

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 471**

51 Int. Cl.:

**A61L 29/14** (2006.01)

**A61L 29/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2014 PCT/EP2014/057255**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO2014167050**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2014 E 14716575 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2874675**

54 Título: **Catéter de balón con agujeros microestructurados y una malla metálica**

30 Prioridad:

**13.04.2013 EP 13163646**

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

**13.06.2017**

73 Titular/es:

**IPPYRAMIDS GMBH (100.0%)**

**Riedenmatt 2**

**6370 Stans, CH**

72 Inventor/es:

**ISSENDORFF, EBERHARD**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 616 471 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).

**Catéter de balón con agujeros microestructurados y una malla metálica**

**Descripción**

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un catéter de balón con agujeros microestructurados y un catéter de balón con malla metálica y especialmente catéteres de balón para el área de la cardiología para la reducción o prevención de reestenosis. Por medio de los agujeros microestructurados, se aplican soluciones de ingredientes activos de un medio de antiestenosis o un antiproliferativo, antiangiogénico o sustancias de anti-reestenosis como un catéter de inyección, el cual preferiblemente también se aplica simultáneamente para la dilatación del catéter de balón.
- 10 **[0002]** Con el fin de reducir o prevenir la reestenosis en un vaso dilatado, en particular, un vaso sanguíneo, particularmente los stents, es decir, se aplican los llamados stents utilizados en la técnica anterior.
- 15 **[0003]** Hasta la fecha no se conoce la altura que ha de tener la resistencia tangencial del stent para mantener abierto un vaso con estenosis dilatada.
- 20 **[0004]** Es de suponer que sólo se requieren fuerzas muy pequeñas para este fin, porque no hay (grandes) fuerzas que actúan desde el exterior en los vasos coronarios y que pueden resultar de todos modos dentro de una presión (presión arterial). En muchos casos, la simple presión (elevada) en la sangre de aneurismas o disecciones de las paredes del vaso.
- 25 **[0005]** Si, como suele ser el caso, se presentan calcificaciones duros de estenosis unilateral (sin depósitos blandos), el vaso con una dilatación de balón limpia no se abre radialmente de manera uniforme, sino que se extendía asimétricamente y, a menudo de modo sobrecargado. En el peor de los casos, el lado del vaso calcificado no está cargado y el lado opuesto del vaso se expande y se estira demasiado o incluso se rompe, es decir, desgarro de la pared del vaso o disección.
- 30 **[0006]** La pared sobre-extendida del vaso (delineado) o la pared lesionada del vaso es propensa a una mayor proliferación y por lo tanto a resellado frecuente, lo cual se denomina reestenosis. La dilatación de balón pura (sin stent) de las arterias coronarias conduce a un aumento de la tasa de reestenosis de aproximadamente 30%.
- 35 **[0007]** Por esta razón, una dilatación con balón se lleva a cabo preferiblemente con el stent, es decir, el balón de catéter en el canal es un stent montado, que se riza, que se expande con la dilatación del balón y permanece en el vaso con la desinflación del catéter de balón.
- 40 **[0008]** Para la reducción adicional de la tasa de reestenosis se emplean a menudo antiinflamatorios, antitumorales, citotóxicos, antiproliferativos, antimicrotubulares, genes antiangiogénicos, antineoplásicos, agentes antimigratorios, atrombogénicos o antitrombogénicos administrados como medios de restenosis sobre el catéter de balón. Para ello, el catéter de balón se recubre ya sea con el ingrediente activo o con una capa que contiene el ingrediente activo o con una solución de medicamento a través del catéter de balón o cavidades en el catéter de balón.
- 45 **[0009]** El catéter de balón recubierto con el catéter de balón recubierto y el catéter de entrega se encuentran en la técnica conocida previa. WO 2010024871 A1 da a conocer a modo de ejemplo un catéter de aguja de inyección para la administración de agentes terapéuticos de los depósitos, que se forman en la envoltura del balón. La Patente Europea EP 2269664 B1 protege el catéter de balón recubierto con un citrato y paclitaxel.
- 50 **[0010]** De acuerdo con algunos estudios clínicos, la dilatación pura de balón puede mejorarse significativamente cuando un fármaco como el paclitaxel se administra simultáneamente, lo que impide la proliferación de los vasos sanguíneos y facilita el proceso de curación.
- 55 **[0011]** En la actualidad hay una serie de catéteres de balón previstos, los cuales están revestidos externamente con un medicamento (catéter de balón recubierto). Por el momento, mientras que el balón está completamente abierto (30-120 segundos o menos y abierto dos veces), una determinada dosis de un fármaco se difunda en las paredes de los vasos y surten allí sus efectos durante varios días/semanas.
- 60 **[0012]** Un problema es la medición y el control de la administración precisa de fármacos (medición). Ya durante el avance del catéter de balón a través de los vasos a la estenosis, se pierden partes del revestimiento por difusión o incluso la delaminación. Sólo son fiables los medicamentos, los cuales se encuentran en las los pliegues del balón, hasta el transporte a estenosis. La cantidad de medicamento que en realidad finalmente se difunde en las paredes de los vasos, también depende de la duración de la dilatación y la aparición/capacidad de los segmentos vasculares de estenosis (calcificación etc.).
- 65 **[0013]** Una variante de catéteres de balón para una mejor administración de medicamentos son catéteres de balón, en los que un balón interno rodea uno externo. En el espacio intermedio, se encuentra una solución de un medicamento, el cual se expulsa durante la dilatación del balón interior del balón exterior que contiene relativamente grandes agujeros.

**[0014]** Además, también se conocen catéteres de balón recubiertos de una malla metálica. La compañía Tri-Reme Medical Inc. opera con la marca Chocolate® un catéter de balón con un balón de catéter que está recubierto de una rejilla de metal.

5 **[0015]** Además, el documento WO 9955285 A2 da a conocer entre otras cosas un llamado balón marcador con una malla como un recubrimiento sobre el catéter de balón. La rejilla en forma de malla también puede servir para liberar un medicamento y debe también ser apropiado para producir microgrietas en las estenosis calcificadas, por las que se reducirán las lesiones vasculares y también el retroceso del vaso sanguíneo.

10 **[0016]** El documento WO 2008/139473 A da a conocer un dispositivo con un balón inflable para la administración de un agente bioactivo al tejido dentro del cuerpo, pudiéndose administrar el fármaco al tejido, por ejemplo, por microporos en el catéter de balón.

15 **[0017]** La técnica anterior distingue entre tres tipos de balones de dilatación, es decir, los llamados balones "conformes", balones "semi-conformes" y balones "no conformes".

**[0018]** Los balones "no conformes" consisten en un material fijo (rígido) que no se expande o sólo se expande en un grado menor a alta presión. Tienen un diámetro final predeterminado y se utilizan en las estenosis muy calcificadas, que requieren de alta potencia, respectivamente, una alta presión para dilatar. Rompen la estenosis y se abre el vaso, por lo que se puede evitar una expansión excesiva del vaso.

20

**[0019]** Los balones "semi-conformes" tienen un ligero estiramiento a una cierta presión (por ejemplo, una presión limitada de unos 6 MPa a 10 MPa). El cardiólogo puede pues adaptar el balón a través de la elección de la presión en el diámetro del vaso. Con estenosis dura, no se garantiza que el balón se infle sobre la longitud del vaso estenótico de manera uniforme con el diámetro final.

