa, daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrona, idarubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomycin, metotrexato, fludarabina, fludarabina-5'-dihidrogenofosfato, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracilo, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, amsacrina, irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, aldesleucina, tretinoína, asparaginasa, pegaspargasa, anastrozol, exemestano, letrozol, formestano, aminoglutetimida, adriamicina, azitromicina, espiramicina, cefarantina, inhibidor 2w de la proliferación del smc, epitolona A y B, mitoxantrona, azioprina, micofenolato mofetilo, c-myc-antisentido, b-myc-antisentido, ácido betulínico, camptotecina, PI-88 (oligosacárido sulfatado), hormona estimulante de melanocitos (α -MSH), proteína C activada, inhibidor de IL-1 β , timosina α -1, ácido fumárico y sus ésteres, calcipotriol, tacalcitol, lapacol, β -lapachona, podofilotoxina, betulina, 2-etilhidrazida del ácido podofilico, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferón α -2b, lenograstim (r-HuG-CSF), filgrastim, macrogol, dacarbazina, basiliximab, daclizumab, selectina (antagonista de citocina), inhibidor de CETP, cadherinas, inhibidores de citoquinina, inhibidor de COX-2, NFkB, angiopeptina, ciprofloxacina, camptotecina, fluroblastina, anticuerpos monoclonales, que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas de bFGF, probuco, prostaglandinas, 1,11-dimetoxicantín-6-ona, 1-hidroxí-11-metoxicantín-6-ona, escopoletina, colchicina, donantes de NO, tetranitrato de pentaeritriol, sidnoniminas, S-nitrosoderivados, tamoxifeno, estaurosporina, β -estradiol, α -estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast,

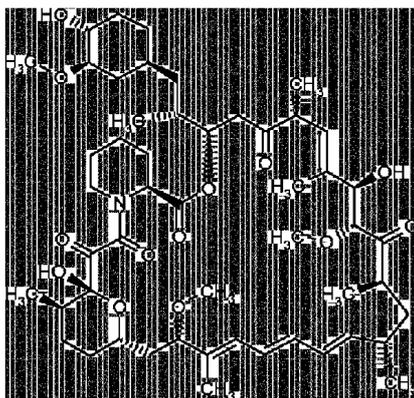
kamebakaurina y otros terpenoides, que se aplican en la terapia del cáncer, verapamilo, inhibidores de tirosina cinasas (tirfoquinas), ciclosporina A, paclitaxel y derivados del mismo, 6- α -hidroxi-paclitaxel, baccatina, taxotere, oligómeros macrocíclicos sintéticamente producidos, además de obtenidos de fuentes nativas, de subóxido de carbono (MCS) y derivados de los mismos, mofebutazona, acemetacina, diclofenaco, lonazolaco, dapsona, ácido o-carbamoilfenoxiacético, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, fosfato de cloroquina, penicilamina, tumstatina, avastina, hidroxiclороquina, auranofina, aurotiomalato sódico, oxaceprol, celecoxib, β -sitosterina, ademetonina, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, aescina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, proteína S 100, bacitracina, antagonistas de receptores de vitronectina, azelastina, estimulante de guanidil ciclasa, inhibidor tisular de la proteinasa-1 y -2 de metal, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores de virus, fragmentos de ADN y de ARN, inhibidor-1 del activador de plasminógeno, inhibidor-2 del activador de plasminógeno, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1; antibióticos, cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefotaxim, tobramicina, gentamicina, penicilinas, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, antitrombóticos, argatroban, aspirina, abciximab, antitrombina sintética, bivalirudina, coumadina, enoxaparina, heparina desulfatada y N-reactilada, activador tisular del plasminógeno, receptor de la membrana de plaquetas GpIIb/IIIa, anticuerpos inhibidores del factor X_a, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, sal de sodio del ácido 2-metiltiazolidin-2,4-dicarboxílico, prourocinasa, estreptocinasa, warfarina, urocinasa, vasodilatadores, dipiramidol, trapidilo, nitroprusiatos, antagonistas de PDGF, triazolopirimidina y seramina, inhibidores de ACE, captoprilo, cilazaprilo, lisinoprilo, enalaprilo, losartan, inhibidores de tioproteasas, prostaciclina, vapirost, interferón α , β y γ , antagonistas de histamina, bloqueantes de serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis, halofuginona, nifedipina, tocoferol, vitamina B1, B2, B6 y B12, ácido fólico, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, ácidos boswelínicos y derivados de los mismos, leflunomida, anakinra, etanercept, sulfasalazina, etopósido, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainamida, ácido retinoico, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotalol, amidorona, esteroides naturales y sintéticamente producidos, inotodiol, maquirosida A, galakinósido, mansonina, estreblósido, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, agentes antivirales, aciclovir, ganciclovir, zidovudina, antimicóticos, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprozoicos, cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales, hipocaeosulina, barringtogenol-C21-angelato, 14-dehidroagrostistaquina, agrosquerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatotodiolidas, ácido 4,7-oxicicloanisomélico, baccharinoides B1, B2, B3, tubeimosida, bruceanol A, B y C, bruceantinosidas C, yadanziosidas N y P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptánico A, zeorina, isoiridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longicaurina B, esculponeatina C, kamebaunina, leucamenina A y B, 13,18-dehidro-6- α -senecioiloxichaparrina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, además de cimarina, apocimarina, ácido aristolóquico, anopterina, hidroxianopterina, anemonina, protoanemonina, berberina, cloruro de queliburina, citoxina, sinococulina, combrestatina A y B, cudraiso flavona A, curcumina, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12- β -hidroxipregnadien-3,20-diona, bilobol, ginkgol, ácido ginkgólico, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, inotodiol, glucósido 1a, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirosida A, marcantina A, maitansina, licoricidina, margetina, pancratistatina, liriodenina, oxoushinsunina, aristolactam-All, bispartenolidina, periplocosida A, galaquinocida, ácido ursólico, desoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo manwu, metilsorbifolina, espateliacromeno, estizofilina, mansonina, estreblósido, akagerina, dihidrousambarensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, berberina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, umbeliferona, afromoson, acetilvismiona B, desacetilvismiona A, vismiona A, vismiona B y aminoácidos que contienen azufre, además de sales y/o mezclas de los agentes activos anteriormente mencionados.

Como un agente activo muy próspero con el fin de la profilaxis de la reestenosis es la rapamicina (sin. sirolimus), un antibiótico macrólido hidrófilo. Este agente activo se utiliza especialmente en la medicina de trasplantes como inmunosupresor, en el que, al contrario que otros agentes activos inmunosupresores, el sirolimus también inhibe la formación de tumores. Como después del trasplante existe un elevado riesgo de formación de tumores para el paciente, la administración de sirolimus es ventajosa debido a que otros inmunosupresores tales como ciclosporina A pueden incluso promover la formación de tumores como se sabe.

El mecanismo de acción del sirolimus todavía no se conoce en detalle, pero se atribuye especialmente a la formación de complejos con la proteína mTOR (diana de mamífero de la rapamicina), una fosfatidilinositol-3 cinasa de 282 kD. Como mTOR es responsable de una serie de rutas de transducción de señales mediadas por citocinas, entre otras, también para rutas de señales que son necesarias para la división celular, además del efecto inmunosupresor, también tiene propiedades antiflogísticas, antiproliferativas e incluso antimicóticas.

60

65

**Nombre de la IUPAC:**

[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-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metiletenil]-14,16-dimetoxi-4,10,12,18-tetrametil-8-(2-propenil)-15,19-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]-oxaazacicltricosina-1,7,20, 21(4H,23H)-tetrona monohidratada.

La proliferación se interrumpe en la fase G1 tardía, deteniendo la síntesis de proteínas ribosómicas. En comparación con otros agentes activos antiproliferativos, el mecanismo de acción del sirolimus puede señalarse como especial, así como del paclitaxel, pero que es fuertemente hidrófobo. Además, los efectos inmunosupresores y antiflogísticos, como se han descrito anteriormente, son más que ventajosos debido a que también el grado de reacciones inflamatorias y de la respuesta inmunitaria total como su control prematuro después de la implantación de prótesis endovascular es decisivo para el éxito adicional.

Así, el sirolimus tiene todas las condiciones necesarias para la utilización contra la estenosis y reestenosis. Debe mencionarse la limitada estabilidad en almacén del sirolimus sobre o en un implante como una ventaja adicional en comparación con el paclitaxel, debido a que necesariamente el agente activo tiene que ser eficaz en las primeras semanas decisivas después de la angioplastia y eventualmente la implantación de prótesis endovascular. Por consiguiente, la capa de células endoteliales que es importante para la completitud de un proceso de curación sano puede crecer completamente sobre la lesión y opcionalmente sobre la prótesis endovascular e integrarla en la pared del vaso.

El propio sirolimus no es garantía de una profilaxis óptima de la reestenosis. El globo de catéter eluyente de sirolimus tiene que cumplir los requisitos en su totalidad. Además de la determinación de la dosificación, la elución de sirolimus tiene que ser eficaz durante el corto tiempo de dilatación. La elución de sirolimus, además de la tasa de elución de sirolimus, no depende de las propiedades físicas y químicas del sirolimus, sino que también depende de las propiedades de la matriz utilizada y las interacciones de la matriz y sirolimus.

Sirolimus se aplica preferentemente sobre la superficie del globo de catéter en una concentración farmacológicamente activa de 0,1 - 50 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de la superficie del globo, más preferida 1,0 - 15,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de la superficie del globo, adicionalmente preferida 2,0 - 8,0 mg/cm^2 de la superficie del globo y especialmente preferida 2,5 - 6,0 mg/cm^2 de la superficie del globo. Puede aplicarse una segunda sustancia activa en una concentración similar en la misma capa del recubrimiento o en una capa diferente del recubrimiento del globo. El punto de fusión del al menos un ácido graso, aceite o grasa, tal como ácidos grasos omega, y especialmente ácidos grasos omega-3 y omega-6, es preferentemente inferior a o igual a 37 °C, de manera que el al menos un ácido graso, aceite o grasa está en un estado fundido después de la inserción en el vaso.

Se prefiere adicionalmente si el al menos un ácido graso, aceite o grasa tiene un punto de fusión superior a 10 °C, preferentemente superior a 15 °C, e incluso más preferido superior a 20 °C, y especialmente preferido superior a 30 °C. Es lo más preferentemente cuando dicho al menos un ácido graso, aceite o grasa, especialmente los ácidos grasos libres que tienen 18-22 átomos de C, están en un estado líquido a temperatura ambiente, particular a 20 °C.

También es posible aplicar uno o más adyuvantes adicionales como vehículo o segunda sustancia de matriz a la superficie del globo de catéter según la invención. Hay, por ejemplo, agentes de contraste o análogos de medios de contraste, tensioactivos, emulsionante, preferentemente sustancias orgánicas biológicamente compatibles que mejoran las propiedades de recubrimiento y aumentan la captación de sirolimus en el vaso, tales como azúcar y proteínas como albúmina o resinas, especialmente dammar, mastic, colofonia o Shellac.

