

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 432**

51 Int. Cl.:

**A61L 29/08** (2006.01)

**A61L 29/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2014 PCT/EP2014/058959**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14177678**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2014 E 14720973 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016 EP 2958607**

54 Título: **Revestimiento de superficie de globo**

30 Prioridad:

**02.05.2013 WO PCT/EP2013/059191**  
**01.10.2013 WO PCT/EP2013/002936**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.11.2016**

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 2 592 432 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).

**Revestimiento de superficie de globo****Descripción**

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere al catéter de globo revestido de un agente activo y una sal alcalina de goma laca o preferiblemente una sal de amonio de goma laca. Además, la presente invención se refiere a un método para el recubrimiento de balones de catéter con un agente farmacológicamente activo y una solución acuosa de goma laca.
- 10 **[0002]** La implantación de injertos de vasos, tales como stents se ha convertido en una intervención quirúrgica bien establecida para el tratamiento de la estenosis. En este contexto, la denominada reestenosis (estenosis recurrente), es decir la reoclusión del vaso es una complicación que ocurre frecuentemente. No hay una definición exacta del término reestenosis que se encuentran en la literatura. La definición morfológica de uso más frecuente de la reestenosis define reestenosis como una reducción del diámetro del vaso a menos del 50% del valor normal
- 15 después de la PTA exitosa (angioplastia transluminal percutánea). Dicha definición describe un valor determinado empíricamente y su significado hemodinámico y la asociación con los síntomas clínicos carecen de base científica. En la práctica, el deterioro clínico en un paciente a menudo se considera un signo de la aparición de reestenosis en la sección de vaso tratada previamente.
- 20 **[0003]** Para evitar estos problemas, una llamada "endoprótesis biológica" se puede realizar usando sólo un globo de catéter recubierto sin stent, es decir, los vasos se dilatan en un sitio constreñido por la dilatación de un globo de catéter recubierto, en el que, mientras el globo del catéter se dilata por un corto período de tiempo, una cantidad suficiente de agente farmacológico se transfiere a la pared del vaso para evitar la reconstricción o reoclusión del vaso debido a la dilatación del vaso y la liberación de agentes activos.
- 25 **[0004]** Hoy en día, se sabe que los agentes activos se pueden aplicar a un catéter de globo con varias sustancias de matriz, incluyendo sustancias tales como el ácido shellólico terpenoide. Los agentes activos se liberan durante el inflado del globo a la estenosis, con el fin de penetrar en el segmento de pared arterial, con el fin de desarrollar sus efectos antiproliferativos y antiinflamatorios en las células del músculo liso y para suprimir la proliferación en el lumen del vaso.
- 30 **[0005]** La supresión de las reacciones celulares se lleva a cabo principalmente durante los primeros días y semanas por medio de preferencia antiproliferativa, inmunosupresora y/o agentes antiflogísticos y sus derivados activos/análogos y metabolitos.
- 35 **[0006]** La solicitud de patente internacional WO 2004/028582 A1 da a conocer globos múltiples que están revestidos, especialmente dentro de los pliegues, de una composición de un agente farmacológico y un medio de contraste. Un método para balones de catéter de revestimiento por pulverización se describe en el documento WO 2004/006976 A1.
- 40 **[0007]** El documento WO 2008/046641 da a conocer recubrimientos para implantes, sin mencionar catéter o balones de catéter que comprende una combinación de goma laca y paclitaxel. De esta manera el documento WO 2008/046641 se refiere a stents en particular, que muestra en la cinética de liberación in vitro de los stents recubiertos con 1,0%/0,5% de compuesto de goma laca. Se ha demostrado que los stents recubiertos de rapamicina sólo se libera el fármaco de manera más eficiente en contraste con goma laca y los stents recubiertos de rapamicina, que libera el fármaco mucho más lentamente. La goma laca se consideró que era útil para modular la cinética de liberación de un compuesto a base de implante, por ejemplo, a base de stent para disminuir la cinética de liberación (más de 60 días). Tal retraso de la liberación del fármaco no es favorable para un globo de catéter, en el que es el objetivo principal, en contraste con un stent, para liberar la mayor cantidad de fármaco recubierto en un
- 45 marco de tiempo lo más corto posible.
- 50 **[0008]** EP2421572 da a conocer un método de recubrimiento de un globo de catéter con una solución de paclitaxel junto con goma laca en un disolvente orgánico adecuado tal como acetona, acetato de etilo, etanol, metanol, DMSO, THF, cloroformo, cloruro de metileno.
- 55 **[0009]** WO2013/007273 describe balones de catéter revestido con un revestimiento de gradiente comprende un agente activo y goma laca. Los autores de una publicación en Circulation 2004, vol. 110, 810-814 demostraron que los globos de catéter recubiertos con paclitaxel puro no mostraron ningún efecto terapéutico. Un efecto terapéutico solamente se logra cuando el Paclitaxel se combinó con la solución de agente de contraste ULTRAVIST® ULTRAVIST® es una solución de agente de contraste iopromida. La misma observación se hizo por Cremers et al., Clin. Res. Cardiol 2008, 97 -. Suppl.1.
- 60 **[0010]** Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención aplicar un agente activo, se prefiere especialmente el agente activo paclitaxel o sirolimus, en un globo de catéter de tal manera que se crea un recubrimiento que se desprende de forma homogénea desde el globo y puede ser transferido realmente a la pared del vaso de modo que se puede lograr una biodisponibilidad óptima del agente activo y un efecto terapéutico de una reducción de la
- 65

reestenosis.

**[0011]** Dicho objetivo se resuelve por la enseñanza técnica de las reivindicaciones independientes. Otras formas de realización ventajosas de la invención resultan de las reivindicaciones dependientes, la descripción, las figuras y los ejemplos.

**[0012]** Sorprendentemente, se ha encontrado que un globo de catéter que comprende un recubrimiento con un agente activo y una sal alcalina de goma laca o preferida una sal de amonio de goma laca, es adecuada para la resolución de dicho objetivo.

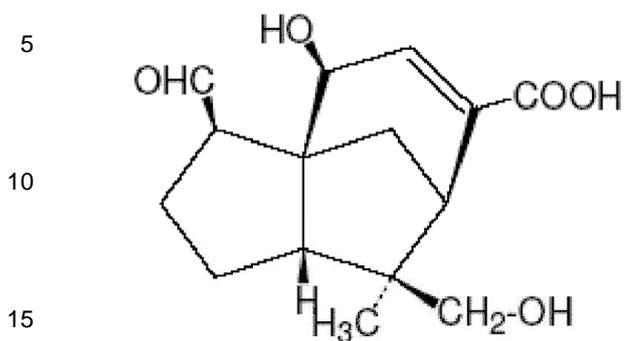
**[0013]** Así, la presente invención se refiere a un globo de catéter que comprende un revestimiento con un agente activo y una sal de goma laca soluble en agua tal como una sal alcalina de goma laca o una sal de amonio de goma laca. En lo siguiente, tal revestimiento con un agente activo y una sal de goma laca soluble en agua tal como una sal alcalina de goma laca, preferida una sal de amonio de goma laca, que se llama "Shellaqua"-revestimiento. La sal soluble en agua preferida de goma laca de sal de amonio de goma laca. El término "soluble en agua" se refiere a una solubilidad en agua a 25°C de al menos 30 g/L, preferiblemente de al menos 40 g/L, preferiblemente de al menos 50 g/L, preferiblemente de al menos 60 g/L, preferiblemente de al menos 70 g/L, preferiblemente de al menos 80 g/L, preferiblemente de al menos 90 g/L, y lo más preferiblemente a 25°C de al menos 100 g/L. Así, el término "Shellaqua" se refiere a un revestimiento que comprende o que consiste en una sal de goma laca soluble en agua, especialmente una sal de amonio de goma laca, y un agente activo, preferiblemente un agente antirestenótico y lo más preferiblemente paclitaxel o rapamicina. Este revestimiento llamado Shellaqua puede comprender además un ácido graso, preferiblemente un ácido graso insaturado, pero preferiblemente no contiene ningún ingrediente adicional y especialmente no contiene polímeros sintéticos. Así, el revestimiento Shellaqua consiste preferiblemente en una sal de goma laca soluble en agua, especialmente una sal de amonio de goma laca y un agente antirestenótico preferiblemente paclitaxel o rapamicina o consiste en una sal de goma laca soluble en agua, especialmente una sal de amonio de goma laca y un ácido graso, preferiblemente, un graso insaturado ácido y un agente antirestenótico preferiblemente paclitaxel o rapamicina. El término "amonio" se refiere a  $\text{NH}_4^+$ .

**[0014]** El inventor podría mostrar que el uso de un globo de catéter que tiene el revestimiento "Shellaqua" aumenta la cantidad de agente activo transferido durante el inflado del globo cerca de diez veces en comparación con un globo del catéter revestido con el agente activo y la goma laca en su forma ácida. Además, es la primera vez que tales altas concentraciones del agente activo paclitaxel se pudieron observar en la pared del vaso después de la implementación de un globo de catéter recubierto. El revestimiento "Shellaqua" es aparentemente mucho más adecuado para las instalaciones de una transferencia del agente activo desde el globo del catéter a la pared del vaso de goma laca en su forma ácida.

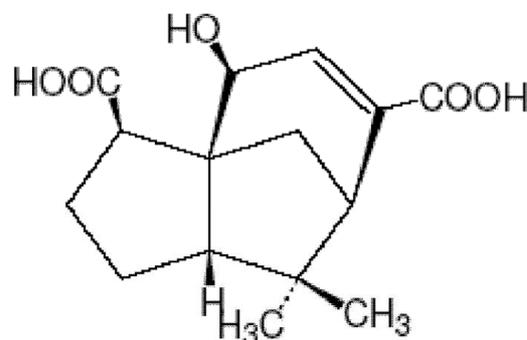
**[0015]** El término "sales alcalinas" o "alcalino" tal como se utiliza aquí se refieren a una sal básica, iónica de un elemento metálico de metal alcalino o alcalinotérreo. La sal de goma laca soluble en agua en este documento también llamada sal alcalina de goma laca puede ser una sal de potasio, una sal de amonio, una sal de aminoácido básico y/o una mezcla de los mismos.

**[0016]** La goma laca es el término general para la forma refinada de Laca, una resina de poliéster natural segregada por insectos. Insectos de Laca pertenecen al orden de los hemípteros, superfamilia Coccoidea como Metatarchardia, Laccifer, Tachordiella, y otros, sin embargo, los miembros de dos familias - Lacciferidae y Tachardinidae son más prominentes en la secreción de Laca. El que es comercialmente cultivado 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 escala de la India, que infesta ramas de numerosos árboles de las Indias Orientales, como *Butea frondosa* Rosch, *Acacia arabica* Willd y *Ficus religiosa* Linn. Ramas rotas se venden como Laca de palo y, después de la puesta a tierra y el lavado con agua para eliminar la madera y pigmentos rojos (tinte Laca), se obtiene la semilla Laca. Goma laca de materia prima consiste en resina de 70-80%, tinte de 4-8%, cera de acabado duro y de alto brillo 6-7%, 3% de agua, hasta un 9% impurezas vegetales y animales y sustancias aromáticas. La purificación del Laca de semilla le genera el producto más homogéneo conocido como goma laca. Los componentes principales de la goma laca son ácidos de aleurítico, jalaric y de goma laca, así como ácidos de butolic y kerrolic. Laca de semilla y goma laca de naranja contienen aproximadamente el 5-6% de cera y dos componentes colorantes, el ácido lacaico soluble en agua y el eritrolacina insoluble en agua.

**[0017]** Una posibilidad para la descripción química de la molécula de resina es un modelo de estructura en el que en cada caso 4 moléculas de ácido de jalaric o laccijalaric y ácido aleurítico están conectados por enlaces de éster alternativamente.



ácido jalaric (I)

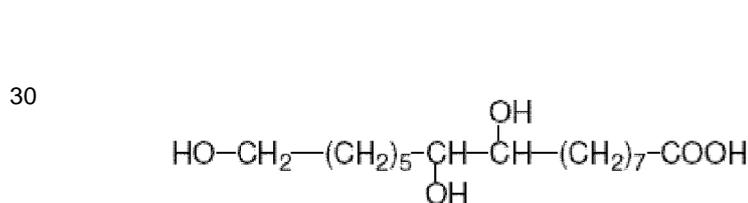


ácido laccijalaric (II)

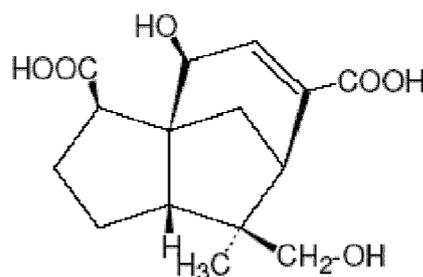
20

[0018] Su composición química es casi constante, aunque la cantidad de algunos componentes cambia dependiendo de la naturaleza de los árboles hospedantes que crece en los insectos. Por desproporción de tipo Cannizzaro bajo hidrólisis alcalina se sintetiza a partir de ácido de estos ácidos de goma laca (IV) y compuestos derivados. Goma laca purificada consiste de dos componentes principales. Estos componentes son el ácido 9,10,16-trihidroxipalmitico (ácido aleurítico) CAS [53-387-9] y ácido de goma laca (IV).

25



ácido aleurítico (III)



ácido de goma laca (IV)

40

[0019] Bajo el nombre de goma laca en general, muchos tipos o grados de goma laca están disponibles comercialmente. Sus propiedades y el color dependen de la materia prima (Laca de semilla), el método para el refinado, y los parámetros de procesamiento. Tres procesos muy diferentes se utilizan para refinar el Laca de semilla para la goma laca (blanqueo, fusión y extracción con disolvente), lo que resulta en productos con diferentes características y propiedades.

45

[0020] Por el proceso de blanqueo goma laca refinada blanqueada o blanca se obtiene disolviendo Laca de semilla en una solución alcalina acuosa, que entonces se filtra, se elimina la cera, y se blanquea con hipoclorito de sodio para eliminar completamente el color. Sin embargo, los cambios en la estructura molecular y la adición de sustituyentes de cloro pueden conducir a la auto-reticulación y polimerización.

50

[0021] Después de la fusión de Laca de semilla, el Laca fundido altamente viscoso se prensa a través de un filtro y atraído por una lámina delgada. Una vez enfriada, la lámina se rompe en escamas finas. La cera de goma laca no se elimina por este proceso y el color depende del tipo de Laca de semilla utilizada.

55

[0022] La extracción con disolventes es un proceso muy suave para la laca de refinación. El Laca de semilla se disolvió en etanol, y la cera y las impurezas se eliminan por filtración. El carbón activado se utiliza para producir los grados de color claro. Después de una etapa de filtración adicional y la eliminación de etanol, la resina se señala a una lámina delgada, que se rompe en escamas después del enfriamiento. Las propiedades del producto final dependen del tipo de Laca de semilla utilizada y son influenciadas por los parámetros de fabricación y el grado de carbón activado.

60

[0023] Las siguientes son las calidades comerciales de goma laca:

- 65
- Laca de semilla
  - Goma laca hecha a mano

- Goma laca de máquina
- Edición Farmacopea Europea PhEur 7 específica: Goma laca blanqueada, goma laca blanqueada descerada, goma laca que contiene cera y goma laca descerada
- La Farmacopea de Estados Unidos y el Formulario Nacional (USP-NF) específica. goma laca blanqueada regular, goma laca refinada blanqueada, goma laca de naranja, goma laca de naranja y descerada.