25

**[0020]** Los balones "conformes" son aquellos que se extienden a prácticamente cualquier tamaño en función de la presión. Por regla general, tales balones no se usan para la dilatación de los vasos, ya que su inflación sobre la longitud del balón no es controlable. Opcionalmente se extienden sólo antes y después de una estenosis y también estiran el recipiente.

30

**[0021]** El propósito de la presente invención es proporcionar un catéter de balón para el suministro de fármacos, el cual abre uniformemente las estenosis particularmente calcificadas, evitando la sobreextensión de la parte no calcificada del vaso y también es capaz de administrar una cantidad definida de ingrediente activo antirestenosis.

35

**[0022]** De acuerdo con la invención, este objetivo se consigue mediante la enseñanza técnica de la reivindicación independiente. Otras formas de realización ventajosas de la invención resultan de las reivindicaciones dependientes, de la descripción, las figuras y los ejemplos.

40 **[0023]** Así, la presente invención se refiere a un catéter de balón que tiene un catéter de balón, con el que el balón de catéter tiene microagujeros y se recubre de un metal y el catéter de balón se puede llenar y dilatar con una solución de fármaco y un volumen predeterminado de solución de fármaco a través de microagujeros durante la dilatación, por lo que solución de fármaco se trata de una solución de agente antistenosis o una sustancia antiproliferativa, anti-angiogénica o anti-reestenosis.

45

**[0024]** Se da a conocer un catéter de balón que tiene un balón de catéter, en el que el balón de catéter tiene microagujeros y se recubre con una malla metálica y el balón de catéter se desarrolla para la incorporación de una solución de fármaco de un agente antistenosis o una sustancia antiproliferativa, antiangiogénica o antirestenótica, pudiéndose aplicar a través de los microagujeros.

50

**[0025]** Según la invención, un catéter de balón con un balón de catéter, en el que el balón de catéter tiene microagujeros y el balón de catéter se recubre de una malla metálica y el balón de catéter es rellenable y dilatado con una solución de fármaco de agente antiestenosis u otro agente antiproliferativo, antiangiogénico o anti-reestenosis, y un volumen determinado de solución de fármaco se puede liberar a través de los microagujeros durante la dilatación.

55

**[0026]** En el catéter de balón se trata preferiblemente de un catéter de dilatación, un catéter PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Katheter), un catéter PTA, un catéter de infusión, un catéter de inyección o un catéter de angioplastia particularmente para vasos sanguíneos y aún más preferentemente para vasos sanguíneos coronarios.

60

**[0027]** Además, de acuerdo a la invención en el que el catéter de balón se trata de un catéter de balón "semi-conforme" o "no conforme", pero también, en contra de la aplicación clínica actual de un balón de catéter "compatible".

65

**[0028]** Un balón de catéter se caracteriza en que el balón en el estado comprimido o desinflado preferiblemente se

dispone en pliegues y tiene un diámetro lo más pequeño posible (véase Fig. 1). En la dilatación se aplica una presión al interior del catéter de balón y el catéter de balón aumenta su diámetro.

5 [0029] La cubierta del balón no se ensancha inicialmente en un balón de catéter "**semi-conforme**". Después del despliegue completo y logro de un diámetro suficiente bajo presión (llamada presión nominal) para desplegar el catéter de balón por completo, el aumento adicional de presión da lugar a una expansión adicional limitada del balón de catéter, debido a que la envoltura del balón se puede estirar en un marco predefinido.

10 [0030] Un balón de catéter ACTP "semi-conforme" por lo tanto ampliará su diámetro inicial plegado de preferiblemente 0,7-0,9 mm a una presión nominal en aproximadamente 2,5 veces a aproximadamente 6,0 veces en alrededor de 1,5 a 5 mm debido al despliegue. Después del despliegue completo, un aumento adicional en diámetro a típicamente 10% - 20% (basado en el diámetro en la condición completamente inflada) a presiones superiores a la presión nominal se puede producir debido a la elongación de la envoltura del balón.

15 [0031] Por diámetro se refiere al diámetro exterior, por lo que desde la superficie del catéter de balón se muestra la superficie opuesta del catéter de balón en una forma idealizada redonda como se muestra en la Fig. 1

20 [0032] Por lo tanto, se requiere una cierta presión con el fin de desplegar plenamente el catéter de balón. La presión mínima requerida para lograr un despliegue completo también se conoce como la presión nominal. Un aumento adicional del diámetro sobre el presente diámetro completamente desplegado se consigue mediante el aumento de la presión más allá de la presión nominal.

25 [0033] En general, se requieren presiones de 5 MPa - 8 MPa para efectuar un completo despliegue de los balones de catéter PTCA "semi-conformes". Por encima de una presión de 5 - 8 MPa las cubiertas del balón empiezan a ampliarse como en el caso de un balón de aire y el catéter de balón aumenta su diámetro más en un espacio particular, al tratarse de un balón de catéter "semi-conforme" y no de un balón de catéter "conforme", el cual amplía adicionalmente su diámetro con la ampliación de la presión.

30 [0034] Un balón catéter ACTP "**compatible**" por lo general no se utiliza en la técnica actual para la dilatación de los vasos debido a que la envoltura del balón se pueden extender arbitrariamente y de modo no controlado, típicamente hasta 100%, así como hasta 500% del diámetro nominal. Se compone de un material similar al caucho, altamente estirable y tiene sólo una muy pequeña presión nominal hasta 2 bar (2 MPa).

35 [0035] Un balón de catéter ACTP "compatible" amplía su diámetro inicial plegado preferiblemente entre 0,7 - 0,9 mm a una presión nominal de aproximadamente 2,5 veces a aproximadamente 6,0 veces a aproximadamente 1,5 a 5 mm, debido a la implementación. Al aumentar la presión, sin embargo, un aumento adicional en el diámetro del alargamiento de la envoltura del balón puede tener lugar hasta alcanzarse la presión de rotura del catéter de balón, por lo que balones de catéter ACTP "conformes" no han encontrado ningún uso práctico. De acuerdo con la invención, sin embargo, se posibilita la aplicación debido a que la malla metálica sólo permite una presión máxima limitada y predeterminada por la estructura de la malla. La rejilla de metal debe ser tan de cerca que la envoltura del balón no se puede expresar entre puntales de malla y se coloca ante los puntales de malla. La presión de balón se puede aumentar de manera significativa a los valores de los balones "semi-compatibles". Por lo tanto: cuanto más estrecha sea la malla de rejilla metálica, cuanto mayor será la presión de balón seleccionable.

45 [0036] Con presión nominal el catéter de balón ACTP "conforme" se despliegue de modo completo y la malla metálica que lo rodea ha dado lugar a un despliegue uniforme, con lo cual estenosis calcificadas también se ampliarán sin el estiramiento de la sección del vaso no calcificado. Con presión nominal la malla metálica circundante se extiende completamente o casi completamente y un aumento adicional de presión dentro de los balones de catéter conduce a una ligera expansión de la envoltura, que está sin embargo limitada por la malla metálica máximamente extendida, con lo que la malla metálica es tan estrecha que la envoltura del balón no puede pasar a través de la malla. De este modo, un aumento adicional de la presión ya no resulta en una ampliación adicional de la envoltura, teóricamente posible, pero dificultada por la malla metálica, por lo que este aumento adicional de la presión se destina a la aplicación de una solución de fármaco de agente antiestenosis o una sustancia antiproliferativa, antiangiogénica o antireestenótica por microagujeros del modo que se explica más adelante.