Particularmente preferido como matriz para el recubrimiento de sirolimus de un globo de catéter es una combinación de al menos un ácido graso, aceite o grasa con Shellac, y especialmente de un ácido graso insaturado, e incluso

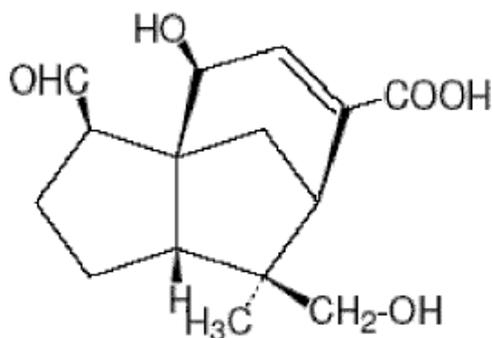
más preferentemente ácidos grasos libres que tienen 18-22 átomos de C, como se ha mencionado anteriormente, y Shellac.

Una realización preferida es, por tanto, un globo de catéter de un catéter con globo recubierto con al menos un ácido graso, aceite o grasa, especialmente con al menos un ácido graso insaturado libre y más preferentemente ácido graso omega libre, sirolimus y adicionalmente con al menos un excipiente adicional. Se prefiere particularmente que el al menos un excipiente sea Shellac. Por tanto, una realización preferida es un globo de catéter de un catéter con globo recubierto con un ácido graso omega libre, especialmente ácido graso omega-3 y omega-6, sirolimus y Shellac. Una realización preferida adicional es un globo de catéter de un catéter con globo recubierto con ácido α -linolénico (ALA C18:3) sirolimus y con Shellac. Esto produce un recubrimiento que se desprende fácilmente y rápidamente del globo de catéter y puede transferirse eficazmente a la pared del vaso.

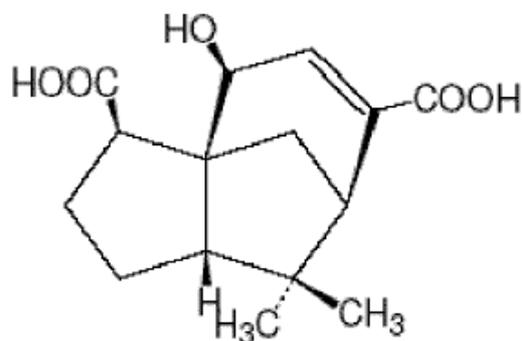
Shellac es una resina natural producida a partir de la secreción glandular de varias especies de insectos productores de laca. Los insectos de laca pertenecen al orden de los hemípteros, superfamilia Coccoidea, tal como Metatarchadia, Laccifer, Tachordiella y otros, sin embargo, los miembros de dos familias - Lacciferidae y Tachardinidae, son más prominentes en la secreción de laca. La 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 de escamas indio, que infesta las ramas de numerosos árboles de Indonesia, tales como *Butea frondosa* Rosch, *Acacia arabica* Willd y *Ficus religiosa* Linn. Shellac es solo la resina natural comercialmente usada de origen animal y es bastante diferente de las otras resinas naturales. Más recientemente, como una nueva conciencia sobre los entornos y la toxicidad del material de partida químico es perceptible en cualquier parte, Shellac o la resina modificada con Shellac están ganando importancia debido a sus interesantes características y únicas. Las ramas rotas se comercializan como laca en barra y, después de molerse y lavarse con agua para eliminar la madera y los pigmentos rojos (colorante de laca), se obtiene la laca en granos. La purificación de la laca en granos da el producto más homogéneo conocido como Shellac.

El material de partida Shellac consiste en 70-80 % de resina, 4-8 % de colorante, 6-7 % de cera dura y acabada con alto brillo, 3 % de agua, hasta 9 % de impurezas vegetales y animales y sustancias de aroma. La resina Shellac es un mezcla compleja de ácidos alifáticos (60 %) y sesquiterpenoides (32 %) y sus ésteres. Los ácidos sesquiterpenoides son ácido jalárico y laccijalárico (estructura I y II) y los ácidos alifáticos son ácido aleurítico (III) y butólico.

Una posibilidad de descripción química de la molécula de resina es un modelo estructural en el que en cada caso 4 moléculas de ácido jalárico o laccijalárico y ácido aleurítico están conectadas por enlace éster alternamente.

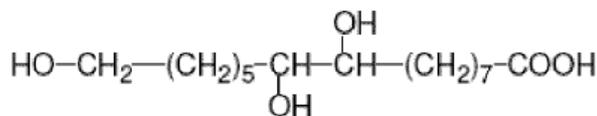


ácido jalárico (I)

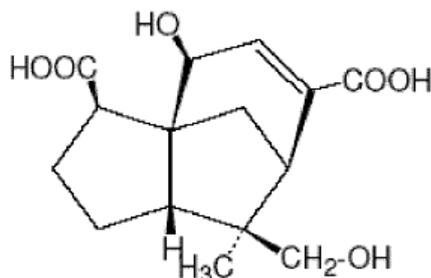


ácido laccijalárico (II)

Su composición química es casi constante, aunque la cantidad de algunos componentes cambia dependiendo de la naturaleza de los árboles huésped sobre los que crecen los insectos. Por desproporción tipo Cannizzaro bajo hidrólisis alcalina se sintetizará a partir de estos ácidos ácido shellólico (IV) y compuestos de desviación. Shellac purificado consiste en dos componentes principales. Estos componentes son ácido 9,10,16-trihidroxipalmítico (ácido aleurítico) CAS [53-387-9] y ácido shellólico (IV).



ácido aleurítico (III)



ácido shellólico (IV)

15 Es posible una modificación con otras resinas naturales o sintéticas o co-polimerización con diversos monómeros para reticular Shellac, resinas de Shellac modificadas y copolímeros de Shellac con urea, melamina, formaldehído, isocianuros, son posibles otros procesos químicos como polimerización, hidroxilación, extricación, etc.

20 Lo siguiente son las calidades comerciales de Shellac:

- Seedlac - Shellac descerada
- Hand Made Shellac - Shellac blanqueada descerada
- Machine Made Shellac - Ácido aleurítico

25 Las principales propiedades de Shellac son:

- Shellac es una resina natural dura
- Shellac tiene buena resistencia contra disolventes
- Shellac está basada en hidrocarburos
- Shellac no es tóxica
- Shellac es termoplástica
- Shellac es fisiológicamente inocua
- Shellac está autorizada para diversas aplicaciones en la industria alimentaria.
- Shellac no es resistente a UV
- Shellac es soluble en alcoholes inferiores
- Shellac tiene excelentes propiedades dieléctricas, alta resistencia dieléctrica, baja constante dieléctrica, buena resistencia a la carbonización, etc.
- Shellac tiene un bajo punto de fusión (65-85 °C).
- Shellac es soluble en agua en disoluciones alcalinas acuosas
- Los recubrimientos no cambian sus propiedades eléctricas bajo radiación UV.
- Shellac tiene excelentes propiedades formadoras de película.
- Shellac tiene baja conductividad térmica y un bajo coeficiente de expansión, forma películas y superficies lisas de alto brillo.
- El recubrimiento de Shellac tiene excelente adhesión a muchos recubrimientos y puede pulirse.

45 Una posibilidad de descripción química de la molécula de resina es un modelo estructural en el que en cada caso 4 moléculas de ácido jalárico o laccijalárico y ácido aleurítico están conectadas por enlace éster alternamente.

50 Una realización de la presente solicitud se refiere a un globo de catéter en el que el excipiente adicional, especialmente Shellac, puede aplicarse sobre la superficie del globo de catéter como una cubierta base o una cubierta superior. Así, puede existir una fase intermedia entre la capa del excipiente y la capa que contiene sirolimus. Esta capa intermedia se caracteriza en una mezcla de ambas capas adyacentes que forman un gradiente. Esto significa que no hay un corte claro donde la capa subyacente se detiene y la capa de superposición empieza, pero hay un área en la que una capa difunde en la otra capa.

55 Además de un globo de catéter recubierto con una combinación de sirolimus, al menos un ácido graso, aceite o grasa con Shellac, también es posible un globo de catéter recubierto con una combinación de al menos un ácido graso, tal como ácidos grasos omega, y especialmente ácidos grasos omega-3 y omega-6, aceite o grasa.

60 Una realización no según la invención es, por tanto, un globo de catéter de un catéter con globo recubierto con al menos un ácido graso, tal como ácidos grasos omega y especialmente ácidos grasos omega-3 y omega-6, aceite o grasa, sirolimus y adicionalmente con al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado como otro excipiente. Adicionalmente, una realización posible no según la invención es un globo de catéter que tiene un recubrimiento que comprende al menos un ácido graso, especialmente al menos un ácido graso insaturado libre y más preferentemente ácido graso omega libre, aceite o grasa, sirolimus, al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado y Shellac.

El al menos un tensioactivo polietoxilado o emulsionante polietoxilado está seleccionado del grupo que consiste en o que comprende: alcoholes polietoxilados, aceites polietoxilados, aceite de ricino polietoxilado, glicerol polietoxilado, ésteres de ácidos grasos polietoxilados, fenoles polietoxilados, aminas polietoxiladas, alcoholes grasos polietoxilados. Entre estos tensioactivos o emulsionantes son más preferidos los aceites de ricino polietoxilados.

Además, se prefieren compuestos que se producen haciendo reaccionar alcoholes grasos saturados superiores con óxido de etileno, y particularmente se prefieren compuestos que se preparan haciendo reaccionar aceite de ricino con óxido de etileno en una razón de 1:35, que significa que se prepara haciendo reaccionar 35 moles de óxido de etileno con cada mol de aceite de ricino. Por tanto, una realización preferida es un globo de catéter de un catéter con globo recubierto con al menos un ácido graso, tal como ácidos grasos omega y especialmente ácidos grasos omega-3 y omega-6, aceite o grasa, sirolimus y aceite de ricino polietoxilado.