**[0024]** Goma laca es ampliamente usada como un revestimiento de barrera de humedad para tabletas y gránulos debido a su baja permeabilidad al vapor de agua y oxígeno. Goma laca se ha utilizado para recubrimientos farmacéuticos y liberación controlada durante un largo tiempo. Por lo general, se ha aplicado en forma de soluciones alcohólicas (esmaltes farmacéuticos) o soluciones utilizando otros disolventes orgánicos.

**[0025]** La goma laca, al igual que otros polímeros con grupos carboxilo, no es soluble en agua. Es soluble en etanol, metanol y parcialmente soluble en éter, acetato de etilo y cloroformo. Sin embargo, es posible preparar soluciones acuosas de goma laca de sales alcalinas o sales de amonio. La selección de la base y el método para disolver influirá en las propiedades de la lámina, en lo que respecta a la presente invención de amonio es preferible. Por lo tanto carbonato de amonio fue elegido como base preferida. Otra realización preferida se refiere a bicarbonato de amonio como base. El bicarbonato de amonio es también conocido como carbonato de hidrógeno de amonio ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ). La sal de goma laca soluble en agua preferida en lo que respecta a la presente invención es la sal de amonio de goma laca que tiene el número CAS [68308-35-0].

**[0026]** Hay varias desventajas asociadas con el uso de disolventes orgánicos en general:

1. Son inflamables y tóxicos
2. Su vapor causa peligros para el operador de equipo de recubrimiento
3. Costo elevado de disolvente
4. Residuo de disolvente en formulación

**[0027]** Las soluciones alcohólicas de goma laca o en solución de goma laca en general en un disolvente orgánico tienen el inconveniente de que durante el proceso de revestimiento de un cierto grado de agente activo se evapora demasiado, lo que hace más difícil garantizar una cantidad uniforme de agente activo en el recubrimiento. Además, la repetibilidad es peor.

**[0028]** Se ha encontrado que las soluciones acuosas alcalinas de goma laca, preferentemente soluciones de goma laca de amonio, a partir de goma laca de naranja desparafinada, no muestran problemas exhibidos por las soluciones de goma laca alcohólicas y tienen características de liberación muy estables incluso después de tiempos de almacenamiento prolongados. Además, pueden ser formulados en combinación con otros polímeros solubles en agua tales como HPMC, CMC, alginatos, o almidón modificado con el tiempo junto con plastificantes.

**[0029]** La invención también se refiere a procedimientos de revestimiento del siguiente tipo que son especialmente adecuados para la manufactura de un catéter de globo con un globo recubierto de acuerdo con la presente invención.

**[0030]** Un método de la invención para catéter de carga o revestimiento de globo comprende las siguientes etapas:

- I) proporcionar un catéter con globo sin revestir;
- y
- IIA) proporcionar una solución acuosa de un agente activo y goma laca;
- o
- IIB) proporcionar una solución de un agente activo y proporcionar una solución acuosa de goma laca;
- y
- IIIA) recubrimiento de la superficie del globo del catéter de globo con la solución acuosa del agente activo y goma laca; o
- IIIB) recubrimiento de la superficie del globo del catéter de globo con la solución del agente activo y, posteriormente, con la solución acuosa de goma laca o recubrimiento de la superficie del globo del catéter de globo con la solución acuosa de goma laca y, posteriormente, con la solución del agente activo;
- IV) secado del globo del catéter revestido.

**[0031]** De este modo, se prefiere que la solución acuosa de goma laca o la solución acuosa del agente activo y la goma laca se preparan usando una solución de una sal alcalina, más preferiblemente una sal de amonio. El término "sin revestir" tal como se utiliza aquí se refiere a un globo de catéter con una superficie lisa o estructurada o rugosa sin recubrimiento de fármaco, es decir, la superficie del globo no comprende un agente farmacéuticamente activo y especialmente no anti-proliferativo, anti-angiogénico o fármaco anti-reestenosis y no revestimiento que contiene un fármaco anti-proliferativo, anti-angiogénico o anti-reestenosis. Por supuesto, las etapas de revestimiento IIIA) y IIIB) respectivamente, se puede repetir varias veces, con o sin una etapa de secado en el medio.

**[0032]** Se prefiere, además, que dicho método comprende además una etapa D' después de la etapa D):

D') aplicar de nuevo la solución acuosa de goma laca

5 **[0033]** Por supuesto etapas de secado pueden seguir después de cada etapa de recubrimiento por lo que un método más detallado es el siguiente:

A) proporcionar un catéter con globo sin revestir;

y

B) proporcionar una solución de un agente activo y proporcionar una solución acuosa de goma laca;

10 y

C) el recubrimiento de la superficie del globo del globo del catéter con la solución acuosa de goma laca y el secado de la superficie del globo recubierto;

y

15 D) la aplicación de la solución del agente activo y el secado de la superficie del globo recubierto y posteriormente

E) secar el globo del catéter revestido.

**[0034]** De este modo, se prefiere que la solución de un agente activo sea también una solución acuosa. La aplicación de soluciones de goma laca acuosas de sales de goma laca solubles en agua, tales como Aqualacca® o Aquagold® no sólo evita problemas con los sistemas de disolventes orgánicos, pero también reprueba el rendimiento del revestimiento obtenido por disolución estable o respectivamente las características de liberación, especialmente después de tiempo de almacenamiento prolongado y dar lugar a propiedades mecánicas mejoradas comparadas con los recubrimientos que comprenden goma laca, pero no la sal básica de goma laca. Un catéter de globo recubierto con una sal de goma laca según la invención y especialmente una sal de amonio de goma laca tiene un recubrimiento que es menos frágil de modo que menos partículas del recubrimiento se desmoronan de distancia durante el despliegue. Un número menor de partículas liberadas durante la colocación del catéter de globo disminuyen claramente el riesgo de embolia micro. La tasa de solubilidad y la transferencia de la capa es aumento mediante el uso de una sal básica de goma laca en lugar de goma laca como tal. Parece ser que este aumento de la solubilidad es causada por la presencia de goma laca como sal básica no por el disolvente. Por lo tanto, también es posible utilizar una solución acuosa de una sal de amonio de sedimentar de goma laca, la sal y el agente activo y resolver el sedimento resultante en un disolvente orgánico con el fin de recubrir el globo del catéter. Este método es preferible si el agente activo utilizado no es soluble en una solución acuosa.

**[0035]** Un aspecto del método de acuerdo con la invención comprende que un globo de catéter y preferiblemente un globo de catéter no recubierto o un globo de catéter sin ningún agente activo liberable en su superficie. Que una solución de un agente activo y una solución de goma laca acuosa se prepara y se aplica secuencialmente usando métodos de revestimiento convencionales, tales como revestimiento por pulverización, revestimiento por inmersión, etc con el fin de obtener después de la etapa de secado de un revestimiento sólido en la superficie del globo del catéter.

**[0036]** Otro aspecto de método de la invención comprende que una solución acuosa que contiene un agente activo y se prepara la goma laca. Posteriormente, esta solución se aplica sobre la superficie de un globo del catéter y, preferiblemente, un globo del catéter no recubierto o un globo catéter sin ningún agente activo liberable en su superficie usando métodos de revestimiento convencionales como el mencionado anteriormente. La goma laca contiene grupos de carboxilo. No es soluble en agua, pero puede disolverse a pH más alto, por lo que es posible preparar soluciones acuosas de goma laca de sales alcalinas o sales de amonio. Por lo tanto el término "solución acuosa de goma laca" como se usa aquí, se refiere siempre a la goma laca disuelta en solución acuosa de álcalis inorgánico por lo que se origina una sal alcalina de goma laca. Por el secado físico de la solución acuosa de goma laca una lámina de las formas de sal de goma laca alcalina en la que al menos un agente activo se incorpora. El término "álcali inorgánico" se refiere a sustancias que son básicas en agua (pH > 7,0) y que contienen cationes que forman una sal soluble en agua con goma laca.

**[0037]** Las soluciones acuosas son fáciles de manejar y permitir la producción de láminas que carecen de la inestabilidad de envejecimiento de las láminas hechas con disolventes orgánicos. Por lo tanto el uso de soluciones de goma de laca acuosas el rendimiento de la lámina de polímero resultante se mejora por las características de disolución estable incluso después de un tiempo de almacenamiento prolongado.

**[0038]** Una sal álcali adecuada en lo que respecta a esta invención puede ser seleccionada del grupo que consiste de bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de calcio, bicarbonato de calcio y carbonato de calcio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, amoniaco, carbonato de amonio y bicarbonato de amonio. Preferiblemente, la sal es una solución de una sal alcalina es una solución de amoniaco, carbonato de amonio o bicarbonato de amonio. Las soluciones pueden prepararse por goma laca disuelta directamente en la solución de álcali. Por ejemplo goma laca se disuelve directamente en la solución de carbonato de amonio y el exceso de amoniaco se evapora en forma de NH<sub>3</sub>. Alternativamente, una solución lista para usar laca acuosa puede utilizarse como AQUALACCA 25® distribuido por Chemacon GmbH o SSB AQUAGOLD (sobre la base de la goma laca SSB 57 descerada goma laca de naranja) distribuida por Stroeever GmbH & Co. KG. Se prefiere que la solución acuosa de

sal alcalina de goma laca, sal de amonio, preferiblemente goma laca, contenga 10 - 30% de sólidos, más preferiblemente 20 - 25% de sólidos y tiene un pH de 7-7,5. La viscosidad de la solución de recubrimiento que contenga la sal alcalina de goma laca según DIN 4 mm copa es preferiblemente <25 seg.

5 **[0039]** En un método de recubrimiento de acuerdo con la presente invención la etapa D se lleva a cabo de una manera que la solución del agente activo penetre en la capa de sal alcalina de goma laca. De este modo se origina un gradiente de concentración. Preferentemente, la capa de sal alcalina de goma laca no debe absorber la solución del agente activo hasta que la superficie del globo del catéter. Esto significa directamente sobre la superficie del globo del catéter se mantiene una capa de base o una zona en la capa de sal alcalina de goma laca que esté libre del agente activo. Por lo tanto, preferiblemente, el globo de catéter tiene una capa base que consiste únicamente en sal alcalina de goma laca. La concentración del agente activo aumenta preferiblemente de cero, o casi cero, al máximo distancia mayor desde la superficie del globo. Dentro del revestimiento del globo del catéter no puede haber una zona o capa que consiste en un agente activo puro en la parte superior del recubrimiento.

15 **[0040]** La etapa de secado E) o IV) se puede realizar a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas de hasta 50°C y a presión atmosférica o bajo presión reducida para alto vacío. La etapa de secado también es posible después de que la superficie del globo del catéter se ha revestido en primer lugar con la solución acuosa de goma laca y después de que la capa de agente activo se ha aplicado. De esta manera las primeras etapas de secado se llevan a cabo preferiblemente a temperatura ambiente y presión atmosférica, mientras que preferiblemente después de la última etapa de revestimiento del método la etapa de secado es más intensa, es decir, más larga o con vacío o con temperatura elevada.

Un método preferido de la invención para la carga o revestimiento de balones de catéter dilatables comprende las siguientes etapas:

- 25 IA) proporcionar un catéter con globo sin revestimiento;
- y
- IIA) proporcionar una solución acuosa de un agente activo y goma laca;
- y
- 30 IIIA) recubrir la superficie del globo del catéter con la solución acuosa del agente activo y goma laca; y
- IV) secar el globo del catéter recubierto,

en el que la solución acuosa de goma laca se prepara usando una solución de una sal alcalina, más preferiblemente una sal de amonio.

35 **[0041]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para el recubrimiento de un catéter de globo según la reivindicación 1 que comprende los siguientes pasos:

- IA) proporcionar un catéter con globo sin revestir;
- y
- 40 IIA) proporcionar una solución acuosa de un agente activo y una sal de goma laca soluble en agua; o
- IIB) proporcionar una solución del agente activo y proporcionar una solución acuosa de una sal soluble en agua de goma laca;
- y
- 45 IIIA) recubrimiento de la superficie del globo del catéter de globo con la solución acuosa del agente activo y la sal de goma laca soluble en agua;
- o
- IIIB) recubrimiento de la superficie del globo del catéter de globo con la solución del agente activo y, posteriormente, con la solución acuosa de la sal de goma laca soluble en agua o el recubrimiento de la superficie del globo del catéter de globo con la solución acuosa del agua soluble sal goma laca y, posteriormente, con la solución de agente activo;
- 50 IV) secar el globo recubierto,

en el que la solución acuosa de la sal de goma laca soluble en agua o la solución acuosa del agente activo y la sal de goma laca soluble en agua se preparan usando una sal alcalina o una sal de amonio de goma laca.

55 **[0042]** La solución o solución acuosa de la sal de amonio de goma laca es preferiblemente una solución de amoniaco, carbonato de amonio, bicarbonato de amonio y goma laca.

60 **[0043]** La presente invención incluye además un método para la carga o el recubrimiento de balones de catéter dilatables que comprende las siguientes etapas:

- IA) proporcionar un catéter globo sin revestir; y
- IIB) proporcionar una solución de un agente activo y una solución acuosa de goma laca;
- y
- 65 IIIB) recubrir la superficie del globo del catéter con la solución del agente activo y, posteriormente, con la solución acuosa de goma laca o recubrimiento de la superficie del globo del catéter con la solución acuosa de goma laca

y, posteriormente, con la solución del agente activo;  
IV) secar el globo del catéter revestido.

en el que la solución acuosa del agente activo y la goma laca se prepara usando una solución de una sal alcalina, más preferiblemente una sal de amonio.

**[0044]** Un método de recubrimiento de la invención puede comprender opcionalmente además la etapa V):

V) La esterilización del agente activo y balones de catéter de sal alcalina de goma laca recubierta.

La esterilización se lleva a cabo más preferiblemente con óxido de etileno.

**[0045]** La invención se refiere además a un globo de catéter que comprende un recubrimiento con un agente activo y sal alcalina de goma laca y, opcionalmente, una capa de base, y/o una capa superior. El término "capa de base" tal como se utiliza aquí se refiere a una capa de recubrimiento de un globo de catéter que se encuentra inmediatamente en la superficie del globo del catéter. Esta capa es una primera capa que se superpone directamente al material del globo del catéter. El término "capa superior" o "capa de acabado" tal como se utiliza aquí se refiere a una capa de revestimiento libre de un agente activo que se superpone a la capa que contiene agente activo.

**[0046]** Otra realización de la presente invención se refiere a un globo de catéter que comprende un revestimiento "Shellaqua", en el que el recubrimiento comprende un gradiente de concentración del agente activo. De este modo el gradiente de concentración del agente activo está en la capa de sal alcalina de goma laca como una sustancia matriz. Este gradiente de concentración se hace referencia en este documento como radial o gradiente de concentración vertical, debido a que la concentración del agente activo aumenta desde la superficie del globo a la parte superior o la superficie del revestimiento o en otras palabras la concentración del agente activo disminuye desde la parte superior del revestimiento en la que la concentración está preferiblemente entre 90% en peso a 100% en peso a la superficie del globo del catéter en donde la concentración del agente activo está preferiblemente entre 0% en peso y 10% en peso.