60 [0037] En la presente invención, cuando se utilice un balón de catéter PTCA "**no compatible**", nos encontramos con una expansión del balón inexistente o mínimo. El balón de catéter se infla bajo presión y se despliegue durante este proceso hasta que alcance su diámetro máximo en la presión nominal. A la presión nominal, la malla metálica preferiblemente también se expande completamente y tiene una expansión uniforme hasta llevarse a cabo una estenosis calcificada. Los catéteres de balón de la invención son particularmente adecuados para la dilatación de los tapones calcificados y severamente calcificados, porque conducen a una expansión uniforme del segmento vascular y estenosis calcificada sin estiramiento excesivo de la región vascular no calcificada dentro de la estenosis. Un aumento de presión adicional sobre la presión nominal adicional en un balón de catéter ACTP "no conforme" no conduce a un incremento del diámetro, aunque sea reducido, sino sólo a un aumento del diámetro en el interior del balón de catéter. Este aumento adicional de presión, se pueden destinar específicamente a la administración de una

solución de fármaco del agente antiestenosis u otra sustancia antiproliferativa, antiangiogénica o sustancia anti-reestenosis por los microagujeros, como se explica a continuación.

5 **[0038]** Según la invención, el balón de catéter dispone de **microagujeros**, con lo que los microagujeros incluyen tanto microagujeros continuos como microagujeros ciegos. Los microagujeros continuos son microaberturas en la envoltura del balón, con lo que, sin embargo, los agujeros ciegos son microagujeros que no penetran completamente la envoltura del balón. Los microagujeros penetran por lo tanto, la envoltura del balón y permiten el flujo de una solución de fármaco a presiones más bajas, mientras que las microaberturas son agujeros ciegos en la envoltura del balón, cuyo fondo se orienta a al lumen interior de balón y se cierra por una membrana delgada, alcanzándose una  
10 cierta presión, por lo que microagujeros continuos se producen, permitiendo la salida de la solución de fármaco.

15 **[0039]** Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan **microagujeros continuos** al balón de catéter, los cuales tienen un diámetro, el cual no permite o permite que muy poco líquido pueda salir hasta alcanzarse una presión mínima, correspondiéndose preferiblemente a la presión nominal. Esto significa que desde el interior del balón de catéter hasta una cierta presión, no fluye o fluye muy poco líquido o solución a través de los microagujeros continuos y a partir de una determinada presión los microagujeros continuos se hacen transitables para el líquido o la solución. Este aspecto de la invención se describe en más detalle a continuación.

20 **[0040]** La envoltura del balón del balón de catéter dispone de microagujeros de acuerdo con la invención, los cuales se disponen preferiblemente perpendicularmente al eje longitudinal del balón de catéter a través de la envoltura del balón y permiten que un fluido pueda salir desde el interior del balón de catéter a través de estos microagujeros hacia el exterior. El paso de una solución de fármaco desde el interior del balón a través de los microagujeros hacia el exterior pueden teóricamente siempre tener lugar por los microagujeros continuos y por los microagujeros ciegos solamente después de la rotura de la membrana en la parte inferior de los microagujeros ciegos.

25 **[0041]** En los microagujeros se tratan de agujeros definidos, los cuales se producen por medio de láser y preferiblemente tienen una forma redonda. Sin embargo, no se tratan de canales en un material del balón poroso y tampoco de otros canales no rectilíneos en la envoltura del balón. Además, los microagujeros únicos no están conectados entre sí, de modo que se genere una malla de canales tridimensional. Es crucial que se trate de microagujeros definidos y reproducibles, los cuales se introducen a continuación en el material de la envoltura del balón, y no de estructuras que se forman durante la preparación de la envoltura, tales como estructuras porosas o imperfectas.

35 **[0042]** Para la producción de microagujeros se aplica preferiblemente un láser de pulso ultra-corto (USP-Laser) y, alternativamente, un láser excimer. Con estos láseres de más reciente diseño, es posible establecer pequeños agujeros en la envoltura del balón. Estos láseres tienen duraciones de pulso extremadamente cortas (nanosegundos, picosegundos, femtosegundos), potencia de pico de pulso y una longitud de onda corta de radiación láser típicamente en el rango UV. La combinación de estas propiedades de rayo láser permiten agujeros en plásticos extremadamente delgados, con diámetros tales como envolturas de balones de catéter de pocos micrómetros, sin influencias negativas térmicas significativas de las zonas de borde del agujero o en las envolturas del balón.

40 **[0043]** Alternativamente, los agujeros pueden producirse por agujeros de rayo de iones (s. Patentes US 6.585.926 B1 y US 7.115.299 B2). Con agujeros de rayo de iones, el posicionamiento de los microagujeros es poco controlable.

45 **[0044]** Se ha demostrado en la técnica actual con los balones sin malla metálica que problemas existen en relación con el diámetro de los microagujeros y la administración de fármacos en función de los problemas del tipo de balón.

50 **[0045]** En un balón no conforme casi no es posible ningún aumento de material de la envoltura del balón. Por lo tanto los microagujeros deben ser lo suficientemente grandes para que el líquido pueda fluir. Para un tamaño de agujero fijo fluye más líquido a través de los microagujeros, cuanto mayor sea la presión. Aquí es necesario elegir un diámetro de microagujeros, que asegura que en la dilatación del balón de catéter hasta la presión nominal, ningún o muy poco líquido fluye a través de los microagujeros y sólo a una presión igual o mayor que la presión nominal, los microagujeros permiten el paso de líquido al interior del catéter de balón. Por tanto, los microagujeros continuos de acuerdo con la invención están diseñados de manera que no tienen ningún o casi ningún líquido tal como solución de agente que contiene un agente activo de contraste en blanco a una presión por debajo de la presión nominal, es decir, los microagujeros continuos son en gran medida cerrados y sólo están a una presión en el intervalo de la presión nominal aceptable para un líquido. La cantidad de sustancia o el volumen de solución que contiene el fármaco que debería aplicarse, se puede controlar por presión aproximada la presión nominal y la duración de la aplicación. Si la presión nominal se encuentra, por ejemplo, en 10 MPa, a esta presión durante la dilatación dentro de un intervalo de tiempo determinado (30 segundos, por ejemplo) se aplica una cierta cantidad de sustancia en cierto volumen de solución de contraste. Si se aplica más fármaco, la presión se puede aumentar a continuación sobre la presión nominal, por ejemplo a 11 MPa, de modo que dentro del mismo intervalo de tiempo más solución de agente de contraste fluya por los microagujeros. A mayores incrementos de presión crece el volumen de soluciones de agentes de contraste que contienen sustancias aplicadas, de modo que una cantidad de sustancia exactamente definida se puede aplicar en este control de presión en conexión con la duración de la dilatación y concentración de  
65

la sustancia en el agente de contraste. Esto no es posible en ninguna de estas formas con balones de catéter ACTP del estado de la técnica.