La invención se refiere adicionalmente a un globo de catéter que comprende un recubrimiento con al menos un ácido graso, especialmente con al menos un ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, aceite o grasa y sirolimus, en el que el recubrimiento comprende una cubierta superior. La cubierta superior se aplica para proteger el recubrimiento de sirolimus de la prematura disolución y daño mecánico. Por tanto, la cubierta superior es ventajosa, debido a que protege el recubrimiento de un efecto de "lavado" y evita la liberación instantánea de agente activo en la posición de acción. Componentes preferidos del recubrimiento superior son ácido poliacrílico y poliacrilatos tales como poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(acrilamida), poli(acrilonitrilo), poliamidas, poliéter-amidas, polietilenamina, poliimidas, policarbonatos, policarboureanos, polivinilcetonas, poli(halogenuros de vinilo), poli(halogenuros de vinilideno), poli(éteres vinílicos), compuestos aromáticos de polivinilo, polivinilésteres, polivinilpirrolidonas, poli(alcohol vinílico), copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol, polioximetilenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, elastómeros de poliolefinas, poliisobutilenos, gomas EPDM, fluorosiliconas, carboximetilquitosano, poli(tereftalato de etileno), polivaleratos, carboximetilcelulosa, celulosa, rayón, triacetatos de rayón, nitratos de celulosa, acetatos de celulosa, hidroxietilcelulosa, butiratos de celulosa, acetato-butiratos de celulosa, copolímeros de etilo-acetato de vinilo, polisulfonas, poliétersulfonas, resinas epoxi, resinas ABS, gomas EPDM, prepolímeros de silicio, siliconas tales como polisiloxanos, poli(halogenuros de vinilo) y copolímeros, éteres de celulosa, triacetatos de celulosa, quitosano, derivados de quitosano, polímeros naturales, aceites polimerizables tales como aceite de linaza y copolímeros y/o mezclas de los mismos. Más preferido es el copolímero de injerto poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y particularmente se prefiere una cubierta superior de un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol que consiste en 75 % de unidades de poli(alcohol vinílico) y 25 % de unidades de polietilenglicol que tiene preferentemente un peso molecular promedio dentro del intervalo de 40.000 Daltons a 50.000 Daltons.

Una realización preferida no según la invención es, por tanto, un globo de catéter de un catéter con globo recubierto con al menos un ácido graso, especialmente con al menos un ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, aceite o grasa, sirolimus, al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado y una cubierta superior. Preferentemente, el catéter con globo recubierto con al menos un ácido graso, aceite o grasa, sirolimus, al menos un tensioactivo polietoxilado o al menos un emulsionante polietoxilado tiene una cubierta superior de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol o Shellac o una mezcla de los mismos.

El término "cubierta base", como se usa en el presente documento, se refiere a una capa de recubrimiento de un globo de catéter que está inmediatamente sobre la superficie del globo de catéter. Esta capa es una primera capa que recubre directamente el material del globo de catéter como cubierta de imprimación que aumenta principalmente la adherencia de la capa que contiene sirolimus. El término "capa superior" o "cubierta superior", como se usa en el presente documento, se refiere a una capa de recubrimiento del globo libre de cualquier agente activo que recubre la al menos una capa que contiene sirolimus.

El término "sin recubrir", como se usa en el presente documento, se refiere a un globo de catéter con una superficie lisa o estructurada o rugosa sin ningún recubrimiento, es decir, la superficie del globo no comprende un agente farmacéuticamente activo y especialmente no sirolimus y ningún recubrimiento que contenga sirolimus.

Se prefiere un globo de catéter que tiene un recubrimiento con una proporción de sirolimus y el al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, del 90 % por peso de sirolimus con respecto al 10 % por peso del al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6 aceite o grasa, al 10 % por peso de sirolimus con respecto al 90 % por peso del al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa. Especialmente se prefiere un globo de catéter que tiene una capa que contiene sirolimus con una proporción de sirolimus y el al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, del 75 % por peso de sirolimus con respecto al 25 % por peso del al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, al 25 % por peso de sirolimus con respecto al 75 % por peso del al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa. Incluso más preferido es un globo de catéter que tiene una

capa que contiene sirolimus con una proporción de sirolimus y el al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, del 70 % por peso de sirolimus con respecto al 30 % por peso del al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, al 60 % por peso de sirolimus con respecto al 40 % por peso del al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa.

Los excipientes o sustancias de vehículo adicionales, como Shellac, pueden añadirse en una relación de peso de hasta el 350 % por peso con respecto al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa usada, preferentemente hasta el 200 % por peso, más preferentemente hasta el 1000 % por peso con respecto a ácidos grasos usados, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa.

También se prefiere un globo de catéter con un recubrimiento cuya relación molar de agente activo con respecto a al menos un ácido graso, aceite o grasa, y un posible excipiente adicional, como Shellac, del 90 % de agente activo con respecto al 10 % de sustancias de matriz al 10 % de agente activo con respecto al 90 % de sustancias de matriz. Adicionalmente se prefieren mezclas de 1:5 a 5:1 e incluso más preferentemente de 1:2 a 2:1.

Se prefiere el uso de al menos un ácido graso insaturado, especialmente ácidos grasos insaturados libres tales como ácidos grasos omega, y especialmente ácidos grasos omega-3 y omega-6, con respecto al uso de un aceite o una grasa. Así, todos los intervalos y valores dados en el presente documento y todas las realizaciones en el presente documento se desvelan especialmente con respecto a ácidos grasos libres y deben ser en primer lugar interpretados de esta forma.

Así, realizaciones especialmente preferidas de la presente invención se refieren a un recubrimiento de sirolimus junto con al menos un libre ácido graso, opcionalmente junto con Shellac o con Shellac como cubierta base y opcionalmente con una cubierta superior, preferentemente una cubierta superior de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol.

Como ácidos grasos omega se prefieren especialmente ácidos grasos omega-3, omega-6 y omega-9, y especialmente se prefieren: ácido α -linolénico (ALA), ácido estearidónico (SDA), ácido eicosatrienoico (ETE), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido linoleico (LA), ácido gamma-linolénico (GLA), ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA), ácido araquidónico (AA), ácido oleico, ácido eicosenoico y ácido Mead.

Adicionalmente, una realización especialmente preferida de la presente invención se refiere a un recubrimiento de sirolimus junto con al menos un ácido graso insaturado libre, con Shellac y una cubierta superior de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polietilenglicol.

Realizaciones especialmente preferidas de la presente invención se refieren a un recubrimiento de sirolimus junto con al menos un ácido graso omega libre, especialmente ácido graso omega-3, -6, -7 o -9, y especialmente se prefieren ácido graso omega-3 y omega-6, opcionalmente junto con Shellac o con Shellac como cubierta base y opcionalmente junto con una cubierta superior, preferentemente una cubierta superior de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polietilenglicol.

Una realización preferida de la presente invención también se refiere a un recubrimiento de sirolimus junto con al menos un ácido graso insaturado libre, e incluso más preferentemente ácidos grasos libres que tienen 18-22 átomos de C, con Shellac opcionalmente junto con una cubierta superior de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polietilenglicol.

Una realización de la invención es un globo de catéter recubierto con sirolimus, junto con al menos un ácido graso insaturado libre y una cubierta superior que consiste preferentemente en un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polietilenglicol. Realizaciones preferidas de la invención tienen un recubrimiento que comprende sirolimus, junto con al menos un ácido graso omega libre, especialmente ácido graso omega-3 y omega-6. Opcionalmente, también se aplica una cubierta superior, preferentemente una cubierta superior de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polietilenglicol.

También se prefiere un globo de catéter con un recubrimiento que comprende sirolimus, junto con ácido α -linolénico, con Shellac y opcionalmente una cubierta superior de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polietilenglicol.

Una realización preferida particular de la presente invención es un globo de catéter con un recubrimiento que comprende sirolimus incorporado en ácido α -linolénico, Shellac como cubierta base y una cubierta superior de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico) - polietilenglicol.

Referente a todas las realizaciones desveladas en el presente documento, se prefiere el uso de ácidos grasos libres, es decir, el uso de ácidos grasos protonados y no de sales de ácidos grasos (desprotonadas), ésteres de ácidos grasos o amidas de ácidos grasos, o cualquier otro derivado de ácidos grasos. Además, se prefiere que estos ácidos grasos libres contengan o tengan entre 1 y 5 dobles enlaces y contengan o tengan entre 10 y 30 átomos de carbono, más preferentemente entre 12 y 28, todavía más preferentemente entre 14 y 26, todavía más preferentemente entre 16 y 24, y lo más preferentemente entre 18 y 22 átomos de carbono. Preferentemente, estos átomos de carbono forman una cadena de carbono sin ramificar lineal. Los dobles enlaces en los ácidos grasos tienen preferentemente conformación Z.

Según la invención, un globo de catéter recubierto con al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, aceite o grasa y sirolimus, puede prepararse por uno de los siguientes métodos, preferentemente bajo condiciones estériles. Primero, el al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, aceite o grasa y sirolimus, se mezclan con un disolvente. Opcionalmente, otro excipiente como Shellac también puede disolverse en dicha disolución de recubrimiento. El disolvente está seleccionado del grupo que comprende o que consiste en acetona, etanol, metanol, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, agua y/o mezclas de los disolventes anteriormente mencionados. El al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega-3, -6, -7 o -9 libre, aceite o grasa, y sirolimus en el disolvente o en una mezcla de disolventes puede aplicarse a la superficie del globo de catéter por cualquier método común como inmersión, pulverización, cepillado o pipeteado. Entonces, el disolvente o la mezcla de disolventes debe eliminarse mediante evaporación a temperatura ambiente o secando en un horno y el catéter con globo recubierto puede plegarse.

Un método para producir un recubrimiento de globos de catéter según la invención se caracteriza porque están contenidas las siguientes etapas:

- a) mezclar el al menos un ácido graso, tal como ácido graso omega y especialmente ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, y sirolimus con un disolvente y
- b) deposición de la mezcla del al menos un ácido graso, tal como ácido graso omega, y especialmente ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, y sirolimus en el disolvente mediante el método de inmersión, pulverización, extensión o pipeteado, y
- c) secar el recubrimiento.

La presente invención comprende además un método de producción de un recubrimiento de globos de catéter según la invención, caracterizado por las siguientes etapas:

- a) mezclar el al menos un ácido graso, tal como ácido graso omega, y especialmente ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, sirolimus y el al menos un aditivo, como Shellac con un disolvente y
- b) deposición de la mezcla del al menos un ácido graso, tal como ácido graso omega, y especialmente ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, sirolimus y el al menos un aditivo, como Shellac, en el disolvente mediante el método de inmersión, pulverización, extensión o pipeteado, y
- c) secar el recubrimiento.

La siguiente etapa d) puede seguir los métodos anteriormente descritos

- d) plegamiento del globo de catéter.

La etapa d) es particularmente importante si el globo de catéter está recubierto en un estado dilatado o parcialmente dilatado.

La etapa e) adicional puede seguir a la etapa d) o etapa c) de los métodos anteriormente descritos.

- e) engarzar una prótesis endovascular recubierta o sin recubrir sobre el globo de catéter plegado.

En otra realización preferida, en primer lugar, un recubrimiento de Shellac se aplica al globo de catéter y posteriormente sobre esta cubierta base o primera capa se aplica sirolimus como una segunda capa o como otra cubierta. Así, el globo de catéter recubierto con Shellac se sumerge en una disolución de al menos un ácido graso, tal como ácido graso omega, y especialmente ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, y sirolimus o la disolución que comprende el al menos un ácido graso, tal como ácido graso omega, y especialmente ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, y sirolimus se pulveriza o se pipetea sobre el recubrimiento de Shellac. También es posible recubrir primero el al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre, y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa, opcionalmente en combinación con Shellac, y en una segunda etapa aplicar sirolimus sobre el globo. La capa del al menos un ácido

graso, aceite o grasa, y opcionalmente Shellac, absorbe la disolución de recubrimiento que contiene sirolimus al menos parcialmente.