**[0047]** Además de este gradiente de concentración vertical un gradiente de concentración longitudinal u horizontal puede estar presente para que la concentración del agente activo disminuya desde el centro del globo del catéter al extremo distal y el extremo proximal del globo del catéter. Así, el término "gradiente de concentración vertical" o "gradiente de concentración radial" tal como se utiliza aquí se refiere a una concentración decreciente de agente activo y especialmente de paclitaxel a partir de la parte superior del recubrimiento en dirección a la superficie del globo.

**[0048]** El término "gradiente" tal como se utiliza aquí se refiere a un gradiente de concentración. Esto significa que en el revestimiento "Shellaqua" del globo de catéter de acuerdo con la invención hay una diferencia gradual en la concentración del agente activo, preferiblemente de paclitaxel o sirolimus, en la matriz de sal alcalina de goma laca entre dos regiones. Se prefiere que estas regiones se encuentran radial o verticalmente al globo catéter que la concentración más baja del agente activo, como paclitaxel o sirolimus está directamente en la superficie del globo del catéter (en el material base del que el globo está hecho) y la mayor concentración es en la parte superior del revestimiento, lo que significa en el extremo que entra en contacto con el tejido. Las excepciones son las realizaciones que comprenden una capa superior de agente activo puro. No se prefiere que la concentración más alta sea en la parte superior de la capa de agente que contiene activo, lo que significa directamente debajo de la capa superior. Se prefiere adicionalmente que el globo del catéter de la invención tenga más de un gradiente, lo que significa que hay diferencias graduales en la concentración del agente activo, preferiblemente de paclitaxel, en goma laca entre cuatro regiones. De este modo la dirección de dicho gradientes deben diferir. Se prefiere especialmente que al lado del gradiente radial describe un gradiente longitudinal u horizontal está presente en el revestimiento del globo, lo que significa que el longitudinal u horizontal es un gradiente de concentración adicional para el gradiente radial. Aquí las regiones se encuentran longitudinal al globo del catéter, de modo que, por ejemplo, la concentración más baja del agente activo, como paclitaxel es directamente en uno o ambos extremos del globo del catéter (donde los extremos del globo y el catéter o la punta del catéter se inician) y la concentración más alta está en el medio del globo.

El término "gradiente longitudinal de concentración" o "gradiente de concentración horizontal" tal como se utiliza aquí se refiere a una concentración decreciente de agente activo y especialmente de paclitaxel a partir de la parte media o en medio de la superficie del globo hasta el extremo proximal, así como el extremo distal del globo del catéter.

**[0049]** Preferiblemente, el revestimiento del globo de catéter comprende además una capa de base de goma laca como una primera capa bajo la capa de agente activo. También se prefiere un globo del catéter, en el que el revestimiento comprende además una capa superior de goma laca o de un poliéter, especialmente de polietilenglicol (PEG). La capa superior de un poliéter es especialmente preferido si el agente activo en el recubrimiento globo es sirolimus.

**[0050]** Se prefiere un globo del catéter, en el que el agente activo es un agente antiproliferante, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorio y/o anti-trombótico que están en el presente documento simplemente llamado

agente antirestenótico. Se prefiere que el agente activo o el agente antirestenótico se selecciona del grupo que consiste en o que comprende:

5 abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarrubicina, ademetionina, adriamicina, escina, afromosona, acagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anaquinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos antitrombóticos, apocimarina, argatroban, aristolactam-AII, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, combrestatina, ácidos boswélicos y sus derivados, bruceanol A, B y C, briofilina A, busulfán, antitrombina, bivalirudina, cadherinas, camptotecina, capecitabina, ácido o-carbamoil-fenoxiacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidores CESTP, clorambucilo, fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, coumadin, péptido natriurético tipo C (CNP), cudraisoflavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dapsona, daunorubicina, diclofenaco, 1,11-dimetoxicantina-6-ona, docetaxel, doxorubicina, daunamicina, epirubicina, eritromicina, estramustina, etopósido, everolimus, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fludarabina fosfato-5'-dihidrógeno, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, galacinosida, gincgol, ácido de gincgo, glucósido 1 a, 4-hidroxióxido fosfamida, idarrubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazina, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatina, irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargasa, exemestano, letrozol, formestano, micofenolato mofetil,  $\beta$ -lapachona, podofilotoxina, hidrazida del ácido 2-etil-podofilico, molgramostim (rhuGM-CSF),  $\alpha$ -2b peginterferón, lenograstim (r-HuG-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citoquinas), inhibidores de citoquinina, inhibidor de COX-2, angiopeptina, la inhibición de anticuerpos monoclonales de proliferación de las células musculares, antagonistas bFGF, probucol, prostaglandinas, 1-hidroxi-11-metoxicantina-6-ona, escopoletina, donadores NO, tetranitrato de pentaeritritol y sydnoiminas, derivados de S-nitroso, tamoxifeno, estaurosporina,  $\beta$ -estradiol,  $\alpha$ -estradiol, estriol, estrona, etinil estradiol, medroxiprogesterona, cipionatos estradiolos, benzoatos de estradiol, tranilast, camebacaurina y otros terpenoides utilizados en la terapia del cáncer, verapamil, inhibidores de quinasa de tirosina (tirfostinas), paclitaxel y derivados de los mismos, 6- $\alpha$ -hidroxi-paclitaxel, taxoterres, paclitaxel unido a la albúmina, como nAP-paclitaxel, mofebutazona, lonazolaco, lidocaína, quetoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxiclороquina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol,  $\beta$ -sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemid, citocalasina AE, indanocina, nocodazol, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de ciclase de guanidil, tejido inhibidor de proteinasa-1 y -2 de metal, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores de virus, fragmentos de ADN y ARN, plasminógeno inhibidor 1, inhibidor del activador del plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, activador de IGF-1, agentes activos del grupo de los antibióticos, cefadroxil, cefazolina, cefaclor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina, penicilinas, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina, hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores, dipiramidol, trapidil, nitroprusidas, antagonistas de PDGF, triazolopirimidina, seramina, inhibidores de ECA, captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapirost, interferón  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol, natural y obtenido sintéticamente esteroideos tales como briofilina A, inotodiol, maquirosida A, galaquinosida, mansonina, streblosida, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas (AINES), fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, agentes antivirales, aciclovir, ganciclovir, zidovudina, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, quetoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoarios, cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales, hipocaesulina, barringtonol-C21-angelato, hidroagrostistaquina 14-de-, agrosquerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatodiolides, 4,7-ácido oxocicloaisomérico bacarinoideos B1, B2, B3 y B7, tubeimosida, bruceantinosida C, iadanziosides N y P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, BC y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, isoirdogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longicaurina B, sculponeatina C, camebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidrogenasa 6-alfasenecioiloxichaparina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina, hidroxianopterina, protoanemonina, cloruro de queliburina, sinococulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12- $\beta$ -hidroxipregnadieno-3,20-diona, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicidina A y B, lareatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, marchantina A, maitansina, licoricidina, margetina, pancratistatina, liriodenina, oxushinsunina, periplocosida A, deoxipsorospermina, psichorubina, ricina A, sanguinaria, ácido de trigo Manwu, metilsorbifolina, cromonas de spatelia, stizofilina, dihidrousambaraensina, hidroxiusambarina, stricnopentamina, stricnofilina, usambarina, usambarensina, liriodenina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, sirolimus (rapamicina), derivados de rapamicina, biolimus A9, pimecrolimus, everolimus, zotarolimus, tacrolimus, sirolimus unido a albúmina, como fasudilo nap-sirolimus, epotilonas, somatostatina, roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, tenipósido, vinorelbina, trofosfamida, treosulfan, temozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina.

**[0051]** Básicamente, cualquier agente activo así como la combinación de agentes activos se pueden utilizar, en el que, sin embargo, derivados de paclitaxel y paclitaxel, taxanos, docetaxel, paclitaxel unido a la albúmina, como nap-paclitaxel, así como sirolimus y derivados de rapamicina como, por ejemplo, biolimus A9, pimecrolimus, everolimus, zotarolimus, tacrolimus, sirolimus unido a la albúmina, como fasudilo y eptilonas nap-sirolimus son los preferidos y particularmente preferidos son paclitaxel y sirolimus. El uso de sirolimus se prefiere ya que en contraste con paclitaxel, sirolimus, un antibiótico macrólido hidrófilo, es altamente soluble en agua. Especialmente preferidos son paclitaxel y rapamicina (es decir, sirolimus). Por lo tanto todas las gamas y valores dados en el presente documento y todas las realizaciones descritas en este documento son sobre todo en lo que se refiere a paclitaxel o sirolimus y deben ser interpretados en primer lugar de esta manera.

**[0052]** Por lo tanto la presente invención se refiere a un catéter de globo que comprende un revestimiento "Shellaqua" con paclitaxel como agente activo. Otra realización de la presente invención se refiere a un catéter de globo que comprende un recubrimiento "Shellaqua" con sirolimus.

**[0053]** Sorprendentemente, se encontró que un revestimiento "Shellaqua", que comprende paclitaxel o sirolimus es terapéuticamente muy útil para mantener abiertos los vasos sanguíneos, en la reducción de la pérdida luminal tardía y en la reducción de la reestenosis. La lámina que resulta de la solución de goma laca acuosa después del secado es más elástica o menos friable en comparación con los recubrimientos obtenidos con las soluciones alcohólicas de manera que se obtiene una transferencia optimizada del agente activo al sitio de la lesión. Además esto hace que el riesgo de trombosis se reduce.

**[0054]** Un agente activo, especialmente sirolimus o paclitaxel, sí hay justificación para una profilaxis óptima de la reestenosis. El globo del catéter de elución de agente activo tiene que cumplir con los requisitos en su totalidad. Además de la determinación de la dosificación de la elución de agente activo tiene que ser eficaz durante el corto tiempo de la dilatación (alrededor de 30 seg.). La elución de agente activo no depende sólo de las propiedades físicas y químicas del agente activo, sino que depende también de las propiedades de la matriz utilizadas y las interacciones de la matriz y del agente activo.

**[0055]** El recubrimiento de globo de la invención asegura que al menos un agente antiproliferativo, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorio, y/o anti-trombótico, preferiblemente sirolimus o paclitaxel, se libera directamente y claramente a la pared del vaso durante inflación de globo porque el agente activo en el recubrimiento es aproximado a la superficie del recubrimiento. El agente activo es inmediato y claramente más puro y altamente concentrado cuando se pone en contacto a la pared del vaso.

**[0056]** El beneficio clínico es la administración de fármacos más pura, lo que lleva a una biodisponibilidad significativamente mayor en los tejidos arteriales que tienen efectos secundarios menos indeseables. El revestimiento de la invención se compara con el revestimiento fabricado a partir de soluciones alcohólicas menos pegajosas de modo que la transferencia a la pared del vaso es más uniforme, teniendo menos residuos en el globo después de la dilatación. El uso de una sal de goma laca soluble en agua tal como Aqualacca® o Aquagold® permite la fabricación de un revestimiento más homogéneo que causa una transferencia homogénea y una liberación homogénea del agente activo al área de la zona de la lesión. Esta mayor concentración de fármaco en el tejido de la pared del vaso proporciona una mayor eficacia contra la migración y proliferación de células musculares vasculares hacia el lumen de la arteria en el sitio de la estenosis tratada (sitio de la lesión). La hiperplasia neointimal se suprime más eficazmente.

**[0057]** Los materiales utilizados para el catéter de globo son todos los materiales comunes, en el que los polímeros siguientes son particularmente preferidos: poliamidas, copolímeros de bloques de poliamida, poliéter y poliéster, poliuretanos, poliésteres y poliolefinas.

**[0058]** El catéter globo del catéter de la invención puede ser dilatado o extensible y es más preferiblemente un globo catéter de angioplastia que podría ser utilizado sin stent rizado o con un stent rizado. Como stent, todo tipo de stents comunes, tales como stents autoexpansibles, endoprótesis no autoexpansibles, endoprótesis metálicas, stents de polímeros, stents biodegradables, stents de bifurcación, stents no revestidos (desnudos), stents recubiertos de polímero, stents de liberación de fármaco revestidos, stents con un revestimiento de agente activo puro etc. puede ser utilizado.

**[0059]** Además, el stent puede ser engarzado en el globo del catéter antes de que el procedimiento de revestimiento de la invención se lleve a cabo de modo que el globo del catéter y stent están recubiertos junto con un revestimiento "Shellaqua". Sin embargo, se prefiere utilizar el catéter de globo recubierto de la presente invención sin stent.

**[0060]** El catéter de globo proporcionado normalmente contiene un globo de catéter múltiple que también se recubre por debajo o dentro de los pliegues. Por otra parte es posible recubrir la capa de forma selectiva o llenar los pliegues. El revestimiento interior o bajo los pliegues tiene la ventaja de que durante la inserción del catéter de globo de recubrimiento y por lo tanto se evita que el agente activo se elimine debido a la corriente de la sangre.

**[0061]** Además, el globo del catéter del catéter de globo de la invención puede revestirse en su estado expandido

(inflado) o desinflado. Cualquier globo del catéter dilatado comercialmente disponible se puede usar como catéter globo. Preferiblemente se utilizan los llamados globos multifold, como se describe por ejemplo en la solicitud de patente internacional WO 94/23787 A1 por David H. Rammner, Labintelligence, EE.UU.; o la solicitud de patente internacional WO 03/059430 A1 por Scimed Life Sciences, Inc., EE.UU.; o la solicitud de patente internacional WO 2004/028582 A1 por el Prof. Dr. Ulrich Speck o la patente europea EP 0519063 B1 por Medtronic Inc., EE.UU.

**[0062]** Tales globos se proporcionan con pliegues o alas formando cavidades esencialmente cerradas cuando el globo esté en su estado comprimido, pero la flexión hacia el exterior durante la dilatación y siendo capaz de liberar las sustancias contenidas en los pliegues o respectivamente de presionar dichas sustancias contra la pared del vaso.

**[0063]** Tales globos son ventajosos ya que las sustancias encerradas en los pliegues o respectivamente agente activo encerrado en los pliegues está protegido frente a separación demasiado pronta durante la inserción del catéter.

**[0064]** Los balones de catéter de acuerdo con la invención se recubrieron con sales alcalinas de diferentes calidades comerciales de goma laca, así como con diferentes lotes, que diferían en los insectos Laca, y tipos de árboles huésped utilizados, así como en el momento de la cosecha. No hubo diferencias en la liberación de los agentes activos observables en varios globos de catéter recubierto.

**[0065]** Independientemente de la fuente de goma laca, revestimientos de "Shellaqua" de todas las clases de tipos de goma laca obtenidos a partir de varios lugares o de diferentes insectos fueron capaces de lograr los resultados de la invención de modo que cualquier tipo o clase de la goma laca se puede utilizar en la presente invención. Preferentemente se utiliza una sal alcalina de goma laca de naranja desparafinada. Se prefiere incluso más una sal de amonio de goma laca de naranja desparafinada está incluida en el revestimiento sobre el catéter de globo.