5 **[0046]** En un balón conforme (según el estado de la técnica sin malla metálica), es muy difícil lograr una expansión uniforme del balón, de manera que balones "compatibles" en la práctica hasta el momento no tienen aplicación para catéteres de dilatación.

10 **[0047]** En balones "semi-conformes" y "conformes", la elección del **tamaño del agujero** es importante porque los microagujeros se amplían bajo presión. Si los microagujeros son demasiado pequeños, se ha de aplicar una alta presión (para que el agente activo se pueda liberar), con lo que el vaso sanguíneo se sobreextiende. Si los microagujeros son demasiado grandes, se liberará demasiado agente activo a la alta presión de balón requerida. El tamaño correcto, es decir, la determinación del diámetro correcto para los microagujeros, es esencial para la invención. Al ampliarse los agujeros de los balones compatibles y semi-conformes bajo presión, el diámetro del agujero debe ser más pequeño que los balones no conformes cuyos agujeros no se amplían bajo presión.

15 **[0048]** Este problema conocido en el estado de la técnica para balones de inyección se impedirá por la malla proporcionada según la invención. La malla metálica puede ampliarse hasta un cierto diámetro exterior y envuelve el catéter de balón expansible de tal manera que un aumento adicional de la presión no puede causar un mayor estiramiento de la envoltura del balón. De este modo, un estiramiento excesivo del vaso o una expansión no uniforme de la sección del vaso calcificado se puede evitar y un aumento adicional de presión incrementa el volumen de la solución a través de la solución de agente activo aplicada por los microagujeros.

20 **[0049]** Los microagujeros individuales y preferiblemente los microagujeros continuos tienen, de acuerdo con la invención, un diámetro interno de 0,5  $\mu\text{m}$  - 5,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 0,6  $\mu\text{m}$  - 4,0  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 0,7  $\mu\text{m}$  - 3,6  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente de 0,8  $\mu\text{m}$  - 3,3  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente de 0,9  $\mu\text{m}$  - 3,0  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente de 1,0  $\mu\text{m}$  - 2,5  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente de 1,1  $\mu\text{m}$  - 2,4  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente de 1,2  $\mu\text{m}$  - 2,3  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente de 1,3  $\mu\text{m}$  - 2,2  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente de 1,4  $\mu\text{m}$  - 2,1  $\mu\text{m}$  y más preferiblemente de 1,5  $\mu\text{m}$  - 2,0  $\mu\text{m}$ . El diámetro interior se refiere a una forma redonda idealizada de microagujeros. Si el diámetro interior no es constante en la profundidad del microagujero, el diámetro interior más pequeño se considerará el diámetro interior.

30 **[0050]** De acuerdo con la invención las siguientes características, por tanto, son esenciales para los microagujeros continuos:

- 35 a) Los microagujeros son tan pequeños que una liberación significativa del fármaco sólo se lleva a cabo a una presión elevada.  
 b) Una extensión excesiva del vaso (por un balón de catéter demasiado fuertemente ampliado por presión) se impide por la malla metálica, por ejemplo, por un marco de soporte de NiTi, el cual permite sólo un tamaño máximo, es decir, un diámetro máximo del balón de catéter dilatado.  
 40 c) Con la reducción de la presión durante la deflación del balón de catéter y, en particular, del balón de catéter semi-conforme o conforme se contraen de nuevo los microagujeros en el diámetro original y no permiten salidas posteriores de una solución que contiene el fármaco o sólo una salida muy baja.

45 **[0051]** La presente invención se refiere por tanto a un catéter de balón con un balón de catéter, con lo que el balón de catéter tiene microagujeros y el balón de catéter se recubre de una malla metálica y el balón de catéter se puede rellenar o dilatar con una solución de fármaco de un agente antiestenosis o un agente antiproliferativo, antiangiogénico o anti-reestenosis y la solución de fármaco se puede aplicar por los microagujeros y los microagujeros tienen un diámetro de 0,5  $\mu\text{m}$  a 20  $\mu\text{m}$  y el balón de catéter por  $\text{mm}^2$  tiene 0,2 a 10 microperforaciones.

50 **[0052]** Los microagujeros se colocan preferiblemente sólo en la porción cilíndrica del balón de catéter y no en ambos extremos. Preferiblemente, los microagujeros se distribuyen en gran medida de manera uniforme en la parte central del catéter de balón. La sección media se define como 80% de la longitud total del balón de catéter y 10% de la longitud total al inicio y 10% de la longitud total en el extremo del balón de catéter se definen como zonas de borde que tienen pocos o ningún microagujero (es decir, sólo 50% a 1% del número de microagujeros en la región central cilíndrica).

55 **[0053]** Además, la presente invención se refiere a un catéter de balón con un catéter de balón, con lo que el balón de catéter tiene microagujeros y el balón de catéter se recubre de una malla metálica y el catéter de balón se puede llenar o dilatar con una solución de fármaco de un agente antiestenosis o un agente antiproliferativo, antiangiogénico o anti-reestenosis y la solución de fármaco se puede aplicar utilizando los microagujeros, en los que los microagujeros se tratan de microagujeros continuos y los microagujeros tienen un diámetro de 0,5  $\mu\text{m}$  a 10,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 0,5  $\mu\text{m}$  a 5,0  $\mu\text{m}$ , y aún más preferiblemente de 1,0  $\mu\text{m}$  a 5,0  $\mu\text{m}$  y el catéter de balón por  $\text{mm}^2$  1 a 10 microagujeros continuos.

60 **[0054]** El término "continuo" como se usa en el presente documento significa que los microagujeros pasan a través

de la envoltura del balón del catéter de balón y por lo tanto la solución de fármaco contenida en la dilatación en el interior del catéter de balón puede salir a través de estos microagujeros de dentro hacia fuera.

**[0055]** Esto es diferente en microagujeros ciegos. Estos son microagujeros, que no son continuos, por lo que no penetran completamente la envoltura del balón del balón de catéter, sino que en la parte inferior del microagujero ciego todavía permanece una fina capa de material o una membrana delgada, de modo que el microagujero ciego sea un microagujero no penetrante y la solución de sustancia en el interior del balón de catéter en caso de dilatación pueda salir, cuando esta capa de material delgado o esta membrana delgada se acumulan durante la dilatación debido a la presión.

**[0056]** De acuerdo con la invención el balón de catéter también puede estar previsto de **microagujeros ciegos** en lugar de microagujeros continuos, con lo que el envoltorio del balón no está completamente perforado (a diferencia de a través de los microagujeros). Como agujeros ciegos se describe aquí un agujero que no penetra completamente la envoltura del balón, por lo que sólo tiene una cierta profundidad. La profundidad del agujero ciego debería llevar preferiblemente al menos 70% del espesor de pared del balón descrito, más preferiblemente al menos 80% y aún más preferiblemente al menos 90% del espesor de pared del balón.