El globo de catéter puede estar en un estado plegado, parcialmente sin plegar o completamente expandido durante el proceso de recubrimiento. Así, es posible recubrir la superficie completa del globo de catéter o solo los pliegues del globo de catéter u otras estructuras especiales de o sobre la superficie del globo, además de una superficie de una prótesis endovascular engarzada sobre el globo de catéter completamente o parcialmente con el al menos un ácido graso, especialmente ácido graso insaturado libre y más preferentemente ácido graso omega libre, tal como ácido graso omega-3 y omega-6, aceite o grasa y sirolimus.

Durante otra etapa, una prótesis endovascular puede engarzarse sobre el globo de catéter plegado, en el que la prótesis endovascular puede estar sin recubrir o recubierta con al menos un agente activo o una combinación de un agente activo con una sustancia de matriz o una mezcla de sustancias de matriz. La prótesis endovascular es adecuada para reducir o prevenir la reestenosis. El al menos un agente activo que puede recubrirse sobre la prótesis endovascular puede ser una sustancia antiinflamatoria, citostática, citotóxica, antiproliferativa, anti-microtúbulos, antiangiogénica anti-reestenótica, anti-fungicida, antineoplásica, antimigrativa, atrombogénica o antitrombogénica, y puede seleccionarse del grupo que se ha descrito anteriormente para un segundo agente activo sobre el globo de catéter.

Globos de catéter según la invención, opcionalmente junto con una prótesis endovascular sin recubrir o recubierta con agente activo engarzado, se caracterizan adicionalmente porque el recubrimiento aplicado sobre el globo de catéter, y opcionalmente sobre la prótesis endovascular, proporciona una lubricidad suficiente, de manera que no necesita que existan lubricantes adicionales.

Los globos de catéter según invención resuelven tanto el problema de la trombosis aguda como el problema de la hiperplasia de la neoíntima después de la angioplastia y opcionalmente implantación de prótesis endovascular. Además, los globos de catéter según la invención son especialmente muy adecuados, debido a su recubrimiento, bien como mono-capa o bien como sistema de policapa, para una liberación a corto plazo de sirolimus. Debido a esta capacidad de liberación de sirolimus a corto plazo en una cantidad requerida, los globos de catéter inventivamente recubiertos reducen el riesgo de inflamación y de reestenosis.

Descripción de las figuras:

Figura 1: Mediana de la concentración intramural de paclitaxel y sirolimus [$\mu\text{g/g}$]
 Figura 2: Residuos de paclitaxel y sirolimus sobre globos de catéter después de la angioplastia con globo en cerdos (Ejemplo 16) – se muestra el residuo promedio en porcentaje de dosis de carga total
 Figura 3: Concentración media de sirolimus en tejido [ng/mg] 1 hora después de la dilatación del globo del Ejemplo 17.

Ejemplos

Ejemplo 1: Recubrimiento con sirolimus y ácido α -linolénico

Se disuelve sirolimus en DMSO que contiene aprox. 10 % en vol. de agua. Se añaden ácido α -linolénico y Shellac a esta disolución y el globo de catéter se recubre varias veces con esta disolución usando el método de pulverización (por ejemplo, pistola de pulverización EVOLUTION de Harder & Steenbeck) y se seca después del recubrimiento.

Ejemplo 2: Recubrimiento de los pliegues de un globo de catéter solo

Se prepara una mezcla de ácido α -linolénico, aceite de ricino polietoxilado (2:1) y sirolimus en etanol y agua, se carga en una pipeta y se rocía por medio de la pipeta bajo los pliegues de un globo de múltiples pliegues. Después de secar un recubrimiento pulverulento del pliegue resultan espacios intermedios, que se desprende fácilmente con la dilatación del globo.

Ejemplo 3: Recubrimiento de un globo de catéter con Shellac y ácido α -linolénico (1:3)

Se prepara una mezcla de ácido α -linolénico y Shellac (3:1) en etanol y agua, se carga en una pipeta y se rocía por medio de la pipeta sobre la superficie completa de un globo de catéter. Después el globo de catéter se seca durante 24 h a temperatura ambiente.

Ejemplo 4: Recubrimiento de un globo de catéter con sirolimus y ácido estearidónico

Se quita la grasa de un catéter con globo común con un globo de catéter expansible, que puede usarse para la dilatación de vasos, en el baño ultrasónico durante 15 minutos con acetona y etanol y se seca a 100 °C en el horno de secado hasta que se evaporan la acetona y el etanol. Posteriormente, el globo de catéter se lava con desmineralizada durante 12 horas. Se disuelven 10 mg de sirolimus en 1 ml de disolución etanólica de ácido

estearidónico (Cayman Chemical). La mezcla se pulveriza con una pistola de pulverización con cepillo de aire desde una distancia de 5,8 cm sobre un catéter con globo LVM de 18 mm giratorio. Después, el globo recubierto se secó durante 24 h a 30 °C. Opcionalmente, el globo recubierto de catéter puede plegarse y una prótesis endovascular sin recubrir o recubierta con agente activo puede engarzarse sobre el globo de catéter plegado.

Ejemplo 5: Adición de sirolimus a un globo recubierto en el método de inmersión usando condiciones estériles

El globo de catéter recubierto según el Ejemplo 3 se sumergió en una disolución de 300 µg de sirolimus en 1 ml de etanol y se dejó que se hinchara. Después de realizarse el proceso de hinchamiento del recubrimiento, el globo de catéter se sacó de la disolución, se secó al aire durante 120 minutos a temperatura ambiente y se plegó. Opcionalmente, una prótesis endovascular sin recubrir o recubierta con agente activo puede engarzarse sobre el globo de catéter plegado.

Ejemplo 6: Recubrimiento biocompatible de un globo de catéter con aceite de linaza, sirolimus y paclitaxel

Se quita la grasa de un catéter con globo común con un globo de catéter expansible, que puede usarse para la dilatación de vasos, en el baño ultrasónico durante 15 minutos con acetona y etanol y se seca a 100 °C en el horno de secado hasta que se evaporan la acetona y el etanol. Posteriormente, el catéter con globo se lavó con agua desmineralizada durante 14 horas. Se disuelven aceite de linaza, sirolimus y paclitaxel (80 : 10 : 10 por ciento en peso) en la relación de mezcla de 1 : 1 en cloroformo después de que se hubiera medido el volumen resultante. Posteriormente, la mezcla se pulveriza sobre la superficie del globo del catéter con globo continuamente giratorio. Después de la evaporación del cloroformo en la corriente de aire suave, el catéter con globo se seca a 80 °C. Opcionalmente, el globo recubierto de catéter puede plegarse y una prótesis endovascular sin recubrir o recubierta con agente activo puede engarzarse sobre el globo de catéter plegado.

Ejemplo 7: Recubrimiento biocompatible de un globo de catéter con una disolución de pulverización etanólica de aceite de linaza con 0,25 por ciento en peso de aceite de linaza

Se quita la grasa de un catéter con globo común con un globo de catéter expansible, que puede usarse para la dilatación de vasos, en el baño ultrasónico durante 15 minutos con acetona y etanol y se seca a 100 °C en el horno de secado. Posteriormente, el catéter con globo se lavó con agua desmineralizada durante 14 horas. Se prepara una disolución de pulverización de aceite de linaza, sirolimus y etanol y se pulveriza continuamente con una pistola de pulverización sobre la superficie del globo del catéter girando el globo alrededor de su eje. El catéter con globo con el globo recubierto se seca durante 13 horas a 70 °C. La masa de recubrimiento promedio es 0,20 mg ± 0,04 mg. Opcionalmente, el globo recubierto de catéter puede plegarse y una prótesis endovascular sin recubrir o recubierta con agente activo puede engarzarse sobre el globo de catéter plegado.

Ejemplo 8: Recubrimiento biocompatible de un globo de catéter con una disolución de pulverización de etanol de ácido gamma-linolénico, ácido esteárico polietoxilado y sirolimus

Después de limpiar los globos de catéter como ya se ha descrito en el Ejemplo 6, se prepara una disolución de pulverización de etanol que contiene 0,25 % de ácido gamma-linolénico y 0,1 % de ácido esteárico polietoxilado. Posteriormente, se disuelve sirolimus en esta disolución etanólica. La disolución etanólica se pulveriza continuamente con una pistola de pulverización sobre la superficie del globo de un catéter con globo giratorio, que es adecuada para la dilatación de vasos. Entonces, el catéter con globo se seca durante 15 horas a 70 °C. La masa de recubrimiento promedio es 0,3 mg ± 0,06 mg. Opcionalmente, el globo recubierto de catéter puede plegarse y una prótesis endovascular sin recubrir o recubierta con agente activo puede engarzarse sobre el globo de catéter plegado.

Ejemplo 9: Recubrimiento de un globo de catéter con sirolimus, ácido α-linolénico y Shellac en un sistema de dos capas con adición de una cubierta superior

El globo de un catéter con globo se limpia como se ha descrito en el Ejemplo 6. Después de limpiar, se pulveriza continuamente una primera capa de 0,25 % en peso de sirolimus, ácido α-linolénico y Shellac disuelta en DMSO sobre la superficie del globo de un catéter con globo giratorio. Esta capa se seca durante 4,5 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, la segunda capa de una disolución de etanol con 0,1 % de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol se pulveriza sobre esta primera capa. El catéter con globo con el globo recubierto se seca durante 24 horas a 50 °C. Se determina que la masa de recubrimiento promedio es 0,25 mg ± 0,02 mg. Opcionalmente, el globo recubierto de catéter puede plegarse y una prótesis endovascular sin recubrir o recubierta con agente activo puede engarzarse sobre el globo de catéter plegado.

Ejemplo 10: Recubrimiento de un globo de catéter con sirolimus, ácido α-linolénico y Shellac en un sistema de dos capas con adición de una cubierta base

El globo de un catéter con globo se limpia como se ha descrito en el Ejemplo 6. Después de limpiar el globo, se pulveriza una primera capa de 0,3 % en peso de Shellac disuelta en etanol sobre la superficie del globo de un

catéter con globo. Esta capa se seca a temperatura ambiente durante 12,5 horas. Posteriormente, la segunda capa de una disolución de DMSO con 0,25 % en peso de sirolimus, ácido α -linolénico y Shellac se pulveriza sobre la cubierta base de Shellac. Después de secar durante 20 horas a 30 °C, se determina que la masa de recubrimiento es 0,42 mg \pm 0,07 mg. Opcionalmente, el globo recubierto de catéter puede plegarse y una prótesis endovascular sin recubrir o recubierta con agente activo puede engarzarse sobre el globo de catéter plegado.