**[0066]** En general, una cantidad de 0,1  $\mu\text{g}$  a 30  $\mu\text{g}$  del agente activo utilizado por  $\text{mm}^2$  de la superficie del catéter de globo a recubrir se puede aplicar sobre la superficie del catéter de globo, mientras que una cantidad de 0,5  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  a 12  $\text{mg}/\text{mm}^2$  de paclitaxel y 1,0 a 15,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de sirolimus es suficiente para lograr el efecto deseado en la profilaxis de reestenosis. La carga de superficie del agente activo, y preferiblemente de paclitaxel o sirolimus, en el globo del catéter es de entre 0,1  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  y 30  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ . Preferiblemente, la cantidad de agente activo presente en la superficie del globo revestido es de entre 1  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  y 15  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de superficie del globo, más preferiblemente entre 2  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  y 10  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  y más preferiblemente entre 2,5  $\mu\text{g}$  y 5  $\mu\text{g}$  de agente activo por  $\text{mm}^2$  de superficie del globo ( $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ).

**[0067]** También se prefiere una cantidad total de 10 a 1000  $\mu\text{g}$  de un agente activo, preferiblemente paclitaxel o sirolimus, por globo del catéter y lo más preferiblemente 20 a 400  $\mu\text{g}$  por globo del catéter.

**[0068]** La carga de superficie de la sal alcalina de goma laca, goma laca preferiblemente de sal de amonio, en el globo del catéter es de entre 1  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  y 25  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ . Preferiblemente, la cantidad de sal alcalina de goma laca, preferiblemente de la sal de amonio de goma laca, presente en la superficie del globo revestido es entre 2,5  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  y 15  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de superficie de globo.

**[0069]** La superficie del globo del catéter puede ser texturada, lisa, áspera, dura, provista de cavidades o provista de canales abiertos hacia el exterior del globo. En el caso, se desea una superficie con textura de globo del catéter, la superficie del globo del catéter puede ser texturada mecánicamente, químicamente, de forma electrónica y/o por medio de radiación para permitir una adherencia mejorada del agente activo y para favorecer la precipitación o cristalización del agente activo.

**[0070]** El contenido de agente activo en el agente activo que contiene solución o en la solución de la solución acuosa del agente activo y goma laca es de entre 1  $\mu\text{g}$  a 1 mg del agente activo por ml de solución, preferiblemente entre 10  $\mu\text{g}$  a 500  $\mu\text{g}$  del agente activo por 1 ml de solución, más preferiblemente entre 30  $\mu\text{g}$  a 300  $\mu\text{g}$  del agente activo por 1 ml de solución, y más preferiblemente entre 50  $\mu\text{g}$  a 100  $\mu\text{g}$  del agente activo por 1 ml de solución. El contenido de la goma laca en la solución de goma laca acuosa de una sal alcalina es de entre 1  $\mu\text{g}$  a 10 mg de la solución, preferiblemente entre 10  $\mu\text{g}$  a 500  $\mu\text{g}$  de goma laca por 1 ml de solución.

**[0071]** En otra realización, el globo del catéter está recubierto de revestimiento "Shellaqua", en el que la relación en peso del agente activo para la goma laca sal alcalina es de 100:1 a 1:100, preferiblemente 95:1 a 1:95, más preferible 90:1 a 1:90, más preferiblemente 85:1 a 1:85, aún más preferible 80:1 a 1:80, más preferiblemente 75:1 a 1:75, más preferiblemente de 70:1 a 1:70, más preferible 65:1 a 1:65, más preferiblemente 60:1 a 1:60, más preferiblemente 55:1 a 1:55, más preferiblemente 50:1 a 1:50, más preferiblemente 45:1 a 1:45, más preferible 40:1 a 1:40, más preferiblemente 35:1 a 1:35, más preferiblemente 30:1 a 1:30, más preferiblemente 25:1 a 1:25, más preferiblemente 20:1 a 1:20, incluso más preferible 15:1 a 1:15, aún más preferible 10:1 a 1:10 y lo más preferible 5:1 a 1:5.

**[0072]** Según la invención, el catéter de globo no tiene que ser completamente recubierto. Recubrimiento parcial del

globo del catéter o de carga parcial de ciertos elementos de textura sobre la superficie del globo del catéter puede ser suficiente. Un globo de catéter especial incluyendo microagujas o micro-poros o micro-cámaras se da a conocer en la solicitud de patente internacional n° WO 02/043796 A2 expedida a Scimed Life Systems, Inc., EE.UU., en el que las zonas inflables y texturizadas están presentes en la superficie del globo. En dicha forma de realización, la carga o inflación de ciertas porciones de la superficie del globo sería suficiente para lograr el éxito terapéutico deseado, en el que también es posible, evidentemente, que toda la superficie esté recubierta.

**[0073]** Una realización especialmente preferida de la presente invención se refiere a un catéter de globo con el revestimiento "Shellaqua" en el que el recubrimiento comprende un gradiente de concentración del agente activo en dirección a la superficie del globo de forma que en la parte superior del revestimiento casi 100% en peso del agente activo está presente y directamente sobre la superficie del globo casi 100% en sal alcalina de peso de goma laca está presente mientras que la concentración del agente activo en la sal alcalina de goma laca disminuye de 100% en peso de la parte superior del revestimiento a 0% en peso directamente sobre la superficie del globo.

**[0074]** Además de este gradiente de concentración vertical que es perpendicular al eje longitudinal del globo del catéter, un gradiente de concentración horizontal podría estar presente en una forma de realización preferida adicional. Tal gradiente de concentración horizontal significa que en el medio del catéter de globo de la concentración más alta del agente activo está presente y esta concentración del agente activo se reducirá en proximal y también en la dirección distal de modo que la concentración más baja de agente activo está presente en el proximal y distal del globo del catéter.

**[0075]** Dado que el revestimiento "Shellaqua" es difícil de caracterizar, la presente invención también se refiere a catéteres de globo recubiertos obtenidos de acuerdo con los métodos de revestimiento de la invención descritos en este documento, así como a globo que comprende catéter y catéter de dilatación de un tal globo de catéter. En comparación con los revestimientos preparados usando soluciones alcohólicas de goma laca la estabilidad de la cinética de liberación de este recubrimiento se incrementa y la lámina polimérica en el catéter de globo tiene mejores propiedades mecánicas. Por ejemplo, es menos pegajoso.

**[0076]** Tales catéteres de globo o globos de catéter que están revestidos según la invención se usan preferiblemente para el tratamiento de segmentos de vasos constreñidos, en particular de los vasos sanguíneos y para el tratamiento y la profilaxis de la estenosis, restenosis, arteriosclerosis y constricción de los vasos fibróticos. Además, los catéteres de globo recubiertos de la presente invención son adecuados para la dilatación en los pacientes (por ejemplo pacientes en hemodiálisis) con fístulas arteriovenosas deterioradas (AV-shunts).

**[0077]** El catéter de globo o globos de catéter que están revestidos según la invención son preferiblemente adecuados para el tratamiento y la profilaxis de la restenosis en el stent, es decir, una constricción de los vasos que ocurre de nuevo dentro de un stent ya implantado. Por otra parte, los balones de catéter recubiertos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de los vasos pequeños, como las arterias coronarias, preferiblemente dichos vasos que tienen un diámetro de los vasos de menos de 2,5 mm. Pero el tratamiento de vasos más grandes con un diámetro del vaso de hasta 8 mm, como el tratamiento de femoro o lesiones de la arteria poplítea, también es posible.

**[0078]** Los catéteres de globo recubiertos de acuerdo con la invención se usan preferiblemente en la zona cardiovascular, pero los balones de catéter recubiertos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento de los vasos sanguíneos periféricos, las constricciones de los vasos de vías biliares, esófago, tracto urinario, páncreas, tracto renal, zonas pulmonares, tráquea, intestino delgado e intestino grueso.

**[0079]** Por otra parte, un segundo agente activo se puede añadir a la solución que contenga agente activo. Dicho agente activo adicional se puede seleccionar de entre el grupo siguiente que comprende o que consiste en:

abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarrubicina, ademetionina, adriamicina, escina, afromosona, acagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anaquinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos antitrombóticos, apocimarina, argatroban, aristolactam-AII, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, combrestatina, ácidos boswélicos y sus derivados, bruceanol A, B y C, briofilina A, busulfán, antitrombina, bivalirudina, cadherinas, camptotecina, capecitabina, ácido o-carbamoil-fenoxiacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidores de la CETP, clorambucilo, fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, coumadina, péptido natriurético de tipo C (CNP), cudraisoflavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dapsona, daunorubicina, diclofenaco, 1,11-dimetilo oxicantina-6-ona, docetaxel, doxorubicina, daunamicina, epirubicina, eritromicina, estramustina, etopósido, everolimus, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fludarabina fosfato-5'-dihidrógeno, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, galaquinosida, gincgol, ácido de gincgo, glucósido 1a, 4-hidroxiocyclo fosfamida, idarrubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatina, irinotecan, topotecan,

hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargasa, exemestano, letrozol, formestano, micofenolato mofetil,  $\beta$ -lapachona, podofilotoxina, ácido 2-etil-hidrazida podofílico, molgramostim (rhuGM-CSF),  $\alpha$ -2b peginterferón, lenograstim (r-abrazo-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citoquinas), inhibidores de citoquinina, inhibidor COX-2, angioproteína, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas bFGF, probucol, prostaglandinas, 1 hidroxil-11-metoxicantina-6-ona, escopoletina, donantes NO, tetranitrato de pentaeritritol y sydnoimines, derivados de S-nitroso, tamoxifeno, estaurosporina,  $\beta$ -estradiol,  $\alpha$ -estradiol, estriol, estrona, estradiol de etinil, medroxiprogesterona, estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, camebacaurina y otros terpenoides utilizados en la terapia del cáncer, verapamil, inhibidores de tirosina quinasa (tirfostinas), paclitaxel y sus derivados, hidroxycloquinina 6- $\alpha$ -hidroxipaclitaxel, taxoteres, mofebutazona, lonazolaco, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol,  $\beta$ -sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina AE, indanocina, nocodazol, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de ciclasa guanidil, tejido inhibidor de metal proteinasa-1 y -2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores de virus, fragmentos de ADN y de ARN, inhibidor del activador del plasminógeno 1, inhibidor del activador del plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de los antibióticos, cefadroxil, cefazolina, cefaclor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina, penicilinas, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina, hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores, dipiramidol, trapidil, nitroprusidas, antagonistas de PDGF, triazolopirimidina, seramina, inhibidores de ECA, captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapirost, el interferón  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , antagonistas de la histamina, bloqueadores de la serotonina, inhibidores de apoptosis, reguladores de apoptosis, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotalol, esteroides obtenidos natural y sintéticamente tales como briofilina A, inotodiol, maquirosida A, galaquinosida, mansonina, streblosida, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas (NSAIDS), fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, agentes antivirales, aciclovir, zidovudina de ganciclovir, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotzoarios, cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales, hipocoesulina, barringtonol-C21-angelato, 14-dehidroagrostistaquina, agrosquerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatiolides, 4,7-oxicicloanisomérico ácido bacarinoide B1, B2, B3 y B7, tubeimosida, bruceantinosida C, N y P iadanziosides, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, BC y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, isoiridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longicaurina B, C sculponeatina, camebaunina, leucamenina A y B, 13,18-dehidro-6-alfa-senecioloixichaparina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina, hidroxianopterina, protoanemonina, cheliburina cloruro, sinococulina A y B, dronitidina dihidroxivitamina, cloruro de nitidina, 12- $\beta$ -hidroxipregnadieno-3,20-diona, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicidina A y B, lareatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, marchantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancratistatina, liriordenina, oxoushinsunina, periplocosida A, deoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo Manwu, metilsorbifolina, cromonas de Spathelia, stizofilina, dihidrousambaraensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, liriordenina, dafnoretina, laricresinol, metoxilaricresinol, siringaresinol, sirolimus (rapamicina), derivados de rapamicina, biolimus A9, pimecrolimus, everolimus, zotarolimus, tacrolimus, Fasudil, epotilonas, somatostatina, roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, tenipósido, vinorelbina, trofosfamida, treosulfan, temozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina.

**[0080]** Debido al método de revestimiento de la invención, el agente activo de compuesto de sal alcalina de goma laca se seca a la superficie del globo del catéter tiene una consistencia especial, que es difícil de caracterizar, pero parece ser esencial para la liberación del fármaco optimizado y el desplazamiento local en la pared celular del segmento de la lesión y la incorporación, sobre todo en las células musculares lisas. Así, la estructura mejorada del revestimiento "Shellaqua" tiene impacto directo del efecto antiproliferativo del catéter de globo recubierto de acuerdo con la solución.

**[0081]** Otro aspecto de la presente invención son catéter de globo que comprende un revestimiento "Shellaqua" en el que el revestimiento comprende además un polímero soluble en agua y/o un plastificante.

**[0082]** Básicamente polímeros solubles en agua son altamente hidrófila como resultado de la presencia de átomos de oxígeno y nitrógeno: hidroxilo, ácido carboxílico, sulfonato, fosfato, amino, grupos de imino, etc... polímeros solubles en agua como en la presente invención son preferiblemente macromoléculas tales como de origen natural biopolímeros tales como polisacáridos y polipéptidos, así como derivados semisintéticos de los mismos, sino también compuestos completamente preparados sintéticamente.

**[0083]** De este modo, se prefiere que el polímero soluble en agua se selecciona del grupo que comprende celulosa, metilcelulosa de hidroxipropilo (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), celulosa de carboximetil (CMC), polivinilpirolidona (PVP), almidón, almidón de acetato de hidroxilo, ácido poliacrílico, polietilenimina, dextrano, agar, carragenina, alginato, copolímeros y/o mezclas de estas sustancias. La adición de alginato de sodio, metilcelulosa

de hidroxipropil y polivinilpirrolidona resulta en el aumento de la solubilidad de los recubrimientos obtenidos.

**[0084]** El término "plastificantes" como se utiliza aquí se refiere a sustancias añadidas a una solución de revestimiento o recubrimiento con el fin de modificar sus propiedades físicas, como impartir la viscosidad, la flexibilidad o suavidad. Sus usos incluyen también prevenir que los recubrimientos secos lleguen a ser demasiado frágiles.

**[0085]** De este modo, se prefiere que los plastificantes se elijan del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, aceite mineral, triacetina, polietilenglicol, monoestearato de glicerilo, monoglicérido acetilado, polisorbato, ácido oleico, butiril-trihexilcitrato (BTHC), y de glicerilo tricaprilato/caprato.

**[0086]** Otro aspecto de la presente invención es un catéter de globo que comprende un revestimiento "Shellaqua" en el que el revestimiento comprende además un ácido graso y preferiblemente un ácido graso insaturado.