**[0057]** Los microagujeros ciegos individuales tienen preferiblemente un diámetro interno de 1,0 µm - 30,0 µm, preferiblemente 1,5 µm - 25,0 µm, más preferiblemente de 2,0 µm - 20,0 µm, aún más preferiblemente de 2,3 µm - 15,0 µm, aún más preferiblemente de 2,5 µm - 10,0 µm, aún más preferiblemente de 2,7 µm - 8,0 µm, incluso más preferiblemente de 2,9 µm - 6,0 µm, y más preferiblemente de 3,0 µm - 4,0 µm. El diámetro interior consiste en una forma redonda idealizada de los microagujeros ciegos. Si el diámetro interior de la profundidad de la microperforación no es constante, el diámetro interior más pequeño se denomina diámetro interior.

**[0058]** Preferiblemente, los microagujeros ciegos se producen por radiación láser, en particular por medio de láseres de pulso ultra corto (laser USP) y alternativamente por medio de láser excimer. Alternativamente, los agujeros ciegos pueden producirse por la perforación de rayos de iones.

**[0059]** El espesor de pared del balón que queda en el fondo de los microagujeros ciegos es como una membrana pequeña. Tras la aplicación de catéter de balón con presión nominal y con un pico de presión corto, se rompe el espesor de pared restante (membranas), separándose el microagujero ciego del volumen interno del catéter de balón y abriéndose los orificios y liberándose el agente activo. Es decir, por la explosión o la rotura de la capa de material restante en el fondo de un microagujero ciego se constituye del microagujero ciego un microagujero continuo.

**[0060]** Los microagujeros ciegos tienen tres ventajas en relación a los microagujeros continuos:

- a) Mientras que el espesor de la pared del balón restante no esté agrietado en los microagujeros ciegos, no se libera agente activo de modo fiable.
- b) El balón de catéter puede someterse a una presión más alta, antes de que cualquier medicamento se administre.
- c) En los microagujeros ciegos se puede formar grandes secciones de orificio transversales. A pesar de la gran sección de microagujero ciego transversal una alta presión de balón se puede construir, es decir, el balón puede aplicar una fuerza alta para abrir el vaso estenótico.

**[0061]** La presente invención por lo tanto también se refiere a un catéter de balón que tiene un balón de catéter, con lo que el balón de catéter comprende microagujeros y el balón de catéter se recubre de una malla metálica y el balón de catéter se puede llenar y/o dilatar con una solución de fármaco de un agente antistenosis o un agente antiproliferativo, antiangiogénico o anti-reestenosis, por lo que los microagujeros se tratan de microagujeros ciegos, los cuales alcanzan una profundidad de al menos 70%, preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 90%, del espesor de pared de la envoltura del balón de catéter en la envoltura de balón.

**[0062]** La presente invención se refiere además a un catéter de balón que tiene un balón de catéter, con lo que el balón de catéter tiene microagujeros y el balón de catéter está recubierto de una malla metálica y el balón de catéter se puede llenar o dilatar con una solución de agente activo de un agente antiestenosis o antiproliferativo, antiangiogénico o antireestenótico, por lo que los microagujeros se tratan de microagujeros ciegos que se extienden hasta una profundidad de al menos 70%, preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 90%, del espesor de pared de la envoltura de balón del balón de catéter en la envoltura del balón y las envolturas de balón situadas entre los microagujeros ciegos y el interior del balón de catéter estallan a una presión de 8 MPa, preferiblemente 6 MPa, más preferiblemente de 5 MPa.

**[0063]** La envoltura del balón situada entre el microagujero ciego y el interior del balón de catéter también se conoce como una capa delgada de material o membrana delgada en el presente documento y el material restante de la envoltura de balón en la parte inferior de cada microagujero ciego. Este es el material que está separado en un microagujero continuo en comparación con un microagujero ciego. En el fondo de una capa de material restante de microagujero ciego actúa como una membrana y es un llamado punto de rotura controlada, ya que esta capa de

material explota a una cierta presión en la dilatación del balón de catéter.

**[0064]** Por lo tanto, la presente invención también incluye un catéter de balón con un balón de catéter, con lo que el balón de catéter tiene microagujeros y el balón de catéter se recubre de una malla metálica y el balón de catéter se puede llenar y/o dilatar con una solución de agente activo de un agente antiestenosis o un agente antiproliferativo, anti-angiogénico o anti-reestenosis, por lo que los microagujeros se tratan de microagujeros ciegos, los cuales alcanzan una profundidad de al menos 70%, preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 90%, el extender el espesor de la pared de la envoltura del balón del balón de catéter en la envoltura del balón y se pueden romper. Además, la solución de fármaco después de la explosión de los microagujeros ciegos rompibles es aplicable.

**[0065]** Por lo tanto, la presente invención incluye también un catéter de balón con un balón de catéter, con lo que el balón de catéter tiene microagujeros y el balón de catéter se recubre de una malla metálica y el balón de catéter se puede llenar y/o dilatar con una solución de agente activo de un agente antiestenótico o un agente antiproliferativo, anti-angiogénico o agente antireestenótico, con lo que los microagujeros se tratan de microagujeros ciegos, los cuales alcanzan una profundidad de al menos 70%, preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 90%, del espesor de pared de la envoltura de balón del balón de catéter en la envoltura del balón y tienen un diámetro de 2,0  $\mu\text{m}$  a 20,0  $\mu\text{m}$  y preferiblemente el balón de catéter tiene por  $\text{mm}^2$  0,2 a 6 microagujeros ciegos.

**[0066]** Los balones de catéter con microagujeros ciegos son preferiblemente semi-conformes y más preferiblemente balones no conformes. El material de los balones no conformes no es extensible y puede llegar a estallar de modo particularmente seguro por altas presiones de balón.

**[0067]** Los microagujeros ciegos pueden tener el mismo diámetro de agujero que los microagujeros continuos, teniendo preferiblemente secciones de orificio transversales algo más grandes, puesto que el espesor de agujero restante (membrana) en una sección transversal mayor puede causarse a estallar más fácilmente. Secciones transversales de agujero más grandes pueden, por tanto, también realizarse, ya que la membrana de los microagujeros ciegos, incluso en grandes diámetros del agujero permite una alta acumulación de presión en el balón de catéter o impide la liberación no deseada del agente activo a bajas presiones.

**[0068]** Los microagujeros ciegos individuales son algo más grandes que las microagujeros continuos y tienen de acuerdo con la invención un diámetro interior de 0,1  $\mu\text{m}$  - 10,0  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 1  $\mu\text{m}$  - 6,0  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 2  $\mu\text{m}$  - 5  $\mu\text{m}$ . El diámetro interior se refiere a una forma redonda idealizada de los microagujeros ciegos. Si el diámetro interior no se mantiene constante en la profundidad del agujero ciego, el diámetro interior más pequeño se considerará el diámetro interior.

**[0069]** De acuerdo con la invención, por tanto, las siguientes características son esenciales para los microagujeros ciegos:

- a) El diámetro del agujero o de la sección transversal de los microagujeros ciegos se elige de modo que una rotura del espesor de pared de balón (membrana) restante a una presión elevada (presión nominal) y en un pico de presión se produce de manera segura.
- b) Una extensión excesiva del vaso (por un balón de catéter demasiado fuertemente incrementado) se impide por la malla metálica, por ejemplo, un marco de soporte NiTi, el cual permite sólo un tamaño máximo determinado, es decir, un diámetro máximo del balón de catéter dilatado.