Ejemplo 11: Recubrimiento de un globo de catéter con aceite de linaza y ácido α -linolénico

Se quita la grasa de un catéter con globo común con un globo de catéter expansible, que puede usarse para la dilatación de vasos, en el baño ultrasónico durante 15 minutos con acetona y etanol y se seca a 100 °C en el horno de secado hasta que se evaporan la acetona y el etanol. Entonces se prepara una mezcla de 0,20 % por peso de aceite de linaza y 0,5 % por peso de ácido α -linolénico disuelta en etanol. Esta mezcla se pulveriza continuamente sobre la superficie del globo de un catéter con globo giratorio. Una etapa de secado tiene lugar durante 14 horas a 70 °C. La masa de recubrimiento promedio es 0,3 mg \pm 0,04 mg. Opcionalmente, el globo recubierto de catéter puede plegarse y una prótesis endovascular sin recubrir o recubierta con agente activo puede engarzarse sobre el globo de catéter plegado.

Ejemplo 12: Estudio de la inhibición de la reestenosis por sirolimus después de angioplastia e implantación de prótesis endovascular en las arterias coronarias de cerdos

La superficie de los globos de catéteres con globo adecuados para la dilatación de vasos se ha recubierto como se describe en la Tabla 9. Después de secar, una prótesis endovascular de metal sin recubrir común se engarzó sobre cada catéter con globo. El catéter con globo junto con las prótesis endovasculares se esterilizaron envasadas en cubiertas protectoras y se guardaron hasta uso a temperatura ambiente.

Para la estimulación de la reestenosis producida por hiperplasia de tejido, se estiraron vasos coronarios (LAD y LCx) de 50 cerdos usando un catéter con globo. Los animales usados fueron cerdos hembra y macho castrados de raza Yorkshire. El peso de los animales al principio del experimento osciló entre 24 a 35 kg; la edad del animal fue aproximadamente 12 a 15 semanas. El tamaño del grupo era de cinco animales cada uno.

La dilatación de vasos de LAD y LCx usando la dilatación con globo se realizó durante 30 segundos en la relación globo / arteria en el intervalo de 1,2 a 1 y 1,3 a 1 y se repitió una vez. A partir de aquí, las prótesis endovasculares engarzadas se implantaron en la pared del vaso de manera que se implantó una prótesis endovascular en LAD y LCx de cada animal. Para la dilatación con globo se usaron los globos recubiertos según la invención. La Tabla 9 muestra una visión general de los recubrimientos y métodos de recubrimiento usados.

Tabla 9: Visión general de recubrimientos e implantación de prótesis endovasculares

Grupo (n=5)	Superficie del globo recubierto con	Implantación del stent
1	Sin recubrimiento	1XLAD, 1XLCx
2	Aceite de Linaza + PVP	1XLAD, 1XLCx
3	Acido α -linoleico + PVP	1XLAD, 1XLCx
4	Aceite de Linaza + sirolimus	1XLAD, 1XLCx
5	Aceite de Linaza + PVP+ sirolimus	1XLAD, 1XLCx
6	Aceite de Linaza + PVP+ sirolimus (PVP como una capa superior)	1XLAD, 1XLCx
7	Aceite de Linaza + Acido α -linoleico	1XLAD, 1XLCx
8	Acido α -linoleico + sirolimus	1XLAD, 1XLCx
9	Acido α -linoleico + PVP+ sirolimus (PVP como una capa superior)	1XLAD, 1XLCx

Después de 28 días se llevó a cabo angiografía en la LAD y LCx de los animales. El grado de estenosis da el porcentaje de reducción del diámetro de la luz en el área de la prótesis endovascular con respecto al diámetro de la luz inmediatamente después de la implantación de la prótesis endovascular. Los valores se expresan como valores medios \pm desviación estándar. Diferencias en comparación con el grupo 1 que se trató con catéteres con globo con globos sin recubrir se consideraron significativas a un valor de P <0,05. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados de angiografía después de 28 días

Grupo (n=5)	Superficie del globo recubierto con	Grado de estenosis% [valor medio + - desviación estándar] (P-valor en comparación con el grupo 1)
1	Sin recubrimiento	44,6 +- 17,1
2	Aceite de Linaza + PVP	38,8 +- 19,6 (P = 0,490)
3	Acido α -linoleico + PVP	37,2 +- 18,0 (P = 0,358)
4	Aceite de Linaza + sirolimus	23,3 +- 19,4 (P = 0,018)
5	Aceite de Linaza + PVP+ sirolimus	17,2 +- 19,3 (P = 0,004)
6	Aceite de Linaza + PVP+ sirolimus (PVP como una capa superior)	13,7 +- 18,1 (P = 0,001)
7	Aceite de Linaza + Acido α -linoleico	29,9 +- 24,3 (P = 0,135)
8	Acido α -linoleico + sirolimus	10,7 +- 15,1 (P = 0,011)
9	Acido α -linoleico + PVP+ sirolimus (PVP como una capa superior)	9,8 +- 13,5 (P = 0,006)

Ejemplo 13: Determinación del grado de inflamación en el área de tejido tratado después de 28 días

Después de la angiografía, los animales del Ejemplo 12 se sacrificaron y se tomaron muestras de tejido coronario para histología. El grado de inflamación se evaluó usando la siguiente clasificación:

0 la media o íntima no muestra inflamación o rara intercalada con pequeñas cantidades de células inflamatorias

1 infiltración débil o lesiones inflamatorias moderadas dentro de menos del 25 % del área del vaso en la media o íntima

2 infiltración moderada o lesiones inflamatorias notables entre el 25 % y el 50 % del área del vaso en la media o íntima

3 infiltración fuerte o lesiones inflamatorias notables dentro de más del 50 % del área del vaso en la media o íntima

4 reacción inflamatoria granulomatosa en cualquier capa de la arteria. Los resultados de determinación del grado de inflamación después de 28 días se muestran en la Tabla 11. Los valores representan valores medios \pm desviación estándar. Las diferencias con el grupo 1 que se trató con catéteres con globo con globos sin recubrir se consideraron significativas a un valor de $P < 0,05$. Ningún recubrimiento investigado produjo aumento significativo en los niveles de inflamación después de 28 días.

Tabla 11: Grado de inflamación después de 28 días

Grupo (n=5)	Superficie del globo recubierto con	Grado de inflamación% [valor medio + - desviación estándar] (P-valor en comparación con el grupo 1)
1	Sin recubrimiento	0,40 +- 0,80
2	Aceite de Linaza + PVP	0,81 +- 0,79 (P = 0,2369)
3	Acido α -linoleico + PVP	0,80 +- 0,63 (P = 0,2301)
4	Aceite de Linaza + sirolimus	0,70 +- 1,06 (P = 0,4842)
5	Aceite de Linaza + PVP+ sirolimus	0,70 +- 0,82 (P = 0,4185)
6	Aceite de Linaza + PVP+ sirolimus (PVP como una capa superior)	0,90 +- 1,10 (P = 0,2602)
7	Aceite de Linaza + Acido α -linoleico	0,60 +- 0,94 (P = 0,6146)
8	Acido α -linoleico + sirolimus	0,95 +- 0,80 (P = 0,2301)
9	Acido α -linoleico + PVP+ sirolimus (PVP como una capa superior)	0,8 +- 1,05 (P = 0,006)

Ejemplo 14: Recubrimiento de un globo plegado con ácido oleico y sirolimus usando el método de pipeteado

Se quita la grasa de un catéter con globo común con un globo de catéter expansible, que puede usarse para la dilatación de vasos, en el baño ultrasónico durante 15 minutos con acetona y etanol y se seca a 100 °C en el horno de secado hasta que se evaporan la acetona y el etanol. Posteriormente, el globo plegado se lava con agua desmineralizada durante 12 horas. Se produce una mezcla de 85 % por peso de ácido oleico y 15 % por peso de sirolimus y se añade el mismo volumen de etanol a la mezcla resultante. El globo plegado se ata en una posición

horizontal sobre el eje giratorio de manera que el pliegue que va a llenarse esté siempre hacia arriba. Así, etapa por etapa, se llena cada pliegue con la disolución de recubrimiento desde el principio hasta el fin del pliegue por medio de una cánula de teflón como ampliación de una jeringa con aguja. Posteriormente, el catéter con globo recubierto se seca durante la noche a temperatura ambiente hasta que el disolvente se evapora completamente. Entonces, si se desea, puede engarzarse una prótesis endovascular recubierta o sin recubrir.

Ejemplo 15: Recubrimiento de un globo plegado con ácido oleico/Shellac y sirolimus usando el método de pipeteado

El globo plegado de un catéter con globo se limpia y se recubre como se describe en el Ejemplo 13. Pero la disolución de recubrimiento se produce usando 40 % por peso de ácido oleico, 40 % por peso de Shellac y 20 % por peso de sirolimus. Se añade el mismo volumen de etanol a la mezcla resultante.

Ejemplo 16: Evaluación farmacocinética de globos hidrófilamente recubiertos que eluyen sirolimus, en un modelo de estiramiento excesivo de arterias coronarias porcinas

1- Material y métodos

Se incluyeron en el estudio ocho cerdos domésticos polacos de 35-42 kg de peso corporal en el que se utilizaron 24 globos que eluyen sirolimus y paclitaxel (véase anteriormente). Los procedimientos se llevaron a cabo en el Centro Americano para la Investigación Cardiovascular del Corazón de Polonia. Se obtuvo la autorización apropiada del comité de bioética regional. Las tres arterias coronarias (LAD, LCx, RCA) de cada animal se asignaron aleatoriamente en una relación 1:1:1 a tanto el grupo de estudio como al grupo de referencia. Todos los animales recibieron terapia antiplaquetaria dual que consistió en ácido acetilsalicílico oral (325 mg) y clopidogrel (300 mg dosis inicial y 75 mg posteriormente) empezando tres días antes de la intervención y continuando hasta el sacrificio. Después de la inducción de anestesia con propofol, los animales se intubaron y se mantuvieron con ventilación mecánica. Se inició una infusión continua de propofol para mantener un plano quirúrgico de anestesia. Posteriormente, se introdujo una vaina arterial a la arteria femoral izquierda o derecha utilizando técnica percutánea de Seldinger. Se administró un bolo inicial de heparina (~ 400 U/kg) y se midió el tiempo de coagulación activado (ACT) cada 30 minutos para mantener el tiempo de ACT de al menos 300 segundos. Se realizaron angiogramas coronarios después de la administración de nitroglicerina intracoronaria (200 µg). La selección del sitio diana se hizo basándose en la evaluación visual de anatomía y el análisis de angiografía coronaria cuantitativa (QCA). Estos sitios se eligieron para evitar ramas laterales y segmentos con estrechamiento superior al 10 % para garantizar la interacción uniforme del recubrimiento de la prótesis endovascular con la pared arterial. El globo se infló entonces a una tasa estacionaria a una presión suficiente para lograr una relación de globo con respecto a arteria de 1,2:1 (intervalo aceptable de 1,15:1 a 1,25:1).