**[0087]** Los ácidos grasos preferidos se seleccionan del siguiente grupo: ácido octanoico (ácido caprílico), ácido decanoico (ácido cáprico), ácido dodecanoico (ácido láurico), ácido tetradecanoico (ácido mirístico), ácido hexadecanoico (ácido palmítico), ácido heptadecanoico (ácido margárico), ácido octadecanoico (ácido esteárico), ácido eicosanoico (ácido araquídico), ácido docosanoico (ácido behénico), ácido tetracosanoico (ácido lignocérico), ácido cis-9-tetradecenoico (ácido miristoleico), ácido cis-9-hexadecenoico (ácido palmitoleico), ácido cis-6-octadecenoico (ácido petroselínico), ácido cis-9-octadecenoico (ácido oleico), ácido cis-11-octadecenoico (ácido vaccénico), ácido cis-9-eicosenoico (ácido gadoleico), ácido cis-11-eicosenoico (ácido gondoico), ácido cis-13-docosenoico (ácido erúcico), ácido cis-15-tetracosenoico (ácido nervónico), ácido t9-octadecenoico (ácido elaidico), ácido t11-octadecenoico (ácido t-vaccenico), ácido t3-hexadecenoico, ácido 9,12-octadecadienoico (ácido linoleico), ácido 6,9,12-octadecatrienoico (ácido  $\gamma$ -linolénico), ácido 8,11,14-eicosatrienoico (dihomo- $\gamma$ -linolénico), ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (ácido araquidónico), ácido 7,10,13,16-docosatetraenoico, ácido 4,7,10,13,16-docosapentaenoico, ácido 9,12,15-octadecatrienoico ( $\alpha$ -ácido linoleico), ácido 6,9,12,15-octadecatetraenoico (ácido estearidónico), ácido 8,11,14,17-eicosatetraenoico, ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA), ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenoico (DPA), ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA), ácido 5,8,11-eicosatrienoico (ácido de Mead), 9c 11T 13T ácido eleosteárico, ácido caléndico 8t 10t 12c, ácido catálpico 13c 11t 9c, 4, 7, 9, 11, 13, 16, 19 ácido docosaheptadecanoico (ácido stelaheptaenoico), ácido taxoleico, ácido pinolénico, ácido esciadónico, ácido 6-octadecenoico (ácido tarírico), ácido t11-octadecen-9-inoico (ácido santálbico o ximenínico), ácido 9-octadecenoico (ácido estearólico), ácido 6-octadecen-9-inoico (ácido 6,9-octadecenynoico), ácido t10-heptadecen-8-inoico (ácido pirúlico), ácido 9-octadecen-12-inoico (ácido crepenínico), ácido t7,t11-octadecadieno-9-inoico (ácido heistérico), ácido t8,t10-octadecadieno-12-inoico, ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (ETYA), ácido eleosteárico, ácido caléndico, ácido catálpico, ácido stelaheptaenoico, ácido taxoleico, ácido retinoico, ácido isopalmítico, ácido pristánico, ácido fitánico, ácido 11,12-metileneoctadecanoico, ácido 9,10-metilenhexadecanoico, ácido coronárico, (R, S) ácido lipoico, ácido (S)-lipoico, ácido (R)-lipoico, ácido 6,8-bis(metilsulfanilo)-octanoico, ácido 4,6-bis(metilsulfanilo)-hexanoico, ácido 2,4-bis(metilsulfanil)-butanoico, ácido carboxílico 1,2-ditolano, ácido octanoico (R,S)-6,8-ditiano, ácido octanoico (R)-6,8-ditiano, ácido octanoico (S)-6,8-ditiano, ácido cerebrónico, ácido hidroxinervónico, ácido ricinoleico, ácido lesquerólico, ácido brasílico y ácido tápsico y mezclas de los mismos.

**[0088]** Preferiblemente, los ácidos grasos insaturados se eligen entre el grupo siguiente: ácido cis-9-tetradecenoico (ácido miristoleico), ácido cis-9-hexadecenoico (ácido palmitoleico), ácido cis-6-octadecenoico (ácido petroselínico), ácido cis-9-octadecenoico (ácido oleico), ácido cis-11-octadecenoico (ácido vaccénico), ácido cis-9-eicosenoico (ácido gadoleico), ácido cis-11-eicosenoico (ácido gondoico), ácido cis-13-docosenoico (ácido erúcico), ácido cis-15-tetracosenoico (ácido nervónico), ácido t9-octadecenoico (ácido elaidico), ácido t11-octadecenoico (ácido t-vaccenico), ácido t3-hexadecenoico, ácido 9,12-octadecadienoico (ácido linoleico), ácido 6,9,12-octadecatrienoico (ácido  $\gamma$ -linoleico), ácido 8,11,14-eicosatrienoico (ácido dihomogamma-linolénico), ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (ácido araquidónico), ácido 7,10,13,16-docosatetraenoico, ácido 4,7,10,13,16-docosapentaenoico, ácido 9,12,15-octadecatrienoico (ácido  $\alpha$ -linoleico), ácido 6,9,12,15-octadecatetraenoico (ácido estearidónico), ácido 8,11,14,17-eicosatetraenoico, ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA), ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenoico (DPA), ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico (DHA), ácido 5,8,11-eicosatrienoico (ácido de Mead), ácido eleosteárico 9c 11t 13t, ácido caléndico 8t 10t 12c, ácido catálpico 9c 11t 13c, ácido docosaheptadecanoico 4, 7, 9, 11, 13, 16, 19 (ácido stelaheptaenoico), ácido taxoleico, ácido pinolénico, ácido sciadónico, ácido 6-octadecenoico (ácido tarírico), ácido t11-octadecen-9-inoico (ácido santálbico o ximenínico), ácido 9-octadecenoico (ácido estearólico), ácido 6-octadecen-9-inoico (ácido 6,9-octadecenynoico), ácido t10-heptadecen-8-inoico (ácido pirúlico), ácido 9-octadecen-12-inoico (ácido crepenínico), ácido t7,t11-octadecadieno-9-inoico (ácido heistérico), ácido t8,t10-octadecadieno-12-inoico, y ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (ETYA) y mezclas de los mismos.

**[0089]** Las mezclas comprenden especialmente mezclas de los compuestos insaturados puros. Se prefieren especialmente los ácidos grasos omega-3, así como ácidos grasos omega-6.

**[0090]** Los siguientes ejemplos ilustran formas de realización posibles de la invención sin limitar el alcance de la invención a dichos ejemplos precisos.

#### Descripción de la figura

**[0091]** Figura 1: muestra la concentración de paclitaxel intramural en [ $\mu\text{g/g}$ ] obtenido después de la dilatación de los balones de catéter con un revestimiento "Shellaqua" de acuerdo con la invención (véase el Ejemplo 9)

## 5 Ejemplos

Ejemplo 1 Recubrimiento de un globo de catéter con paclitaxel y AQUALACCA 25

**[0092]** En primer lugar, 120 mg de paclitaxel se resuelven en 800 ml de etanol y se mezcla con 800 ml de AQUALACCA 25 de agitación durante 24 h a temperatura ambiente.

**[0093]** La solución AQUALACCA 25 (que es una sal de amonio soluble en agua de goma laca) se aplica a la superficie de un globo plegado que está montado de forma giratoria por un dispositivo de pipeteo. A continuación, el globo plegado se seca bajo rotación lenta en temperatura ambiente. La solución de paclitaxel se pulveriza entonces en el catéter de globo de una manera que se aplican  $3,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  paclitaxel. A continuación, el globo se seca sin rotación a temperatura ambiente. Por último, AQUALACCA 25 se aplica como una capa de acabado separado por un dispositivo de pipeta sobre la capa de agente activo. Se aplicó capa superior  $1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ . Posteriormente, el globo del catéter se seca a fondo durante 30 minutos a  $50^\circ\text{C}$ . La presencia de un stent o stent recubierto de fármaco engarzado en el globo no interfiere con el proceso de recubrimiento.

Ejemplo 2 Recubrimiento de un globo de catéter con un revestimiento "Shellaqua" que contiene sirolimus

**[0094]** Se proporciona un catéter de dilatación disponible en el mercado con globo expandible hecho de una poliamida. La superficie del globo es de textura pero sin canales o cavidades.

**[0095]** Goma laca de suelo se disolvió en solución de bicarbonato de  $2,5\%$  (en peso) de amonio a  $40^\circ\text{C}$  con agitación mecánica continua para producir una concentración final de  $20\%$  (en peso). La solución se calentó hasta  $70^\circ\text{C}$  durante 30 minutos con agitación continua, para evaporar amonio excesivo con el fin de alcanzar el pH óptimo  $7,3$ . Después se añadió agua para alcanzar la concentración de  $20\%$  (en peso).

**[0096]** Posteriormente esta solución se aplicó sobre la zona horizontal de la superficie del globo del catéter mediante cepillado. Una solución de 140 mg de rapamicina en 2,0 ml de agua se prepara y el globo del catéter se sumerge en dicha solución. Posteriormente, el globo del catéter se seca a fondo y se esteriliza con óxido de etileno.

Ejemplo 3 Recubrimiento de un globo de catéter con un revestimiento "Shellaqua" que contiene sirolimus y goma árabe

**[0097]** Un globo de un catéter de globo adecuado para la dilatación de vaso de expansión se desengrasa con acetona y etanol en un baño ultrasónico durante 10 minutos y el catéter de globo se seca a  $100^\circ\text{C}$ . Solución de goma árabe se preparó añadiendo el polvo secado por pulverización a  $1\%$  (en peso) de solución de bicarbonato de amonio en agua desmineralizada a  $50^\circ\text{C}$  y se agita mecánicamente hasta que la goma se disolvió completamente. Se añadió bicarbonato de amonio hasta el aumento del pH de la solución de goma por encima de 7. Posteriormente esta solución se mezcló con goma laca para que soluciones de  $18\%$  en peso se prepararon. 120 mg sirolimus se resuelven en una solución de goma laca acuosa de 1 ml y se aplica al globo catéter por pulverización. El globo del catéter revestido se seca a 13 horas a  $70^\circ\text{C}$ .

Ejemplo 4 Recubrimiento de un globo de catéter con un revestimiento que contiene paclitaxel "Shellaqua" y un plastificante

**[0098]** En primer lugar, 120 mg de paclitaxel se disuelven en 800  $\mu\text{l}$  de etanol y 190 g de goma laca y 9 g de glicerol se disuelven en solución de bicarbonato de amonio de 1,000 ml  $2,5\%$  de (en peso) agitado durante 24 horas a  $40^\circ\text{C}$ . Después de esto 100  $\mu\text{l}$  de la solución de paclitaxel se mezcla con 900  $\mu\text{l}$  de la solución de sal de amonio de goma laca y se pipeteó en un globo catéter. El globo del catéter revestido se secó durante la noche a  $70^\circ\text{C}$ .

Ejemplo 5 Recubrimiento de un globo de catéter con un revestimiento "Shellaqua" que contiene sirolimus usando un mezclador de gradiente

**[0099]** Una solución de rapamicina y una solución de sal de goma laca se prepararon como se describe en el Ejemplo 2. Después de esto 100  $\mu\text{l}$  de solución de sirolimus se mezcla con 900 ml de la solución de sal de goma laca.

**[0100]** La solución de sal de goma laca pura se aplica a la superficie de un globo parcialmente desplegado, el cual está montado de forma giratoria por un dispositivo de pulverización. A continuación, el globo se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. La capa de base contenía sal de goma laca de  $1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  en la superficie del globo.

**[0101]** La solución que contiene sirolimus y goma laca se vierte en la primera cámara de un mezclador de gradiente

y la solución de sirolimus pura se vierte en la segunda cámara, posterior. La salida del mezclador de gradiente está conectada a una pistola de pulverización. La solución de la mezcladora de gradiente se pulveriza entonces en el catéter de globo con la capa de base de una manera que se aplica el aumento de la concentración de sirolimus. Se aplica un total de 3,0 µg/mm<sup>2</sup> sirolimus. A continuación, el globo se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente.

**Ejemplo 6** Recubrimiento de un globo de catéter con un revestimiento "Shellaqua" que contiene sirolimus

**[0102]** Se proporciona un catéter de dilatación disponible en el mercado con globo expandible hecho de una poliamida. La superficie del globo es de textura pero sin canales o cavidades.

**[0103]** Goma laca de suelo se disolvió en solución de bicarbonato sódico de 2,5% (en peso) a 40°C bajo agua de agitación mecánica continua se añadió para alcanzar la concentración de 20% (en peso). Posteriormente esta solución se aplicó sobre la zona horizontal de la superficie del globo del catéter mediante cepillado. Una solución de 140 µg de rapamicina en 2,0 ml de agua se prepara y el globo del catéter se sumerge en dicha solución. Posteriormente, el globo del catéter se seca a fondo y se esteriliza con óxido de etileno.

**Ejemplo 7** Recubrimiento de un globo de catéter con un revestimiento "Shellaqua" que contiene sirolimus

**[0104]** En primer lugar, 100 mg de sirolimus se disuelven en 1 ml de AQUALACCA 25.

**[0105]** La solución de AQUALACCA 25 que contiene sirolimus se aplica a la superficie de un globo de desplegado que se monta de forma giratoria por pulverización. A continuación, el globo se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. A partir de entonces una segunda capa de la misma solución de revestimiento se pulveriza como se ha descrito antes. Posteriormente, el globo del catéter se seca a fondo durante 2 horas a 50°C. Finalmente, se aplicaron 5,0 µg/mm<sup>2</sup> sirolimus de superficie del globo.

**Ejemplo 8** Recubrimiento de un globo de catéter con un revestimiento "Shellaqua" que contiene paclitaxel

**[0106]** En primer lugar, 120 mg paclitaxel se disuelven en 1 ml de AQUAGOLD. El agua de esta solución se evapora bajo vacío y el sedimento se disuelve en 1 ml de etanol.

**[0107]** La solución resultante que contiene paclitaxel se aplica a la superficie de un globo de varios pliegues que está montado de forma giratoria por pulverización. A continuación, el globo se seca bajo rotación lenta a temperatura ambiente. A partir de entonces una segunda y una tercera capa de la misma solución de revestimiento se pulveriza como se ha descrito antes. Posteriormente, el globo del catéter se seca a fondo durante 2 horas a 50°C. Finalmente, se aplicaron 4,0 µg/mm<sup>2</sup> paclitaxel de superficie de globo.

**Ejemplo 9: evaluación farmacocinética de globos recubiertos de acuerdo con la invención**

**[0108]** Este estudio procuró evaluar a corto plazo (1 hora - 5 días) la captación tisular paclitaxel y retención emitida a través de los globos de catéter de la invención.

**[0109]** Ocho cerdos domésticos polacos de 34-43 kg de peso corporal fueron incluidos en el estudio en el que se desplegaron 24 globos liberadores de paclitaxel. Los procedimientos se llevaron a cabo por el Center for Cardiovascular Research and Development, American Heart of Poland Inc, entre julio y agosto de 2013. Se obtuvo la aprobación apropiada del Comité de Bioética regional. Las tres arterias coronarias (LAD, LCX, RCA) de cada animal fueron asignadas al azar en proporción de 5:1 a grupos de estudio.