**[0070]** El número de microagujeros por  $\text{mm}^2$  de superficie de balón es preferiblemente entre 0,2 y 10, más preferiblemente entre 0,5 y 9 o de 1 a 8. En el balón de catéter el **número de microagujeros continuos** por  $\text{mm}^2$  de superficie es de entre 0,5 y 10, preferentemente entre 1 y 10, más preferiblemente entre 1 y 8 microagujeros o 4-5 microagujeros. El **número de microagujeros ciegos** por  $\text{mm}^2$  de superficie a causa algo más reducido por los diámetros de agujero ligeramente mayores en comparación con los microagujeros, y es de entre 0,2 y 8, preferiblemente entre 0,2 y 6, o entre 0,5 y 6 agujeros ciegos, preferiblemente de 1 a 3 agujeros ciegos. En los extremos distal y proximal del balón de catéter se encuentran menos o ningún microagujero continuo o microagujero ciego más. Se prefiere que los microagujeros continuos o microagujeros ciegos se distribuyan uniformemente en el segmento medio del balón de catéter. Como segmento medio se designa la zona del balón de catéter, la cual se amplía en la dilatación a una forma cilíndrica. Los microagujeros pueden introducirse en forma de un diseño de cuadros o en la forma de un empaquetamiento de esferas en la envoltura del balón.

**[0071]** El balón de catéter se expande preferiblemente por medio de una **solución de agente de contraste**, el cual se presiona en el interior del balón. Esta solución también incluye uno o más agentes antireestenóticos o antiestenóticos. Por medio de esta solución se aplica una presión en el interior del balón de catéter, el cual primero despliega el balón, sin estirar la envoltura del balón y a una cierta presión, la cual preferiblemente corresponde a la presión nominal, se expande la envoltura del balón con el balón completamente desplegado.

**[0072]** La presente invención se refiere por lo tanto a un balón de catéter que tiene un balón de catéter, con lo que el balón de catéter tiene microagujeros y se recubre de una malla metálica y el balón de catéter se puede llenar en el

interior con una solución de fármaco de un agente antiestenótico o un agente antiproliferativo, antiangiogénico o antireestenótico, pudiéndose aplicar por la envoltura de balón del balón de catéter.

5 [0073] La presente invención también se refiere a un catéter de balón con un balón de catéter, con lo que el balón de catéter tiene microagujeros en forma de microagujeros continuos o microagujeros ciegos y se recubre de una malla metálica y el balón de catéter en el interior se puede llenar con una solución de fármaco de un agente antiestenótico o un agente antiproliferativo, antireestenótico, pudiéndose aplicar a través de la envoltura del balón de catéter.

10 [0074] Los microagujeros están configurados de tal manera que los microagujeros dejan pasar durante el despliegue ninguna o sólo muy pequeñas cantidades de la solución líquida, en particular, de la solución de agente de contraste para la dilatación del balón. Sin embargo después del despliegue completo y aumento adicional de la presión, la envoltura del balón de un balón de catéter "semi-conforme" o "conforme" comienza a estirarse, estirándose por lo tanto también los microagujeros, es decir, los microagujeros aumentan su diámetro interior. Sólo a partir de esta presión permiten los microagujeros que una cantidad significativa del fluido de dilatación, es decir, en particular, la solución de agente de contraste o la solución de fármaco, con o sin medios de contraste, escape desde el interior del balón al exterior.

20 [0075] El catéter de balón de acuerdo con la invención comprende un balón de catéter con microagujeros, el cual se abre primero a una cierta presión dentro del balón de catéter y una solución, preferiblemente una solución acuosa, se libera bajo presión, aplicándose preferiblemente al mismo tiempo también para la dilatación del balón de catéter y también contiene preferiblemente un agente de contraste y al menos un agente antireestenótico o un medio antiestenótico. Además, es posible aplicar un cierto volumen de esta solución y con ello inyectar una cantidad precisa de fármaco en la pared del vaso o más bien pulverizarse bajo presión, debido a la concentración conocida de la sustancia en la solución. Esto también permitirá por primera vez que se realice un estudio de la concentración más reducida necesaria de sustancia antireestenótica, ya que hasta el momento no existe ninguna posibilidad de aplicar una cantidad precisa de sustancia antireestenótica y, además, aplicarse directamente al sitio de acción, es decir, para aplicarse directamente al vaso. Los recubrimientos de balón que contienen agente activo de acuerdo con el estado de la técnica emplean, aunque sólo se apliquen localmente, probablemente todavía una dosis innecesariamente alto de agente activo.

30 [0076] La posibilidad de aplicar un medio antiestenótico precisamente dosificado al lugar de acción varias veces en intervalos de tiempo cortos, permite por vez primera un tratamiento de la estenosis calcificada y permite su disolución.

35 [0077] Preferiblemente, los microagujeros se abren en un balón de catéter "semi-conforme" o "compatible" de una **presión interna del balón** de 2 MPa, más preferiblemente de 4 MPa, incluso más preferiblemente de 5 MPa, aún más preferiblemente de 6 MPa, aún más preferiblemente de 7 MPa y más preferiblemente de 8 MPa. En un balón de catéter "no conforme" se someten los agujeros primero a una presión interna del balón de 5 MPa, más preferiblemente de 8 MPa, incluso más preferiblemente de 10 MPa, y más preferiblemente de 12 MPa una dosis apreciable de fármaco. A partir de esta presión interna de balón, los balones son adecuados para la aplicación de una solución acuosa y, en particular, una solución acuosa, al menos un fármaco anti-reestenótico o medio antistenótico que contiene solución de agente de contraste. En general se puede decir que el balón de catéter de acuerdo con la invención a una presión interna del balón de 2 a 15 MPa es adecuado para la administración de una solución de fármaco, preferiblemente una solución de agente de contraste que contiene el fármaco o una solución de fármaco con un agente de contraste.

50 [0078] Si se añade al líquido de dilatación y, preferiblemente, a la solución de agente de contraste, un **agente antireestenótico** y/o un **agente antiestenótico**, se inyecta el agente antireestenótico y/o el agente antiestenótico de esta manera directamente en la pared del vaso y el tejido circundante, ya que el suministro del fármaco antireestenótico y/o la solución que contiene el agente antiestenótico se lleva a cabo bajo alta presión. Por lo tanto, el fármaco antireestenótico o el agente antiestenótico se aplica directamente al lugar necesario. Además, una gran ventaja es que el medicamento no se encuentra en la superficie del balón, donde puede disolverse fácilmente, sino que se aplica como una solución desde el interior del balón, lo que hace posible aplicar una cantidad definida de compuesto activo en un volumen definido de solución de agente. Preferiblemente, por tanto, se aplica una solución de agente de contraste que contiene el compuesto activo o una solución de agente, el cual contiene un agente de contraste, por lo que esta solución se aplica también para la dilatación del balón de catéter.

60 [0079] Como solución de agente de contraste para la inflación del balón de catéter se puede aplicar los agentes de contraste yodados convencionales para la angioplastia.