En momentos de tiempo determinados se sacrificaron los animales. Los corazones se recogieron tan rápidamente como fue posible después de la eutanasia, usando precauciones para evitar el daño a los vasos del estudio. Los corazones se examinaron para hallazgos anormales y se marcaron con el número de identificación del animal, número de protocolo y fecha de recogida. Los corazones se lavaron con solución salina normal hasta que se limpiaron de sangre y a continuación se fijaron por perfusión a presión a 80-100 mm de Hg con 10 % de formalina tamponada neutra (NBF). Se recogieron muestras de tejidos anormales y se sometieron a fijación por inmersión con 10 % de NBF. Se marcaron todos los vasos de segmentos del estudio con el número de identificación del animal, número de protocolo, tipos de tejido y fecha de recogida. Todos los tejidos se colocaron en vasos y se congelaron en nieve carbónica en -68 °C y se enviaron al sitio de prueba de HPLC. El corazón para cada animal se colocó en su propio recipiente separado.

Catéter que eluye sirolimus y paclitaxel con características de globo:

Se evaluaron tres catéteres estudiados con los siguientes recubrimientos:

1. **grupo de estudio 1:** 3,0 µg/mm² de sirolimus + ácido shellólico + 0,5 µg/mm² de globo recubierto con ácido α-linolénico
2. **grupo de estudio 2:** 3,0 µg/mm² de sirolimus + globo recubierto con ácido shellólico
3. **grupo de referencia:** = 3,0 µg/mm² de paclitaxel + 3,0 µg/mm² de globo recubierto con Shellac

Todos los globos usados tuvieron 3,0 o 3,5 mm de diámetro y 20 mm de longitud.

Angiografía coronaria cualitativa

Se realizó análisis de angiografía coronaria cuantitativa (QCA) por un cirujano cegado con el software QAngioX 7.2, MEDIS, fuera de línea y se registraron angiogramas en formato DICOM. Se eligieron dos proyecciones contralaterales para la evaluación del sitio de utilización del globo.

Análisis de HPLC (Apéndice 1)

Se midió la concentración de paclitaxel o sirolimus de plasma, LAD, LCx y RCA por cromatografía de líquidos de alta resolución (AnaKat Institut für Biotechnologie GmbH, Berlín, Alemania, análisis cegado al origen de muestra). Brevemente, después de descongelar, los tejidos se pesaron a temperatura ambiente y, dependiendo de los pesos, se añadieron diferentes volúmenes de etanol a las muestras (etanol suficiente para cubrir el tejido completamente). Las muestras se trataron entonces con ultrasonidos durante 40 minutos. Se centrifugaron muestras de aproximadamente 200 ml. Se produjo una recta de calibración en el intervalo entre 50 y 5000 ng/ml. Las muestras para la recta de calibración se prepararon por dilución de una disolución madre con una concentración de 1000 mg/ml. Se transfirieron alícuotas de todas las muestras (muestras de tejido y recta de calibración) en viales de inyector automático y se añadió el mismo volumen de 0,1 % de ácido fórmico. La velocidad de flujo del sistema de cromatografía de líquidos de alta resolución fue 0,2 ml/min a través de una columna de ODS Hypersil (ThermoElectron Corporation, Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, EE.UU.), tamaño de partícula 5 m, tamaño de poro 120Å°. La fase móvil isocrática consistió en 70 % de metanol que contenía ácido fórmico (0,1 %). Se detectó paclitaxel por espectrometría de masas en modo de monitorización de múltiples reacciones con una transición de paclitaxel de 854 a 105 uma. La concentración de paclitaxel/sirolimus en tejido se expresó en µg/g.

Seguimiento

Los animales se programaron durante 1 hora, 1, 3 y 7 días (2 cerdos por cada periodo de tiempo) según la Tabla 12.

Tabla 12: Esquema de angioplastia con globo

Animal No.	Seguimiento	Grupo	Arteria
1	7	Grupo Estudio_1	lad
1	7	Grupo Estudio_2	lcx
1	7	Grupo Referencia	rca
2	7	Grupo Referencia	lcx
2	7	Grupo Estudio_2	lad
2	7	Grupo Estudio_1	rca
3	3	Grupo Estudio_2	rca
3	3	Grupo Estudio_1	lcx
3	3	Grupo Referencia	lad
4	3	Grupo Estudio_1	lcx
4	3	Grupo Referencia	lad
4	3	Grupo Estudio_2	rca
5	1	Grupo Estudio_2	rca
5	1	Grupo Estudio_1	lad
5	1	Grupo Referencia	lcx
6	1	Grupo Estudio_1	lcx
6	1	Grupo Estudio_2	lad
6	1	Grupo Referencia	rca
7	0	Grupo Estudio_1	rca
7	0	Grupo Estudio_2	lcx
7	0	Grupo Referencia	lad
8	0	Grupo Referencia	lcx
8	0	Grupo Estudio_2	lad
8	0	Grupo Estudio_1	rca

Análisis estadístico:

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar (DE). Se verificaron distribuciones normales de variables por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La uniformidad de la varianza se verificó con el uso de la prueba de Levene. Se analizaron datos angiográficos y de análisis de HPLC usando pruebas de ANOVA. En caso de distribución sesgada o no uniformidad de la varianza se usaron prueba de Kruskal-Paredis no paramétrica y de la U de Mann-Whitney. El valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando el software Statistica 7.0 StatSoft.

10 **RESULTADOS***Procedimientos pre-operatorios*

Después de un ayuno durante la noche, los animales se pre-anestesiaron con una mezcla basada en el peso corporal. Estos agentes activos incluyen: atropina (1 mg/20 kg sc.), ketamina (1 ml/10 kg im) y xilazina (1 ml/10 kg im). La inyección se administró intramuscularmente (im) en tanto el cuello como el cuadrante del músculo trasero por un tecnólogo en animales cualificado. El animal se transfirió a la sala de preparación, en la que se dispuso una línea intravenosa en la vena marginal auricular, y se administraron líquidos intravenosos (Ringer con lactato o 0,9 % de solución salina) durante todo el procedimiento. Se añadieron antiarrítmicos a estos líquidos IV (lidocaína 200 mg/litro, metoprolol 5 mg/litro). Después de que el animal alcanzara un plano anestésico adecuado (con un bolo de propofol), se intubó con un tubo endotraqueal de tamaño apropiado, que se ató en su sitio y se infló el manguito para prevenir la fuga. El animal se transfirió entonces al laboratorio de cateterismo, se dispuso sobre la mesa y se conectó a la anestesia y unidad de respirador.

25 *Procedimientos*

Se utilizaron en total 24 globos, ocho en el grupo de estudio 1 (cinco 3,5 mm y tres 3,0 mm), ocho en el grupo de estudio 2 (tres 3,5 y cinco 3,0 mm) y 8 en el grupo de referencia como se muestra en la Tabla 12. Cada uno de ellos se inspeccionó antes de la administración. No se observaron signos de anomalía estructural. El recubrimiento no fue visible. Los globos se introdujeron fácilmente en el segmento arterial seleccionado mediante el acceso de la arteria femoral y se utilizaron satisfactoriamente en el segmento deseado después de la orientación de QCA en vivo para garantizar la relación globo / arteria 1,2 : 1. Todos los globos probados se inflaron durante 60 s. Debido al estiramiento excesivo, en un caso se produjo una disección, limitando la circulación sanguínea. Esto requirió una implantación de prótesis endovascular proximalmente al sitio probado.

Características del nivel inicial de uso de vaso y globo:

No hubo diferencias en los resultados de QCA del nivel inicial tales como diámetro de referencia del nivel inicial de los vasos, diámetro de la luz mínimo, relación del diámetro del globo y prótesis endovascular con respecto a la arteria en el grupo completo, además de dentro de cada periodo de tiempo entre los grupos estudiados (Tabla 13). El estiramiento promedio fue 110 - 120 % y fue reproducible entre grupos. Todos los globos probados permanecieron en circulación durante 3 minutos \pm 20 segundos

Tabla 13: Características del nivel inicial de vasos de QCA

[mm]	RD	MLD	Balón	S-2-A
Todos	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD
Total n=24				
Grupo de Estudio 1	2,72 ± 0,36	2,93 ± 0,39	3,07 ± 0,25	1,14 ± 0,13
Grupo de Estudio 2	2,71 ± 0,35	2,92 ± 0,33	3,00 ± 0,27	1,10 ± 0,09
Grupo de Referencia	2,60 ± 0,40	2,78 ± 0,38	2,96 ± 0,28	1,15 ± 0,08
P ANOVA	ns	ns	ns	ns
1 hora (0) n=6				
Grupo de Estudio 1	2,88 ± 0,45	3,01 ± 0,42	3,11 ± 0,21	1,10 ± 0,24
Grupo de Estudio 2	2,44 ± 0,41	2,64 ± 0,51	2,88 ± 0,20	1,19 ± 0,11
Grupo de Referencia	2,81 ± 0,53	2,97 ± 0,48	3,11 ± 0,35	1,12 ± 0,09
P ANOVA	ns	ns	ns	Ns
1 día n=6				
Grupo de Estudio 1	2,50 ± 0,15	2,69 ± 0,25	3,05 ± 0,24	1,23 ± 0,02
Grupo de Estudio 2	3,06 ± 0,35	3,23 ± 0,28	3,28 ± 0,27	1,08 ± 0,04
Grupo de Referencia	2,27 ± 0,21	2,43 ± 0,24	2,81 ± 0,25	1,24 ± 0,00
P ANOVA	ns	ns	ns	ns
3 días n=6				
Grupo de Estudio 1	2,64 ± 0,71	2,85 ± 0,74	2,99 ± 0,43	1,15 ± 0,14
Grupo de Estudio 2	2,54 ± 0,18	2,95 ± 0,05	3,00 ± 0,00	1,12 ± 0,00
Grupo de Referencia	2,72 ± 0,31	2,89 ± 0,20	3,03 ± 0,38	1,11 ± 0,01
P ANOVA	ns	ns	ns	Ns
7 días n=6				
Grupo de Estudio 1	2,86 ± 0,02	3,19 ± 0,08	3,15 ± 0,36	1,10 ± 0,11
Grupo de Estudio 2	2,79 ± 0,28	2,85 ± 0,27	2,84 ± 0,30	1,02 ± 0,00
Grupo de Referencia	2,61 ± 0,59	2,83 ± 0,58	2,88 ± 0,34	1,12 ± 0,13
P ANOVA	ns	ns	ns	ns

Análisis de la concentración de paclitaxel y seguimiento

Dentro del periodo de seguimiento entero, no se observaron ni muerte ni acontecimientos adversos importantes de acontecimientos cardíacos. Todos animales siguieron en buena condición general hasta la eutanasia. Las concentraciones de paclitaxel administradas por grupo de referencia (globo de referencia) estuvieron dentro del intervalo de 1-12 µg/g, con disminución estacionaria durante 7 días (Figura 1).