**[0110]** Se evaluaron los catéteres estudiados con los siguientes revestimientos:

- Grupo 1. 3,0 µg/mm<sup>2</sup> Paclitaxel + 3,0 µg/mm<sup>2</sup> sal de laca (AQUALACCA 25)
- Grupo 2. 3,0 µg/mm<sup>2</sup> Paclitaxel + 2,0 µg/mm<sup>2</sup> sal de laca (AQUALACCA 25)

**[0111]** Todos los globos estudiadas fueron de 3,0 mm de diámetro y 15 mm de longitud.

**Métodos**

**[0112]** Todos los animales recibieron terapia antiplaquetaria dual que consiste en ácido acetilsalicílico oral (dosis inicial de 325 mg y 75 mg en los próximos días) y clopidogrel (dosis inicial de 300 mg y 75 mg posteriormente) comenzando tres días antes de la intervención y continuando hasta el sacrificio. Después de la inducción de anestesia con propofol, los animales fueron intubados y con apoyo de ventilación mecánica. Una infusión continua de propofol se inició para mantener un plano quirúrgico de anestesia. Posteriormente, un catéter arterial se introdujo en la arteria femoral izquierda o hacia la derecha utilizando la técnica de Seldinger percutánea. Un bolo inicial de heparina (~ 400 U/kg) se administró y ACT se midió cada 30 minutos para mantener el tiempo ACT de al menos 300 segundos. Coronariografías se realizaron después de la administración de nitroglicerina intracoronaria (200 µg). La selección del sitio de destino se realiza con base en la evaluación visual de la anatomía y el análisis de la angiografía coronaria cuantitativa (QCA). Estos sitios se eligieron para evitar las ramas laterales y segmentos con la

reducción gradual mayor que 10% para asegurar la interacción uniforme del recubrimiento del stent con la pared arterial. A continuación, el globo de lesión se infló a un ritmo constante a una presión suficiente para conseguir un globo a la proporción de la arteria de 1,2-1,3:1,0. Siguiendo el procedimiento de lesión, el globo de tratamiento se avanzó en el mismo lugar y se infla en globo similar a la relación de la arteria durante 60 segundos. En los puntos de tiempo predeterminados se sacrificaron los animales utilizando soluciones de eutanasia aprobadas. Los corazones fueron cosechados lo más rápidamente posible después de la eutanasia, usando precauciones para evitar daño a los vasos de estudio. Los corazones fueron examinados por hallazgos anormales y se marcaron con el número de identificación del animal, número de protocolo y la fecha de recogida. Los corazones se lavaron con solución salina heparanizada hasta la eliminación de la sangre. Los segmentos estudiados fueron disecados bajo la guía de microscopía estereoscópica, utilizando de la angiografía coronaria y ramas laterales como puntos de referencia. Todos los segmentos de vaso de estudio fueron etiquetados con el número de identificación del animal, número de protocolo y la fecha de recogida. Todos los tejidos se colocaron en recipientes, congelados en hielo seco en -68 C y enviados al sitio de prueba HPLC.

15 **Angiografía coronaria cualitativa**

[0113] Angiografías de arterias coronarias se obtuvieron utilizando unidad angiográfica Siemens Coroskop Millenium Edition. Judkins Right, 6 catéter guía francés se utilizó para obtener la angiografía coronaria. El análisis QCA se llevó a cabo de una manera ciega utilizando QAngio XA Software versión 7.1.14.0 (Medis Medical Imaging Systems) a partir de dos proyecciones contralaterales. La línea de base y diámetros de los vasos de referencia de seguimiento de 28 días (RVD) se tomaron de los extremos proximales y la parte distal de los segmentos tratados utilizando el catéter guía como un estándar para la medición. La relación de globo a arteria se calculó. Porcentaje de estenosis diámetro (%DS) en el seguimiento se calculó como:  $[1 - (MLD/RVD)] \times 100\%$ .

25 **Análisis HPLC**

[0114] La concentración de paclitaxel de plasma, LAD, LCx y RCA se midieron por el alto rendimiento de cromatografía líquida (AnaKat Institut für Biotechnologie GmbH, Berlín, Alemania, el análisis cegado para probar el origen). En pocas palabras, después de la descongelación, los tejidos se pesaron a temperatura ambiente y, en función de los pesos, se añadieron diferentes volúmenes de etanol a las muestras (suficiente etanol para cubrir el tejido completamente). A continuación, las muestras se trataron con ultrasonido durante 40 min y se centrifugaron aproximadamente 200 ml muestras. Una línea de calibración se produjo en el rango entre 50 y 5.000 ng/ml. Las muestras para la línea de calibración se prepararon por dilución de una solución madre con una concentración de 1,000 mg/ml. Las alícuotas de todas las muestras (muestras de tejido y la línea de calibración) se transfirieron a viales de muestreador automático y se añadió el mismo volumen de ácido fórmico al 0,1%. La velocidad de flujo del sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento era de 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 consistía en 70% metanol que contiene ácido fórmico (0,1%). El paclitaxel fue detectado por espectrometría de masas en el modo de monitorización de reacción múltiple con una transición de paclitaxel de 854 a 105AMU. La concentración de tejido paclitaxel se expresó en mg/g.

Seguimiento

[0115] Los animales fueron programados para 1, 24, 48 horas, 5 días (2 cerdos por cada periodo de tiempo) según el esquema de estudio que se presenta en la tabla 1

Tabla 1 esquema de estudio que muestra la distribución de los balones de catéter a los vasos y animales

Seguimiento	Número de animales	Balones evaluados		
		RCA	LAD	LCX
1 hora	1	Grupo 1	Grupo 1	Grupo 1
1 hora	2	Grupo 1	Grupo 1	Grupo 2
24 horas	3	Grupo 1	Grupo 1	Grupo 1
24 horas	4	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1
48 horas	5	Grupo 1	Grupo 1	Grupo 1
48 horas	6	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 1
5 días	7	Grupo 1	Grupo 1	Grupo 1
5 días	8	Grupo 1	Grupo 1	Grupo 2

El análisis estadístico

[0116] Los resultados se expresan como rangos medianos y intercuartílicos. Debido a un número limitado de muestras en el grupo 2 (sólo uno por cada punto de tiempo) ninguna prueba estadística se aplicó.

## RESULTADOS

## Procedimientos pre-operatorio

5  
 [0117] Después de una noche de ayuno, los animales fueron pre anestesiados con una mezcla basada en el peso corporal. Estos fármacos incluyen: atropina (1 mg/20 kg sc.), Ketamina (1 ml/10 kg im.) y xilazina (1 ml/10 kg im). La inyección se administra por vía intramuscular en el cuello o en el cuadrante muscular posterior por un técnico cualificado de animales. El animal fue trasladado a la sala de preparación, donde una línea intravenosa fue colocada en la vena marginal auricular, y líquidos por vía intravenosa (Ringer lactato o solución salina al 0,9%) fueron administrados durante todo el procedimiento. Antiarrítmicos se añadieron a estos líquidos por vía intravenosa (Lidocaína 200 mg/litro, metoprolol 5 mg/litro) si es necesario. Cuando el animal llega a un estado adecuado de anestesia (con un bolo de propofol), que fue intubado con un tubo endotraqueal de tamaño apropiado, que fue ligado en su lugar y el manguito inflado para evitar fugas. El animal se transfiere al laboratorio de cateterismo, colocado sobre la mesa y fijado a la unidad de la anestesia y ventilador.

## Procedimientos

20 [0118] La lesión del vaso implicó la inflación del globo de angioplastia regular en 1,2-1,3:1,0 relación globo a arteria (análisis QCA en vivo) en el segmento arterial previamente seleccionado con el fin de lograr una sobrecarga y lesiones apropiadas. Para predilatación, todos los globos fueron inflados durante 30 s.

25 A continuación, se infla un total de 24 globos probados: veinte balones de catéter del grupo 1 y cuatro balones de catéter del grupo 2, como se muestra en la Tabla 1. Cada uno de ellos fue inspeccionado antes de su entrega. No se observaron signos de anormalidad de estructura. El recubrimiento no era visible. Los globos fueron introducidos fácilmente en el segmento arterial seleccionado a través del acceso de arteria femoral y se despliegan con éxito en el segmento previamente lesionado. Los globos probados fueron inflados durante 60 s, excepto un globo que estalló después de 25 segundos. Debido a la ausencia de puntos de referencia anatómicos, los stents convencionales se implantaron de manera distal a los segmentos tratados en dos casos (stent Apollo S 2,25mmx19mm).

30 Vaso de línea de base y características de despliegue de globo

35 [0119] No hubo diferencias en los parámetros de línea de base QCA tales como vasos proximales de línea de base y el diámetro de referencia distal y el diámetro promedio recipiente en todo el grupo, así como dentro de cada período de tiempo (Tabla 2). El sobredimensionamiento de promedio era de 120 - 130% y es reproducible entre los grupos. Todos los globos probados fueron de 3,0 mm de diámetro y 15 mm de longitud y se quedaron en circulación durante 3 minutos  $\pm$  20 segundos.

*Tabla 2 Características del vaso de línea de base QCA*

Punto de tiempo	RVD [mm]	Globo de lesión [mm]	Diámetro PCB [mm]	Sobredimensionamiento
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	(%)
1h (n=6)	2,3 (2,23; 2,3)	2,96 (2,90; 3,02)	2,90 (2,87; 2,90)	129
24h (n=6)	2,4 (2,31; 2,56)	2,93 (2,90; 3,54)	2,83 (2,74; 3,08)	122
48h (n=6)	2,3 (2,26; 2,4)	2,78 (2,71; 2,91)	2,76 (2,68; 2,86)	121
5d (n=6)	2,38 (2,28; 2,44)	2,91 (2,90; 3,06)	2,86 (2,62; 3,07)	123

## Análisis de concentración de Paclitaxel

55 Captación tisular Paclitaxel y retención

60 [0120] Dentro del período de seguimiento, no hubo muertes ni eventos adversos importantes cardíacos se observaron. Todos los animales se mantuvieron en buen estado general hasta la eutanasia. A una hora de seguimiento, los globos de catéter de la invención paclitaxel entregados en una concentración de 454,27  $\mu$ g/g y 515,9  $\mu$ g/g, respectivamente. Al día de seguimiento en el grupo 1, la concentración mediana de paclitaxel que se encuentra en el recipiente fue 202,96  $\mu$ g/g, mientras que el segundo conjunto de globo para el mismo seguimiento entregado 60,85  $\mu$ g/g. Se observó la tendencia similar después de 48 horas (15,3 frente a 2,11  $\mu$ g/g, respectivamente). En la observación final, la concentración de paclitaxel era comparable en ambos grupos (Figura 1). Un globo del grupo 1 no emitió ningún medicamento para la pared del vaso a los 5 días de seguimiento.

65 Residuos de paclitaxel en globo

**[0121]** El análisis de los residuales de paclitaxel en el globo, mostró que casi el 50% de la cantidad de base de línea de fármaco se dejó en la superficie de globos de grupo 2 y 40% en el grupo 1, como se muestra por el análisis HPLC.

5

## Conclusiones

**[0122]** Todos los globos ensayados se introdujeron con facilidad y se desplegaron en los sitios de estudio. Ningún problema de entrega o retirada ocurrió. Los diámetros nominales de globo en la inflación alcanzaron su diámetro diseñado. No se observaron eventos adversos, ni directamente después de los procedimientos ni durante el seguimiento. En la autopsia no se observaron signos macroscópicos de infarto de miocardio o inflamación en el sitio de estudio. En los vasos designados para 5 días de seguimiento, se observó adhesión alrededor de segmentos de vasos tratados que podría deberse a la presencia de la lesión o toxicidad de drogas. Debe tenerse en cuenta, que debido a muy corto plazo de la observación y el diseño del estudio, no se pudo establecer la seguridad de los catéteres de globo estudiados. Las características de los vasos de línea de base estudiados entre los grupos fueron similares con respecto a la referencia de diámetro y estiramiento excesivo (130%). Salvo un globo, se realizaron todas las inflaciones durante 60 s y todo el globo se mantuvo dentro del mismo período de tiempo en circulación. Ambos globos de paclitaxel ensayados entregaron paclitaxel a la pared del vaso. En todos los vasos después de paclitaxel de 1 hora se encontró en el rango entre 360 a 1.135  $\mu\text{g/g}$ , por lo tanto, demostrando la capacidad de entrega de la droga en la pared. Parece que el grupo 1 con globo ofrece paclitaxel en una concentración más alta, sin embargo, debido a la escasa muestra recogida, la significación de este hallazgo es concluyente e hipotética. A los 5 días de seguimiento de la retención tisular significativa del grupo 1 ha demostrado; sin embargo, el resultado era variable (0 a 105 microgramos) que es típico de este tipo de tecnología. Así, esta corrección de pruebas de principio de estudio mostró que los dispositivos de la invención permiten la acumulación de concentraciones de agentes activos terapéuticos en la pared arterial durante al menos 5 días después del despliegue.

25

Ejemplo 10: Ensayo biológico de catéteres de globo de la técnica anterior

**[0123]** Ocho cerdos domésticos polacos de 35-42 kg de peso corporal fueron incluidos en el estudio en el que se desplegaron 24 globos liberadores de paclitaxel. Se obtuvo la aprobación pertinente del Comité de Bioética regional. Las tres arterias coronarias (LAD, LCX, RCA) de cada animal fueron asignadas al azar en 1:1:1 a ninguno de los grupos de estudio.

30

**[0124]** Se evaluaron tres catéteres estudiados con los siguientes revestimientos:

35

1. 3,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  Paclitaxel + 0,3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  Alfa Linolen + 0,3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  ácido boswelico
2. 3,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  Paclitaxel + 0,3  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  z alfa Linolen
3. 3,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  Paclitaxel y 3,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de goma laca aplicado como solución etanólica (goma laca en su forma de ácido; globo de la técnica anterior)

40

**[0125]** Todos los globos estudiados fueron 3,0 mm de diámetro y la longitud de 20 mm.

## Métodos

**[0126]** Los animales recibieron la terapia antiplaquetaria consistente en ácido acetilsalicílico y clopidogrel tres días antes de la intervención y durante todo el estudio. Bajo anestesia general, el acceso a la arteria femoral a través de 6 F vaina fue adquirido para la introducción del stent y la implantación en las dos arterias coronarias diferentes. Todos los globos se implantaron bajo la guía de análisis de angiografía cuantitativa "en vivo" a una presión de inflado suficiente para producir una relación de diámetro del globo/arteria de 1,15: 1,0.

50

**[0127]** El análisis de Angiografía Coronaria Cuantitativa (QCA) se realizó con el uso de software CMS-QCA (Medis) y angiogramas se registraron en formato DICOM. Dos proyecciones contralaterales fueron elegidas para la evaluación del stent. En los puntos de tiempo predeterminados se sacrificaron los animales. Los corazones se cosecharon lo más rápidamente posible después de la eutanasia, usando precauciones para evitar daño a los vasos de estudio. Los corazones fueron examinados por hallazgos anormales y se marcaron con el número de identificación del animal, el número de protocolo y la fecha de recogida. Los corazones se lavaron con solución salina normal hasta la eliminación de sangre y luego la presión de perfusión fija en 80-100 mmHg con 10% de formalina tamponada neutra (NBF). Las muestras de tejidos anormales se recogieron y se someten a la fijación de inmersión con NBF al 10%. Todos los segmentos de vasos estudiados fueron etiquetados con el número de identificación de animales, número de protocolo, tipos de tejidos y la fecha de recogida. Todos los tejidos se colocaron en recipientes y se congelaron en hielo seco en -68 C y se envían al lugar de ensayo HPLC. El corazón de cada animal fue colocado en su propio contenedor separado.