[0080] Como **agentes antireestenóticos** se emplean sustancias antiinflamatorias, citostáticas, citotóxicas, antiproliferativas, antimicrotubulares, antineoplásicas, antiangiogénicas, antimigrativas atrombogénicas y antitrombogénicas.

65 [0081] Como sustancias antiinflamatorias, antitumorales, citotóxicas, antiproliferativas, de antimicrotúbulo,

antiangiogénicas, anti-neoplásicas, antimigrativas, atrombogénicas y otras se pueden usar preferiblemente sustancias atitrombógenicas: vasodilatadores, sirolimus (rapamicina), somatostatina, tacrolimus, roxitromicina, dunaimicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, claritromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, etobósido, tenipósido, nimustina, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxioxiciclofosfámid, estramustina, melfalán, ifosfamida, tropfosfámid, clorambucilo, bendamustina, dacarbazina, busulfán, procarbazona, treosulfano, tremozolómid, tiotepa, daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrona, idarubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomycin, metotrexato, fludarabina, fludarabina-5'-dihidrógenofosfato, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracilo, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, carboplatino, cisplatina, oxaliplatino, amsacrina, irinotecan, topotecan, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, aldesleucina, tretinoína, asparaginasa, pegasparsa, anastrozol, exemestano, letrozol, formestano, aminoglutetemida, adriamicina, azitromicina, espiramicina, cefarantina, 8- $\alpha$ -ergolina, dimetilergolina, agroclavina, 1-alilisurida, 1-aliltergurida, bromergurida, bromocriptina (ergotaman-3',6', 18-triona, 2-bromo-12'-hidroxi-2'-(1-metiletilo)-5'-(2-metilpropilo)-, (5'alfa)-, elimoclavina, ergocristinina (ergotaman-3',6', 18-triona, 12'-hidroxi-2'-(1-metiletilo)-5'-(fenilmetilo)-, (5'alfa)-, ergocristinina, ergocornina (ergotaman-3',6', 18-triona, 12'-hidroxi-2',5' bis (1-metiletilo)-, (5'alfa)-), ergocornina, ergocriptinina (ergotaman-3',6', 18-trioles, 12'-hidroxi-2'-(1-metiletilo)-5'-(2-metilpropilo)-, (5'alfa) - (9Cl)), ergocriptinina, ergonovina, ergonovina (ergobasina, INN: ergonovina, (8beta(S))-9,10-didehidro-N-(2-hidroxi-1-metiletilo)-6-metilo-ergolina-8-carboxamida), ergosina, ergosinina, ergotmetrinina, ergotamina (ergotaman-3',6', 18-triona, 12'-hidroxi-2'-metilo-5'-(fenilmetilo)-, (5'alfa) - (9Cl)), ergotamina y lergotaminina, ergovalina (Ergotaman-3',6',18-triona, 12'-hidroxi-2'-metilo-5'-(1-metiletilo)-, (5'alfa)-), lergotril, lisurida (CAS-Nr.: 18016-80-3, 3-(9,10-didehidro-6-metilergolina-8alfa-il)-1,1-dietilarnstoff), lisergol, ácido lisérgico (ácido D-lisérgico), amida del ácido lisérgico (LSA, D-amida de ácido lisérgico), dietilamida de ácido lisérgico (LSD, D-dietilamida del ácido lisérgico, INN: amida lisérgica, (8 $\beta$ )-9,10-didehidro-N,N-dietilo-6-metilo-ergolina-8-carboxamida), ácido isolisérgico (D-ácido isolisérgico), amida de ácido isolisérgico (D-amida de ácido isolisérgico), amida de ácido isolisérgico (D-dietilamida de ácido isolisérgico) mesulergina, metergolina, metergina (INN: metilergonovina, (8beta(S))-9,10-didehidro-N-(1-(hidroximetilo)propilo)-6-metilo-ergolina-8-carboxamida), metilergometrina, metisergida (INN: metisergida, (8beta)-9,10-didehidro-N-(1-(hidroximetilo)propilo)-1,6-dimetilo-ergolina-8-carboxamida), pergolida ((8 $\beta$ )-8-(metiltio)metilo)-6-propilo-ergolina) protergurida y tergurida, celecoxip, talidomida, Fasudil®, ciclosporina, SMC-proliferación-inhibidor-2w, epotilonas A y B, mitoxantrona, azatioprina, micofenolatomofetilo, c-myc-antisentido, b-myc-antisentido, ácido betulínico, camptotecina, PI-88 (oligosacárido sulfónico), hormona estimuladora de melanocitos ( $\alpha$ -MSH), proteína C activada, IL1- $\beta$  inhibidor, timosina  $\alpha$ -1, ácido fumárico y sus ésteres, calcipotriol, tacalcitol, lapachol,  $\beta$ -lapachona podoflotoxina, betulina, ácido de podofilina-2-etilhidrazido, molgramostima (rhuGM-CSF), peginterferón  $\alpha$ -2b, lanograstim (r-HuG-CSF), filgrastim, macrogol, dacarbazina, basiliximab, daclizumab, selectina (citoquinantagonista), inhibidores de CETP, cadherinas, inhibidores de citoquina, inhibidor de COX-2, NF-kB, angiopoptina, ciprofloxacina, camptotecina, fluroblastina, anticuerpos monoclonales, que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas bFGF, probozol, prostaglandina, 1,11-dimetoxicantina-6-ona, 1-hidroxi-11-metoxicantina-6-ona, escoplectina, colchicina, NO-donores como pentaeritritiltetranitrato y sindnoyemina, S-nitrosados, tamoxifen, estaurosporina,  $\beta$ -estradiol,  $\alpha$ -estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, estradiolcipionato, estradiolbenzoato, tranilast, camebacaurina y otros terpenoides, que se utilizan en el tratamiento de cáncer, verapamilo, inhibidores de quinasa de tirosina (tirfostinas), ciclosporina A y B, paclitaxel y sus derivados tales como 6- $\alpha$ -hidroxipaclitaxel, baccatina, taxotere, producido sintéticamente como oligómeros macrocíclicos de subóxido de carbono derivados también de fuentes naturales (MCS) y sus derivados, mofebutazona, acetmetacina, diclofenaco, lonazolac, dapsona, o-ácido carbamoilfenoxicético, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, cloroquinafosfato, penicilamina, tumstatina, avastina, D-24851, SC-58125, hidroxicloquina, auranofina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol, celecoxib,  $\beta$ -sitosterol, ademetonina, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, benzocaína, escina, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A-E, indanocina, nocadazol, proteínas S 100, bacitracina, vitronectina-antagonistas de receptores, azelastina, inhibidor tisular de proteinasa metálica de guanidilciclasa-estimulador incorpora 1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos en portadores virales, fragmentos de ADN y ARN, plaminógeno-inhibidor de activador-1, inhibidor de activador del plasminógeno-2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores VEGF, IGF-1, agentes activos del grupo de antibióticos tales como cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefotixina, tobramicina, gentamicina, penicilinas tales como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, antitrombóticos como argatroban, aspirina, abciximab, antitrombina sintética, bivalirudina, coumadina, enoxaparina, heparina desulfónica y N-reacetilada, activador tisular del plasminógeno, GPIIb/IIIa-receptor de membrana de plaquetas, factor X $_a$ -inhibidor de anticuerpos, inhibidores de interleucina, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, sal sódica de 2-metiliazolidina-2,4-prouroquinasa de ácido dicarboxílico, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores como dipiramidol, trapidilo, nitroprusiato, antagonistas de PDGF como triazolopirimidina y seramina, inhibidores de ECA como captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasa, prostaciclina, vasiprost, interferón  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, inhibidores de apoptosis, reguladores de apoptosis tales como p65, NF-kB o Bcl-xL oligonucleótidos antisentido, halofuginona, nifedipina, tocoferol, vitamina B1, B2, B6 y B12, ácido fólico, tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, ácido boswélico y sus derivados, leflunomida, anaquinra, etanercept, sulfasalazina, etopósido, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolon, mutamicina, procainimida, D24851, SC-58125, ácido de retinol, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotolol, amidoron, esteroides producidos natural y sintéticamente tales como briofilina A, inotodiol, maquirosida A, galaquinosida, mansonina, estreblosida,