Los globos de ambos grupos del estudio liberaron sirolimus en el intervalo de 1 - 15 µg/g. En un seguimiento de una hora, cada globo de un grupo de estudio liberó sirolimus en la cantidad de 10 - 20 µg/g. En el seguimiento de un día en el grupo de estudio 1, la concentración de sirolimus encontrada en el vaso estuvo por debajo de 140 µg/g. Por otra parte, el segundo conjunto de globo para el mismo seguimiento no liberó sirolimus a la pared del vaso. En la observación final, la concentración de sirolimus estuvo en el intervalo de 1 - 1,5 µg/g en ambos grupos estudiados (Figura 1). Ninguna de las diferencias registradas fue estadísticamente significativa.

Los residuos de agente activo fueron significativamente mayores en los globos que eluyen paclitaxel.

Tabla 14: Concentración intramural de paclitaxel y sirolimus en vasos en µg/g (mediana e IQR)

ug/g	Grupo de Estudio 1 N=2	Grupo de Estudio 2 N=2	Grupo Referencia N=2	ANOVA P
1 Hora	12.8 [9.2:16.3]	14.4 [12:16.7]	10.1 [5.4:14.7]	Ns
1 Día	63.1 [0:126.2]	8.8 [2.6:15.1]	6.65 [0-13.3]	Ns
3 días	0.65 [0:1.31]	0.68 [0.15-1.22]	1.5 [0.1:2.92]	Ns
7 días	1.27 [1.25:1.29]	0.75 [0-1.5]	1.65 [0-3.3]	Ns

Tabla 15: Concentración intramural de paclitaxel y sirolimus en vasos en µmol/l (mediana e IQR)

µmol/l	Grupo de Estudio 1 N=2	Grupo de Estudio 2 N=2	Grupo Referencia N=2	ANOVA P
1 Hora	15 [10.8:19.1]	16.8 [14.1:19.6]	11.8 [6.3:11.8]	Ns
1 Día	73.8 [0:147.7]	10.3 [3:17.6]	7.8 [0:15.6]	Ns
3 días	0.7 [0:1.5]	0.8 [0.17:1.4]	1.8 [0.1:3.4]	Ns
7 días	1.5 [1.5:1.5]	0.9 [0:1.8]	1.9 [0:3.9]	Ns

Tabla 16. Concentración detallada de sirolimus y paclitaxel

no.	Reciente	FU	Agente activo	Concentración [$\mu\text{mol/l}$]	Concentración [$\mu\text{g/g}$]	
5	1	RCA	7	Grupo Referencia	3.87	3.30
	1	LAD	7	Grupo de Estudio 1	1.47	1.26
10	1	LCX	7	Grupo de Estudio 2	0.00	0.00
	2	RCA	7	Grupo de Estudio 1	1.52	1.30
15	2	LAD	7	Grupo de Estudio 2	1.76	1.50
	2	LCX	7	Grupo Referencia	0.00	0.00
	3	RCA	3	Grupo de Estudio 2	0.17	0.15
20	3	LAD	3	Grupo Referencia	3.42	2.92
	3	LCX	3	Grupo de Estudio 1	1.54	1.32
25	4	RCA	3	Grupo de Estudio 2	1.43	1.22
	4	LAD	3	Grupo Referencia	0.11	0.10
30	4	LCX	3	Grupo de Estudio 1	0.00	0.00
	5	RCA	1	Grupo de Estudio 2	17.64	15.07
35	5	LAD	1	Grupo de Estudio 1	0.00	0.00
	5	LCX	1	Grupo Referencia	0.00	0.00
	6	RCA	1	Grupo Referencia	15.58	13.30
40	6	LAD	1	Grupo de Estudio 1	147.77	126.18
	6	LCX	1	Grupo de Estudio 2	3.00	2.56
45	7	RCA	0	Grupo de Estudio 1	10.80	9.22
	7	LAD	0	Grupo Referencia	17.27	14.75
	7	LCX	0	Grupo de Estudio 2	14.05	12.00
50	8	RCA	0	Grupo de Estudio 1	19.11	16.32
	8	LAD	0	Grupo de Estudio 2	19.59	16.72
55	8	LCX	0	Grupo Referencia	6.34	5.42

60

65

Tabla 17: Residuos de paclitaxel y sirolimus sobre los globos ($\mu\text{g}/\text{mm}^2$)

<i>Factor</i>	<i>n</i>	Media	Diferente (<i>P</i> <0.05) de <i>factor nr</i>
(1) Grupo de Estudio 1	8	99.6	(3)
(2) Grupo de Estudio 2	8	119.2	(3)
(3) Grupo de referencia	8	198.8	(1)(2)

Conclusión

Todos los globos probados se introdujeron y utilizaron fácilmente en los sitios de estudio. No se produjeron problemas de administración o retirada. Los diámetros del globo en el inflado nominal alcanzaron su diámetro diseñado. No se observaron acontecimientos adversos ni después de los procedimientos ni en el seguimiento. En la autopsia no se observaron signos macroscópicos de infarto de miocardio o inflamación dentro del sitio estudiado. Debe observarse que, debido al corto plazo de observación y al diseño del estudio, la seguridad de los catéteres con globo estudiados no fue un criterio de valoración.

Las características del nivel inicial de los vasos estudiados entre grupos fueron similares con respecto al diámetro de referencia y diámetro mínimo de la luz. Y, lo que es más importante, la relación de prótesis endovascular con respecto a arteria de 1,1-1,2 : 1 produjo estiramiento excesivo similar entre los grupos estudiados. Por otra parte, debido al número muy bajo de globos probados por grupo en cada momento de tiempo (n=2), fue difícil de lograr un estiramiento excesivo reproducible numéricamente. Todos los inflados se realizaron durante 60 s y todos los globos permanecieron dentro del mismo periodo de tiempo en circulación. Basándose en estudios previos, este estiramiento excesivo y el tiempo de inflado deben proporcionar definitivamente condiciones apropiadas y reproducibles para la administración del agente activo (1,2).

Las concentraciones de paclitaxel administradas por el grupo de referencia estuvieron dentro de 1 - 10 $\mu\text{g}/\text{g}$. Este resultado no es comparable a globos que eluyen paclitaxel actualmente clínicamente disponibles que lograron mayores concentraciones de paclitaxel en tejido (2,3). Ambos globos de sirolimus probados liberaron sirolimus a la pared del vaso dentro del intervalo de 1,5 - 20 $\mu\text{g}/\text{g}$. En todos los vasos se encontró sirolimus en 10 - 20 $\mu\text{g}/\text{g}$ después de 1 hora, demostrando, por tanto, muy buena capacidad de liberación de sirolimus en la pared. En un globo del grupo de estudio 1 probado, la concentración de sirolimus en el vaso logró un resultado extraordinario de 142 $\mu\text{g}/\text{g}$ a las 24 horas. Aunque el estiramiento excesivo fue alto en este caso (1,24:1), el segundo globo del grupo de estudio 1, utilizado con la misma presión de inflado y estiramiento excesivo, no liberó sirolimus al vaso. A pesar de las altas diferencias numéricas entre el grupo de estudio 1 y 2 (63 frente a 8 $\mu\text{g}/\text{g}$) en este momento de tiempo, el resultado no alcanzó ninguna significación estadística. En el seguimiento de 7 días en el grupo de estudio 1, las concentraciones estuvieron dentro de 1,27 $\mu\text{g}/\text{g}$ con un intervalo intercuartílico muy bajo y, por tanto, son muy reproducibles.

Este estudio es el primero que demostró la capacidad de liberación de sirolimus a la pared del vaso (1) y, por tanto, muy prometedor. En una serie de muy pocos informes y raramente publicados, sirolimus como sustancia no lipófila liberada del globo no alcanzó concentraciones significativas. Debido a que las concentraciones de sirolimus terapéuticas o citotóxicas después de la angioplastia con globo que eluye sirolimus necesaria para la inhibición de la neointima son desconocidas, es obligatorio un estudio de efectos a largo plazo para demostrar su seguridad y eficacia en el modelo porcino de reestenosis.

Referencias para el Ejemplo 16:

1. Gray WA. Granada JF. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis. *Circulation*;121:2672-80.
2. Posa A. Hemetsberger R. Petnehazy O. et al. Attainment of local drug delivery with paclitaxel-eluting balloon in porcine coronary arteries. *Coron Artery Dis* 2008;19:243-7.
3. Scheller B. Speck U. Schmitt A. Bohm M. Nickenig G. Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1415-20.

Ejemplo 17: Estudio de prueba de principio para la transferencia de agente activo de un globo que eluye sirolimus en un modelo de conejo sano

Se evaluó un globo que eluye sirolimus (3,0 x 20 mm) recubierto con una mezcla de sirolimus (3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$), Shellac (3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) y ácido α -linolénico (1,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) (en este ejemplo llamado DEB) con respecto a una transferencia eficaz en el tejido arterial durante el inflado del globo.

Este estudio se llevó a cabo en 'Deutsches Herzzentrum München' – clínica en la Universidad Técnica de Múnich.

Se obtuvo la autorización apropiada del comité bioético regional. Se realizó el análisis basado en HPLC-EM para el contenido de sirolimus en tejido en ic42 Laboratory, Universidad de Colorado, EE.UU.

Diseño del estudio:

5 Se utilizaron un total de 4 globos que eluyen sirolimus en 2 conejos blancos de Nueva Zelanda sanos. Para este fin, los animales se anestesiaron con propofol y se aseguró analgesia de intra-cirugía por bolos repetitivos de fentanilo. Los animales se intubaron, se ventilaron mecánicamente y se controlaron en todo momento las constantes vitales (oximetría de pulso y capnografía). Se logró anticoagulación por la administración de 500 UI de heparina y 40 mg de aspirina i.v. El acceso arterial se realizó por corte de la arteria carótida común. Se avanzó un catéter de Swan-Ganz sobre el arco aórtico bajo orientación fluoroscópica justo antes de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes de la aorta abdominal y se realizó un angiograma inicial. Entonces se colocó un alambre guía en la arteria ilíaca externa. La lesión del globo guiado con alambre (POBA) con inflado de un único globo [tamaño del globo 3,0 x 10 mm (Elect, Biotronik SE & Co. KG) a la presión nominal (7 atm) mantenida durante 30 segundos] dentro de la porción intermedia de la arteria ilíaca externa se realizó para inducir lesión arterial y facilitar la captación de sirolimus en la pared vascular de arterias sanas. Después, los globos que eluyen sirolimus se utilizaron cubriendo la longitud completa de la lesión inducida. Los globos que eluyen sirolimus se inflaron a presión nominal (6 atm) durante 60 segundos. Cinco minutos después del procedimiento, se realizó un angiograma final y los animales se mantuvieron bajo anestesia hasta el fin del estudio en 1 hora. Para el fin del estudio, los animales se sacrificaron con sobredosis de pentobarbital i.v. Tras la eutanasia, el abdomen se abrió cortando 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 disolución de Ringer heparinizada mediante la vaina arterial hasta la limpieza de sangre. A continuación, las arterias ilíacas externas tratadas se diseccionaron cuidadosamente, se explantaron y se congelaron criogénicamente en nitrógeno líquido. Posteriormente, las arterias ilíacas tratadas (n=4) se almacenaron a -70 °C hasta el transporte sobre nieve carbónica al laboratorio analítico. En el laboratorio, los vasos tratados explantados se pesaron, se homogeneizaron y el homogeneizado sin diluir se midió para el contenido de sirolimus. En todo momento, las muestras de lotes se identificaron claramente y se procesaron el mismo día usando el mismo método de extracción. Todas las muestras sin eluir mostraron contenido de sirolimus por encima del intervalo de detección y se midieron repetidamente después de diluirse 1:10 y 1:20.