55

## Análisis HPLC

65

**[0128]** La concentración de paclitaxel de plasma, LAD, LCx y RCA se midieron por el alto rendimiento de

5 cromatografía líquida (AnaKat Institut für Biotechnologie GmbH, Berlín, Alemania, el análisis cegado para probar el origen). En pocas palabras, después de la descongelación, los tejidos se pesaron a temperatura ambiente y, en función de los pesos, se añadieron diferentes volúmenes de etanol a las muestras (suficiente etanol para cubrir el tejido completamente). Las muestras se trataron a continuación con ultrasonido durante 40 min. Alrededor de 200 ml muestras se centrifugaron.

10 Una línea de calibración se produjo en el rango entre 50 y 5.000 ng/ml. Las muestras para la línea de calibración fueron preparadas por dilución de una solución madre con una concentración de 1,000 mg/ml. Las alícuotas de todas las muestras (muestras de tejido y la línea de calibración) se transfirieron a viales de muestreador automático y se añadió el mismo volumen de ácido fórmico al 0,1%. La velocidad de flujo del sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento fue de 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 contiene ácido fórmico (0,1%). Paclitaxel fue detectado por espectrometría de masas en el modo de reacción de monitorización múltiple con una transición de paclitaxel de 854 a 105AMU. La concentración de paclitaxel de tejido se expresó en µg/g.

#### 15 Procedimientos preoperatorios

20 **[0129]** Después de una noche de ayuno, los animales fueron pre anestesiados con una mezcla basada en el peso corporal. Estos fármacos incluyen: atropina (1 mg/20 kg sc.), Ketamina (4 ml/10 kg im.) y xilazina (1 ml/10 kg im). La inyección se administra por vía intramuscular en el cuello o en el cuadrante muscular posterior por un técnico cualificado de animales. El animal fue trasladado a la sala de preparación, donde una línea intravenosa fue colocada en la vena marginal auricular, y líquidos por vía intravenosa (Ringer lactato o solución salina al 0,9%) fueron administrados durante todo el procedimiento. Antiarrítmicos se añadieron a estos líquidos por vía intravenosa (lidocaína 200 mg/litro, metoprolol 5 mg/litro). Cuando el animal llega a un plano anestésico adecuado (máscara de gas con 1-3% de isoflurano), que fue intubado con un tubo endotraqueal de tamaño apropiado, que fue ligado en su lugar y el manguito inflado para evitar fugas. El animal se transfiere al laboratorio de cateterismo, colocado sobre la mesa y fijado a la unidad de la anestesia y ventilador.

#### 30 Procedimientos

35 **[0130]** En total se desplegaron 24 globos, ocho de los grupos 1 y 2 y 8 del grupo 3 (según la invención). Cada uno de ellos fue inspeccionado antes de su entrega. No se observaron signos de anomalía de estructura. Los globos fueron introducidos fácilmente en el segmento arterial seleccionado a través del acceso de arteria femoral y se despliegan con éxito en el segmento deseado después de orientación QCA en vivo para asegurar relación globo/arteria 1,1:1. Todos los globos probados fueron inflados durante 60s. Debido a sobredimensionamiento en 3 disecciones de caso, posterior inflado del globo era visible, aunque el vaso permaneció abierto y el flujo distal no se vio afectado, por lo tanto, un implante de un stent no era necesario.

#### 40 Seguimiento

45 **[0131]** Los animales fueron programados durante 1 hora, 1, 3 y 7 días (2 cerdos por período de tiempo). Dentro de todo el período de seguimiento, no se observaron ni la muerte ni eventos cardíacos adversos importantes. Todos los animales se mantuvieron en buen estado general y no se observó un aumento del peso corporal estable.

#### 50 Análisis estadístico

55 **[0132]** Los resultados se expresan como la desviación media y estándar (SD). La distribución normal de las variables se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La uniformidad de la varianza se verificó con el uso de la prueba de Levene. Datos de análisis angiográficos y de HPLC se analizaron mediante pruebas de ANOVA. En caso de una distribución sesgada o no uniformidad de la varianza se utilizaron pruebas no paramétricas Kruskal-Wallis y U Mann-Whitney. El p-valor <0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

#### Resultados

60 **[0133]** Las características de vasos de línea de base y de despliegue del globo: No hubo diferencias en los resultados de referencia QCA, tales como vasos de línea de base, diámetro de referencia, el diámetro mínimo de la luz, el diámetro del globo y el stent con relación arterial en todo el grupo, así como dentro de cada período de tiempo entre los grupos estudiados.

#### 65 Análisis de concentración de paclitaxel

**[0134]** No hubo una concentración de vaso intramural significativamente mayor de paclitaxel en el grupo 3 en la observación de 1 hora. En 1 día, aunque no estadísticamente significativo, se mantuvo numéricamente mucho más alto. A los días 3 y 7, en el grupo 3, la concentración se redujo a 1 µg/g y a un nivel no reconocible en los grupos 1 y 2 (Tabla 3). Estos resultados se mantuvieron en porcentaje del análisis inicial de dosis de carga.

Tabla 3. Recipiente paclitaxel intramural Concentración

$\mu\text{g/g}$	Grupo 3 N=2	Grupo 1 N=2	Grupo 2 N=2	ANOVA p
<b>1 hora</b>	43,8 $\pm$ 14,9	0,2 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 1,9	0,02
<b>24 horas</b>	107,6 $\pm$ 97	1.1	0	0,2
<b>3 días</b>	4,1 $\pm$ 6	1,8 $\pm$ 2,5	1,2 $\pm$ 0,3	0,73
<b>7 días</b>	4,7 $\pm$ 6,6	0	0	0,4

[0135] Todos los globos ensayados se introducen con facilidad y se desplegaron en los sitios de estudio. Ningún problema de entrega o retirada ocurrió. Los diámetros nominales de globo en la inflación alcanzaron su diámetro diseñado. Los eventos adversos se observaron ni después de los procedimientos ni en el seguimiento. En la autopsia no se observaron signos macroscópicos de infarto de miocardio, o la inflamación en el sitio de estudio. Las características de los vasos de referencia estudiados fueron similares entre los grupos con respecto al diámetro de referencia y el diámetro mínimo de la luz. Lo más importante es que la relación de stent de la arteria de 1,1:1 dio lugar a sobredimensionamiento similar entre los grupos estudiados. Toda la inflación se llevó a cabo durante 60 s y todo el globo se mantuvo en el mismo período de tiempo en circulación. Basándose en estudios previos este sobredimensionamiento y el tiempo de inflación debería proporcionar condiciones adecuadas y reproducibles para la entrega de paclitaxel (1,2).

**Conclusiones**

[0136] Todos los globos ensayados se introducen con facilidad y se desplegaron en los sitios de estudio. Ningún problema de entrega o retirada ocurrió. Ambos globos de paclitaxel de acuerdo con la invención (ejemplo 9), recubiertos de sal de amonio de goma laca entregados paclitaxel más eficazmente a la pared del vaso. La concentración de paclitaxel en el tejido después del despliegue de un globo de catéter de acuerdo con la invención fue de aproximadamente 10 veces más alta (alrededor de 500  $\mu\text{g/g}$ ) que el uso de un globo de catéter recubierto con goma laca en su forma de ácido (globo de la técnica anterior, después de 1 h de 50  $\mu\text{g/g}$ ) como se muestra en la tabla 3, que indica fármaco relativamente pobre en la concentración tisular que resulta de un recubrimiento con goma laca en su forma de ácido y también globos de catéter recubiertos con Alfa Linolen como sustancia de soporte.

**Ejemplo 11: Estudio de seguridad de globos recubiertos de acuerdo con la invención**

[0137] Arterias coronarias porcinas estaban dilatadas usando 3 tipos de globo liberador de fármaco revestidos de acuerdo con la invención (3x4 cerdos) en 12 cerdos, con un tiempo de seguimiento (FUP) de 1h, 3h, 24 h y 48h. Los globos fueron inflados con 1,3:1 sobredimensionamiento, de 2x30 seg. Después de períodos FUP, las arterias se explantaron, almacenadas en nitrógeno líquido, y se envían para mediciones de paclitaxel/sirolimus de tejido. Diez puntas de catéter de cada globo, y muestras de plasma 12-15 (de muestras de sangre inmediatamente después de su uso con globo, 5, 10 minutos y 60 minutos después de globo) también fueron enviados para su evaluación.

[0138] Se evaluaron los catéteres estudiados con los siguientes revestimientos:

- Grupo 1. 3,0  $\mu\text{g/mm}^2$  Paclitaxel + 3,0  $\mu\text{g/mm}^2$  Aqualacca25 + 2,0  $\mu\text{g/mm}^2$  PEG como recubrimiento superior ("Master")
- Grupo 2. 3,0  $\mu\text{g/mm}^2$  Paclitaxel + 2,0  $\mu\text{g/mm}^2$  Aqualacca25 ("Ren")
- Grupo 3. 5,0  $\mu\text{g/mm}^2$  Sirolimus + 3,0  $\mu\text{g/mm}^2$  Aqualacca25 + 0,5  $\mu\text{g/mm}^2$  grasos de ácido omega + 2,0  $\mu\text{g/mm}^2$  PEG como recubrimiento superior.

[0139] Todos los balones de catéter se recubrieron por micropipeteado.

[0140] Todos los globos estudiados fueron 3,0 mm de diámetro y la longitud de 20 mm.

[0141] El estudio se ha realizado en cumplimiento de la US Food and Drug Administration Good Laboratory Practice Regulations 21 CFR Part 58, Management Special.

[0142] La Unidad de Garantía de Calidad, de acuerdo con los Procedimientos Operativos Estándar del Laboratorio, (SOP), ha auditado el protocolo, la realización del estudio.

**MÉTODOS**

**[0143]**

Tabla 4: Diseño del estudio

ID	Fecha de implantación	Fecha de explantación	FUP
GRUPO 2-1h	Mayo 14. 2013	Mayo 14. 2013	1h
GRUPO 2-3h	Mayo 14. 2013	Mayo 14. 2014	3h
GRUPO 2-24h	Mayo 13. 2013	Mayo 14. 2015	24h
GRUPO 2-48h	Mayo 13. 2013	Mayo 15. 2013	48h
GRUPO 1-1h	Mayo 15. 2013	Mayo 15. 2013	1h
GRUPO 1-3h	Mayo 14. 2013	Mayo 14. 2013	3h
GRUPO 1-24h	Mayo 13. 2013	Mayo 14. 2013	24h
GRUPO 1-48h	Mayo 13. 2013	Mayo 15. 2013	48h
GRUPO 3-1h	Mayo 15. 2013	Mayo 15. 2013	1h
GRUPO 3-3h	Mayo 14. 2013	Mayo 14. 2013	3h
GRUPO 3-24h	Mayo 13. 2013	Mayo 14. 2013	24h
GRUPO 3-48h	Mayo 13. 2013	Mayo 15. 2013	48h

20 Punto final

[0144] El análisis de punto final primario: evaluación de la seguridad, en términos de eventos adversos y mediciones de tejido arterial y la concentración plasmática de paclitaxel y paclitaxel de remanente en la superficie del globo. Se evaluó cualquier evento adverso, como la mortalidad o "caso clínico".

25 **RESULTADOS**

[0146]

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 5: Esquema de implantación

[0146]

ID	Locación -1	Dil. presión (atm)	Locación n-2	Dil. presión (atm)	Locación-3	Dil. presión (atm)	Locación-4	Dil. presión (atm)	Locación-5	Dil. presión (atm)	Locación-6	Dil. presión (atm)
GRUP O 3-1	Lcxdist	14	LADmid	16	LADdistP	14	LADdistD	12	Lcxmid	16	OMA	14
GRUP O 3-3	Lcxmid	16	Lcxdist	14	OMA	14	LADmid	14	Diag	10		
GRUP O 3-24	LADmid	16	Diag	8	Lcxmid	16	Lcxprox	16	OMA	12		
GRUP O 3-48	LADmid	14	LADdist	12	Diag	12	LADmid	14	OMA	12		
GRUP O 1-1	Lcxmid	16	OMA	14	UMA	14	LADmid	16	LADdistPr	16	LADdistD	12
GRUP O 1-3	Lcxmid	16	UMA	14	OMA	16	Lcxdist	12	LADmid	16	LADdist	14
GRUP O 1-24	LADmid	14	LADdist	10	Lcxmid	16	Lcxdist	12	OMA	10		
GRUP O 1-48	Lcxmid	14	OMA	12	LADmid	12	LADdist	10	Diag	10		
GRUP O 2-1	Lcxmid	16	OMA	12	Lcxdist	12	UMA	10	LADmid	14	Diag	10
GRUP O 2-3	Lcxmid	16	OMA1	12	OMA2	14	LADmid	14	Diag	12		
GRUP O 2-24	Lcxmid	16	1Lcxdist	16	OMA	12	LADdist	12	LADmid	12		
GRUP O 2-48	OMA	14	1Lcxdist	12	Lcxmid	14	LADmid	16	LADdist	12		

No se produjo complicaciones del procedimiento.

[0147] En general, todos los animales recibieron dosis de carga de clopidogrel (300 mg) y aspirina (250 mg) por vía oral 1 día antes de la intervención coronaria percutánea prevista (PCI). Durante la FUP, los cerdos recibieron una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel y 100 mg de aspirina por vía oral. Antes de PCI, los animales recibieron 10 000 UI de heparina no fraccionada, suplementada con UI adicional de heparina 2000 cada hora durante el procedimiento de implantación, si es necesario.

#### GRUPO 1 globo

[0148]

**Tabla 6:** concentración de paclitaxel de tejido arterial del GRUPO 1 con globo

GRUPO 1 FUP	Paclitaxel en Tejido [ $\mu\text{g/g}$ ]
1h (n=5)	
Medio $\pm$ SD	28,79 $\pm$ 13,26
3h (n=5)	
Medio $\pm$ SD	6,42 $\pm$ 3,55
24h (n=5)	
Medio $\pm$ SD	4,59 $\pm$ 4,41
48h (n=5)	
Medio $\pm$ SD	1,25 $\pm$ 1,64

[0149] Comentario: El presente estudio reveló un nivel de paclitaxel de tejido de media 28,79  $\mu\text{g/g}$  1 h después de la dilatación, que es inferior al nivel de fármaco de tejido deseado (de acuerdo con la literatura). La eliminación del paclitaxel a partir del tejido era relativamente rápida, con una rápida disminución del nivel de fármacos de tejido después de 3 h.

**Tabla 7:** Nivel de plasma de paclitaxel GRUPO 1 globo

	Nivel de plasma de PTx (ng/mL)
post-PCI (n=2)	5.24 61.00
10 min post-PCI (n=3)	24.68 624.84
30 min post-PCI (n=3)	6.33 61.11
60 min post-PCI (n=3)	4.80 61.91

[0150] Comentario: La concentración de paclitaxel en plasma medida era muy por debajo del nivel tóxico, y mucho menos que la utilizada para fines terapéuticos. La velocidad de eliminación se correspondía con el plasma vida media normal de paclitaxel de aproximadamente 60 min en humanos.

**Tabla 8:** Globo nivel remanente superficie de paclitaxel GRUPO 1 globo

Cantidad de paclitaxel de remanente de superficie de cateter de GRUPO 1 globo	Paclitaxel Amount [ $\mu\text{g}$ ]
Mean $\pm$ SD	1,83 $\pm$ 0,71

[0151] Comentario: Cálculo de 3  $\mu\text{g}$  de paclitaxel en la superficie del globo (diámetro de 3 mm y la longitud de 20 mm), la cantidad total de paclitaxel sobre la superficie del globo debería ser de 565,2  $\mu\text{g}$ . La cantidad de paclitaxel de remanente de superficie del globo era de una media 1,83  $\mu\text{g}$  (0,3%). En cuanto a la cantidad de paclitaxel de remanente sobre la superficie del globo, un segundo procedimiento de dilatación con el mismo globo (fuera de 2x30

sec) no emitiría cantidad adicional suficiente de paclitaxel en la pared del vaso.