Tabla 18: Esquema de dilatación con globo del Ejemplo 17

Animal número	Animal ID	Punto temporal	Reciente	
			Arteria ilíaca izquierda	Arteria ilíaca derecha
1	7_12	1 hora	SIR 3 No. 27	SIR 3 No. 26
2	8_12	1 hora	SIR 3 No. 28	SIR 3 No. 29

Resultados:

45 Los animales no mostraron signos de toxicidad después de la utilización del globo que eluye sirolimus y la angiografía por expansión reveló vasos obvios y ningún signo de disección de la pared del vaso. Macroscópicamente, en el momento del explante del vaso, tampoco hubo signos de traumatismo o disección del vaso. Los resultados basados en HPLC muestran que hubo una sorprendente captación de sirolimus en la pared vascular, produciendo una concentración media de 35,00 ± 33,37 ng/mg. Las concentraciones de sirolimus en tejido oscilaron de 8 a 82 ng/mg.

Tabla 19: Contenido de sirolimus en tejido por vaso tratado

Grupo	Dispositivo Número	Ratio balón arteria	Punto temporal	Concentración de tejido sirolimus (ng/mg)
SIR 3	No. 26	1.1:1	1 hour	36.13
SIR 3	No. 27	1.1:1	1 hour	81.68
SIR 3	No. 28	1.1:1	1 hour	14.10
SIR 3	No. 29	1.1:1	1 hour	8.09

Conclusión

El presente estudio tuvo como objetivo examinar concentraciones en tejido de sirolimus 1 hora después de la utilización del globo que eluye sirolimus. El globo que eluye sirolimus actualmente aplicado produjo concentraciones de sirolimus significativas dentro de las arterias tratadas. A nuestro leal saber, éste es el primer globo que eluye sirolimus capaz de lograr concentraciones en tejido de la pared arterial de cómo máximo 82 ng de sirolimus/mg de tejido. A este respecto, la formulación de vehículo aplicada de Shellac y ácidos grasos omega es una nueva tecnología de recubrimiento prometedor para la administración de sirolimus al tejido arterial.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Globo de catéter recubierto con al menos un ácido graso omega, Shellac y sirolimus.
- 5 2. Globo de catéter según la reivindicación 1, en el que el al menos un ácido graso omega es un ácido graso omega-3 o un ácido graso omega-6 o un ácido graso omega-7 o un ácido graso omega-9.
- 10 3. Globo de catéter según la reivindicación 2, en el que el al menos un ácido graso omega-3 se elige del grupo que consiste en: ácido eicosapentaenoico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico, ácido docosahexaenoico, ácido hexadecatrienoico, ácido estearidónico, ácido heneicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosahexaenoico y ácido α -linolénico, además de mezclas de los ácidos grasos anteriormente mencionados.
- 15 4. Globo de catéter según la reivindicación 2, en el que el al menos un ácido graso omega-6 se elige del grupo que consiste en: ácido linolénico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gamma-linolénico, ácido araquidónico, ácido docosadienoico, ácido docosapentaenoico, ácido adrenico, ácido tetracosatetraenoico, ácido tetracosapentaenoico y ácido caléndico, además de mezclas de los ácidos grasos anteriormente mencionados.
- 20 5. Globo de catéter según la reivindicación 2, en el que el al menos un ácido graso omega-7 se elige del grupo que consiste en: ácido 5-dodecenoico, ácido 7-tetradecenoico, ácido palmitoleico, ácido vaccénico, ácido paulínico, ácido 15-docosenoico y ácido 17-tetracosenoico.
- 25 6. Globo de catéter según la reivindicación 2, en el que el al menos un ácido graso omega-9 se elige del grupo que consiste en: ácido oleico, ácido elaídico, ácido eicosenoico, ácido Mead, ácido erúxico y ácido nervónico.
- 30 7. Globo de catéter según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en el que el recubrimiento comprende además una cubierta superior.
- 35 8. Globo de catéter según la reivindicación 7, en el que la cubierta superior está seleccionada del grupo que consiste en: ácido poliacrílico y poliacrilatos tales como poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poliacrilamida, poliacrilonitrilos, poliamidas, poliéter-amidas, polietilenamina, poliimidias, policarbonatos, policarboureтанos, polivinilcetonas, poli(halogenuros de vinilo), poli(halogenuros de vinilideno), poli(éteres vinílicos), compuestos aromáticos de polivinilo, polivinilésteres, polivinilpirrolidonas, poli(alcohol vinílico), copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol, polioximetilenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, poliuretanos, elastómeros de poliolefinas, poliisobutilenos, gomas EPDM, fluorosiliconas, carboximetilquitosano, poli(tereftalato de etileno), polivaleratos, carboximetilcelulosa, celulosa, rayón, triacetatos de rayón, nitratos de celulosa, acetatos de celulosa, hidroxietilcelulosa, butiratos de celulosa, acetato-butiratos de celulosa, copolímeros de etilo-acetato de vinilo, polisulfonas, poliétersulfonas, resinas epoxi, resinas ABS, prepolímeros de silicio, siliconas tales como polisiloxanos, poli(halogenuros de vinilo) y copolímeros, éteres de celulosa, triacetatos de celulosa, quitosano, polímeros naturales, aceites polimerizables tales como aceite de linaza y copolímeros y/o mezclas de los mismos.
- 40 9. Globo de catéter según la reivindicación 7 u 8, en el que la cubierta superior está seleccionada del grupo que consiste en: copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol.
- 45 10. Catéter con globo que comprende un globo de catéter según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9.
- 50 11. Catéter con globo según la reivindicación 10 adecuado para prevenir o para reducir la reestenosis.
- 55
- 60
- 65

FIGURA 1

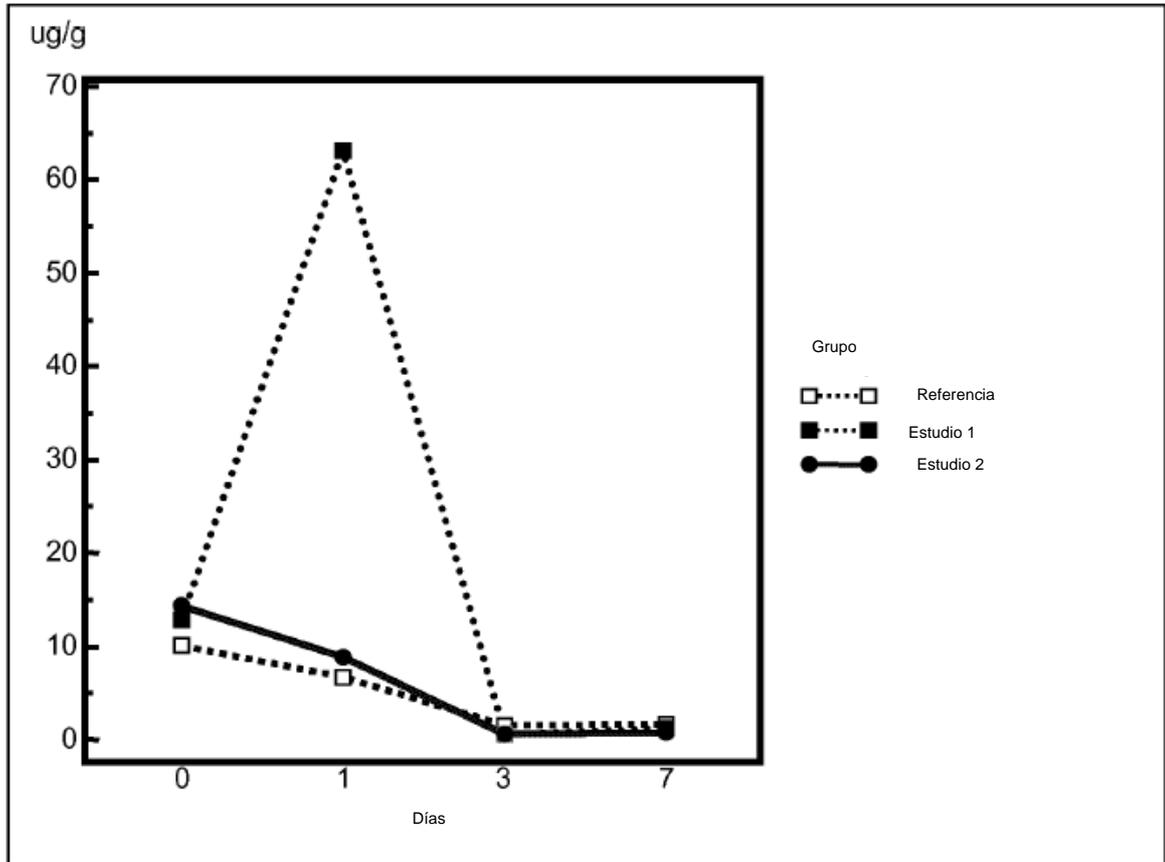


Figura 2

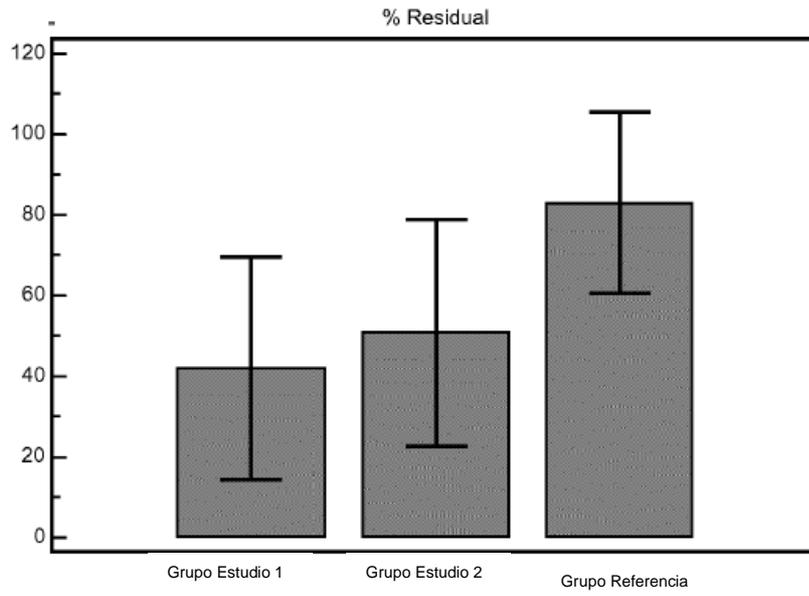


Figura 3