[0152] Teniendo en cuenta la cantidad de tejido, plasma y paclitaxel de remanente en la superficie del globo, lo que parece, que cantidad relativamente alta de paclitaxel se disuelve de la superficie del globo durante la colocación del catéter de globo; comenzando con la introducción del catéter en la circulación a través de la arteria femoral hasta el inflado del globo en la arteria coronaria. Como no hubo complicaciones del procedimiento, la duración de este tiempo era de aproximadamente 30 a 60 seg.

GRUPO 2 globo

[0153]

**Tabla 9:** Concentración de paclitaxel de tejido arterial del globo GRUPO 2

GRUPO 2 FUP	Paclitaxel en Tejido [ $\mu\text{g/g}$ ]
1h (n=5)	
Media $\pm$ SD	11,46 $\pm$ 14,45
3h (n=5)	
Media $\pm$ SD	12,19 $\pm$ 10,87
24h (n=5)	
Media $\pm$ SD	9,96 $\pm$ 16,73
48h (n=5)	
Media $\pm$ SD	0,50 $\pm$ 0,94

[0154] Comentario: Este estudio reveló un nivel paclitaxel de tejido de la media 11,46  $\mu\text{g/g}$  1 h después de la dilatación, que es más baja que el nivel de fármaco de tejido deseado (de acuerdo con la literatura). La eliminación del paclitaxel a partir del tejido era relativamente lenta a 3 h.

**Tabla 10:** Plasma nivel de paclitaxel GRUPO 2 globo

	Plasma level of PTx (ng/mL)
post-PCI (n=4)	57,87 $\pm$ 11,11
10 min post-PCI (n=4)	10,15 $\pm$ 9,24
10 min post-PCI (n=4)	8,11 $\pm$ 5,17
60 min post-PCI (n=3)	3,98 $\pm$ 1,64

[0155] Comentario: La concentración de paclitaxel en plasma medida fue muy por debajo del nivel tóxico y mucho menos de utilizar para fines terapéuticos. La velocidad de eliminación se correspondía con el plasma vida media normal de paclitaxel de aproximadamente 60 min en humanos.

**Tabla 11:** Globo Nivel de paclitaxel de remanente de superficie de globo GRUPO 2

Cantidad de paclitaxel de remanente de superficie de cateter de GRUPO 2 globo	Cantidad Paclitaxel [ $\mu\text{g}$ ]
Media $\pm$ SD	11,65 $\pm$ 24,96

[0156] Comentario: Cálculo de 3  $\mu\text{g}$  de paclitaxel en la superficie del globo (diámetro 3 mm y la longitud de 20 mm), la cantidad total de la paclitaxel sobre la superficie del globo debería ser 565,2  $\mu\text{g}$ . La cantidad de paclitaxel de remanente de superficie de globo era de media 11,65  $\mu\text{g}$  (2,1%). En cuanto a la cantidad de paclitaxel de remanente sobre la superficie del globo, un segundo procedimiento de dilatación con el mismo globo (fuera de 2x30 seg) no emitiría cantidad adicional suficiente de paclitaxel en la pared del vaso.

[0157] Teniendo en cuenta la cantidad de tejido, plasma y paclitaxel remanente en la superficie del globo, lo que parece, que cantidad relativamente alta de paclitaxel se disuelve de la superficie del globo durante la colocación del catéter de globo; comenzando con la introducción del catéter en la circulación a través de la arteria femoral hasta el inflado del globo en la arteria coronaria. Como no hubo complicaciones del procedimiento, la duración de este tiempo era de aproximadamente 30 a 60 seg.

**Mediciones GRUPO 3**

[0158]

**Tabla 12:** Concentración de sirolimus de tejido arterial del globo GRUPO 3

GRUPO 3 FUP	Sirolimus en Tejido [µg/g]
<b>1h (n=5)</b>	
<b>Media±SE</b>	<b>954,2 ± 624,3</b>
<b>3h (n=5)</b>	
<b>Media±SE</b>	<b>1072,3 ± 515,8</b>
<b>24h (n=5)</b>	
<b>Media±SE</b>	<b>162,0 ± 138,7</b>
<b>48h (n=5)</b>	
<b>Media±SE</b>	<b>12,3 ± 9,1</b>

[0159] Comentario: Este estudio reveló un nivel de sirolimus de tejido de media 954,2 µg/g 1 h después de la dilatación, lo que parece ser el nivel de fármaco de tejido deseado (de acuerdo con la literatura). La eliminación del sirolimus del tejido era lento, con un nivel todavía relativamente alto de fármaco a las 24 h y a las 48 h.

**Tabla 13:** Plasma nivel de paclitaxel GRUPO 3 globo

	Nivel de plasma de sirolimus (ng/mL)
post-PCI (n=3)	<b>1,75 ±3,51</b>
10 min post-PCI (n=3)	<b>0 ±0</b>
10 min post-PCI (n=3)	<b>0 ±0</b>
60 min post-PCI (n=3)	<b>0 ±0</b>

[0160] Comentario: Sólo una muestra de plasma contenía nivel de sirolimus medible, mientras que todas las otras muestras de plasma estaban libres de drogas. La concentración plasmática de sirolimus medido fue muy por debajo del nivel tóxico y mucho menos de utilizar para fines terapéuticos.

**Tabla 14:** Globo nivel remanente superficie de sirolimus GRUPO 3 globo

Cantidad de paclitaxel de remanente de superficie de cateter de GRUPO 3 globo	Cantidad de Sirolimus [µg]
<b>Media±SD</b>	<b>37,3 ±28,1</b>

[0161] Comentario: Cálculo de 3 µg de sirolimus en la superficie del globo (diámetro 3 mm y la longitud de 20 mm), la cantidad total de sirolimus en la superficie del globo debería ser de 565,2 µg. La cantidad de sirolimus de remanente de superficie del globo era de media 37,3 µg (6,6%). En cuanto a la cantidad de sirolimus de remanente sobre la superficie del globo, un segundo procedimiento de dilatación con el mismo globo (fuera de 2x30 seg) no emitiría cantidad adicional suficiente de sirolimus en la pared del vaso.

[0162] Teniendo en cuenta la cantidad de tejido, plasma y sirolimus de remanente en la superficie del globo, parece que la administración de fármacos de sirolimus de globo recubierto de fármaco a tejido arterial es suficiente y en rango terapéutico.

## Reivindicaciones

1. Un catéter de globo que comprende un recubrimiento con un agente activo y una sal de goma laca soluble en agua.
2. El catéter de globo según la reivindicación 1, en el que la sal de goma laca soluble en agua es una sal de amonio de goma laca.
3. El catéter de globo según la reivindicación 1 o 2, en el que el recubrimiento comprende un gradiente de concentración del agente activo.
4. El catéter de globo de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 a 3, en el que el gradiente de concentración del agente activo se encuentra en la capa de sal de goma laca soluble en agua como una sustancia matriz.
5. El catéter de globo de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 a 4, en el que el agente activo es un agente antiestenótico, antiproliferativo, inmunosupresor, anti-angiogénico, anti-inflamatorio, y el agente y/o anti-trombótico.
6. El catéter de globo de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 a 5, en el que el agente activo se selecciona del grupo que consiste en:

abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarrubicina, ademetionina, adriamicina, escina, afromosona, acagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anakinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos antitrombóticos, apocimarina, argatroban, aristolactam-All, ácido aristolóquico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, bispartenolidina, bleomicina, combrestatina, ácidos boswélicos, bruceanol A, B y C, briofilina A, busulfán, antitrombina, bivalirudina, cadherinas, camptotecina, capecitabina, ácido o-carbamoil-fenoxiacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidores CETP, clorambucil, fosfato de cloroquina, cicutoxina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, coumadina, péptido natriurético de tipo C, cudraisoflavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dapsona, daunorrubicina, diclofenac, 1,11-dimetoxicantina-6-ona, docetaxel, doxorubicina, daunamicina, epirubicina, eritromicina, estramustina, etopósido, everolimus, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fludarabina fosfato-5'-dihidrógeno, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, galaquinosida, gincgol, ácido de gincgo, glucósido 1a, 4-hidroxi-fosfamida oxíciclo, idarrubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatino, irinotecan, topotecan, hidroxicarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargasa, exemestano, letrozol, formestano, micofenolato mofetil,  $\beta$ -lapachona, podofilotoxina, hidrazida del ácido 2-etil-podofílico, rhuGM-CSF, peginterferón  $\alpha$ -2b, r-HuG-CSF, macrogol, antagonistas de citoquinas, inhibidores de citoquinina, inhibidor de COX-2, angiopéptina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas bFGF, probecol, prostaglandinas, 1-hidroxi-11-metoxicantina-6-ona, escopoletina, donadores de NO, tetranitrato de pentaeritritol y sidnoiminas, tamoxifeno, estaurosporina,  $\beta$ -estradiol,  $\alpha$ -estradiol, estriol, estrona, etinil estradiol, medroxiprogesterona, cipionatos estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, camebacaurina y otros terpenoides usados en la terapia del cáncer, verapamil, inhibidores de quinasa de tirosina, paclitaxel, 6- $\alpha$ -hidroxi-paclitaxel, taxoteres, paclitaxel unido a la albúmina, nap-paclitaxel, mofebutazona, lonazolaco, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxiclороquina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol,  $\beta$ -sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, colcemid, citocalasina A-E, indanocina, nocodazol, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de ciclase guanidil, tejido inhibidor de la proteinasa de metal-1 y -2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores de virus, fragmentos de ADN y de ARN, inhibidor del activador del plasminógeno 1, inhibidor del activador del plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de los antibióticos, cefadroxil, cefazolina, cefalor, cefoxitina, tobramicina, gentamicina, penicilinas, dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina, hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores, dipiramidol, trapidil, nitroprusidas, antagonistas PDGF, triazolopirimidina, seramina, inhibidores de la ECA, captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vapirost, interferón  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , histamina, antagonistas de los bloqueadores de serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epigalocatequina, galato de epigalocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopirimida, flecaínida, propafenona, sotalol, esteroides naturales y obtenidos sintéticamente, briofilina A, inotodiol, maquirosida

5 A, galaquinosida, mansonina, streblósida, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no  
 esteroidales, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona, agentes antivirales,  
 aciclovir, zidovudina ganciclovir, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, quetoconazol, miconazol,  
 10 nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoarios, cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales,  
 hipocaesulina, barringtogenol-C21-angelato, 14-dehidroagrostistaquina, agrosquerina, agrostistaquina,  
 15 17-hidroxiagrostistaquina, ovatotodiolides, bacarinoideas ácido 4,7-oxicicloanisomérico B1, B2, B3 y B7,  
 tubeimosida, bruceantinosida C, N y P iadanziosides, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B,  
 coronarina A, BC y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, iso-iridogermanal, maitenfoliol, efusantina A,  
 excisanina A y B, longicaurina B, C sculponeatina, camebaunina, leucamenina A y B, 13,18-dehidro-6-  
 20 alfasenecioiloxichaparina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina, hidroxianopterina,  
 protoanemonina, cloruro de cheliburina, sinococulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-β-  
 hidroxipregnadieno-3,20-diona, helenalina, indicina, N-óxido de indicina, lasiocarpina, inotodiol,  
 podofilotoxina, justicidina A y B, lareatina, maloterina, malotocromanol, isobutririlmalotocromanol,  
 25 marchantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancreatistatina, liriodenina, oxoushinsunina,  
 periplocosida A, deoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de trigo Manwu,  
 metilsorbifolina, cromonas de spatelia, stizofilina, dihidrousambaraensina, hidroxiusambarina,  
 estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, liriodenina, dafnoretina, lariciresinol,  
 metoxilariciresinol, siringaresinol, sirolimus, biolimus A9, pimecrolimus, everolimus, zotarolimus,  
 30 tacrolimus, sirolimus unido a la albúmina, nap- sirolimus, fasudilo, eptilonas, somatostatina,  
 roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina,  
 tenipósido, vinorelbina, trofosfamida, treosulfan, temozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina,  
 umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina.

7. El catéter de globo según la reivindicación 6, en el que el agente activo se selecciona del grupo que  
 25 consiste en:

paclitaxel, taxanos, docetaxel, paclitaxel unido a la albúmina, como nap-paclitaxel, sirolimus, biolimus  
 A9, pimecrolimus, everolimus, zotarolimus, tacrolimus, sirolimus unido a la albúmina, como nap-  
 sirolimus, fasudilo y eptilonas.

8. El catéter de globo según la reivindicación 7, en el que el agente activo es paclitaxel o sirolimus.

9. El catéter de globo de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 a 4, en el que el revestimiento  
 35 comprende además un polímero soluble en agua y/o un plastificante.

10. El catéter de globo según la reivindicación 9, en el que el polímero soluble en agua se selecciona del grupo  
 que comprende celulosa, metilcelulosa de hidroxipropil, celulosa de hidroxipropil, celulosa de carboximetil,  
 polivinilpirolidona, almidón, almidón de etilo de hidroxilo, ácido poliacrílico, polietilenimina, dextrano, agar,  
 carragenina, alginato, copolímeros y/o mezclas de estas sustancias.

11. Método para el recubrimiento de un catéter de globo según la reivindicación 1 que comprende los  
 siguientes pasos:

- IA) proporcionar un catéter con globo sin revestir;
- 45 y
- IIA) proporcionar una solución acuosa de un agente activo y una sal de goma laca soluble en agua;
- o
- IIIB) proporcionar una solución del agente activo y proporcionar una solución acuosa de una sal soluble  
 en agua de goma laca; y
- 50 IIIA) recubrimiento de la superficie del globo del catéter de globo con la solución acuosa del agente  
 activo y la sal de goma laca soluble en agua;
- o
- IIIB) recubrimiento de la superficie del globo del catéter de globo con la solución de  
 el agente activo y, posteriormente, con la solución acuosa de la sal de goma laca soluble en agua o el  
 55 recubrimiento de la superficie del globo del catéter de globo con la solución acuosa de la sal de goma  
 laca soluble en agua y, posteriormente, con la solución de agente activo;
- IV) secar el globo recubierto,

en el que la solución acuosa de la sal de goma laca soluble en agua o la solución acuosa del agente activo  
 60 y la sal de goma laca soluble en agua se preparan usando una sal alcalina o una sal de amonio de goma  
 laca.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la solución de la sal de amonio de goma laca es una  
 solución de amoniaco, carbonato de amonio, o bicarbonato de amonio y goma laca.

13. Procedimiento según la reivindicación 11 o 12, en el que el agente activo es paclitaxel o sirolimus.

**14.** Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que la solución que contiene el agente activo se aplica por medios de recubrimiento por pulverización, recubrimiento con brocha, deposición de vapor o la pipeta.

5 **15.** Catéter de globo recubierto que se puede obtener por el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

Concentración de tejido de paclitaxel ( $\mu\text{g/g}$ )