hidrocortisona, dexametasona, sustancias no esteroideas (AINES), como el fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona y otros agentes antivirales como aciclovir, ganciclovir y zidovudina, agentes antifúngicos como el clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, antiprozoal como cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales adicionales como hipocaesulina, barringtogenol-C21-angelat, 14-dehidroagrostistaquina, agrosquerina, agrosquerina, agrostistaquina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatodiolida, 4,7-ácido oxícicloanisomérico, bacarinoide B1, B2, B3 y B7, tubeimosida, bruceanol A, B y C, bruceantinosida C, yadanzosida N y P, isodeoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, zeorina, iso-iridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longicaurina B, sculponeatina C, camebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidro-6-alfa-xenecioiloxichaparrina, taxamairina A y B, regenilol, triptolida, cimarina adicional, apocimarina, ácidos aristolóquicos, anopterina, hidroxianopterina, anemonina, protoanemonina, berberina, queliburincloruro, cictoxina, sinococulina, bombrestatina A y B, cudraisoflavon A, curcumina, dihidronitidina, nitidincloruro, 12-beta-hidroxipregnadien 3,20-diona, bilobol, ginkgol, ácido de ginkgol, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, inotodiol, glucósido 1 a, podofilotoxina, justicidina A y B, lareatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirosida A, marchantina A, maitansina, licoricidina, margetina, pancratistatina, liriodenina, oxoushinsunina, aristolactam-all, bispartenolidina, periplosida A, ghalakinosida, ácido ursólico, deoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido de manwuweiz, metilsorbifolina, sfateliacrómico, stizofilina, mansonina, estreblosida, akagerina, dihidrousambaransina, hidroxiusambarina, pentamina estrichnopentamina, estrichnofilina, usambarina, usambarensina, berberina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, lariciresinol, metoxilariciresinol, siringaresinol, umbeliferon, afromoson, acetilvismion B, desacetilvismion A, vismion A y B, y aminoácidos tales como la cistina y sales, hidratos, solvatos, enantiómeros, racematos, mezcla de enantiómeros, mezcla de diastereómeros; metabolitos, profármacos, y mezclas de las sustancias anteriormente mencionadas.

**[0082]** Como sustancias antireestenóticas son particularmente adecuadas paclitaxel y derivados de paclitaxel, tales como taxotere, bacatinas, 7-xilosilo-10-desacetilo, cefalomanina, 10-desacetilo-7-epitaxol, 7-epitaxol, 10-deacetilcefalomanina, 7-desoxi-docetaxol, pataxane 7,8-ziclopropataxano, 2-azetidona N-sustituida, 6,7-epoxi-paclitaxel, paclitaxel 6,7-modificado, 10-deacetoxitaxol, 10-desacetiltaxol (de 10-desacetilbacatina III), y derivados de fosfonooxi- y carbonato de taxol, taxol 2',7-disódico-1,2-bencenodicarboxilato, derivados de 10-desacetoxi-11,12-dihidrotaxol-10,12(18)-dieno, 10-deacetoxitaxol, protaxol (2'-y/o 7-O-éster derivados), 2'-y/o 7-O-derivados de carbonato de paclitaxel, fluortaxol, 9-deoxotaxano, 13-acetilo-9-deoxobacatina III, 9-deotaxol, 7-desoxi-9-deoxotaxol, 10-desacetoxi-7-desoxi-9-deoxotaxol, 2'-acriloiltaxol sulfonado, derivados de 2'-O-taxol de ácido de acilo sulfonados, succiniltaxol, 2'-gamma-aminobutirililtaxol, 2'-acetiltaxol, 7-acetiltaxol, 7-glicina-carbamato-taxol, 2'-OH-7-PEG(5000)-carbamato-taxol, derivados de 2'-benzoilo de paclitaxel, 2',7-dibenzoil-taxol, 2'-acetiltaxol; 2',7-diacetiltaxol; 2'-succiniltaxol; 2'-(beta-alanilo)-taxol, derivados de etilenglicol de 2'-succiniltaxol, 2'-glutariltaxol, 2'-(N,N-dimetilglicilo)-Taxol, 2'-(2-(N,N-dimetilamino)propionilo)taxol, 2'-ortocarboxibenzoil-taxol, derivados de ácido carboxílico de taxol 2'-alifáticos, 2'-N,N-dietilaminopropionilo)taxol, 7-(N,N-dimetilglicilo)taxol, 2',7-di-(N,N-dimetilglicilo)taxol, 7-(N,N-dietilaminopropionilo)taxol, 2',7-di(N,N-dietilaminopropionilo)taxol, 2'-(L-glicilo)taxol, 7-(L-glicilo)taxol, 2',7-di(L-glicilo)taxol, 2'-(L-alanilo)taxol, 7-(L-alanilo)taxol, 2',7-di(L-alanilo)taxol, 2'-(L-leucilo)taxol, 7-(L-leucilo)taxol, 2',7-di(L-leucilo)taxol, 2'-(L-isoleucilo)taxol, 7-(L-isoleucilo)taxol, 2',7-di(L-iso-leucilo)taxol, 2'-(L-valilo)taxol, 7-(L-valilo)taxol, 2',7-di(L-valilo)taxol, 2'-(L-fenilalanilo)taxol, 7-(L-fenilalanilo)taxol, 2',7-di(L-fenilalanilo)taxol, 2'-(L-prolilo)taxol, 7-(L-prolilo)taxol, 2',7-di(L-prolilo)taxol, 2'-(L-lisilo)taxol, 7-(L-lisilo)taxol, 2',7-di(L-lisilo)taxol, 2'-(L-glutamilo)taxol, 7-(L-glutamilo)taxol, 2',7-di(L-glutamilo)taxol, 2'-(L-arginilo)taxol, 7-(L-arginilo)taxol, 2',7-di(L-arginilo)taxol, (N-desbenzoil-N-terc-(butoxicarionilo)-10-desacetiltaxol, bacatina III, 10-desacetilbacatina III, brevifolol, yunantaxusina, taxusina, 14-beta-hidroxi-10-deacetilbacatina III, desbenzoil-2-derivados de acilpaclitaxel, derivados de benzoatpaclitaxel, 18-cadena lateral-derivados de paclitaxel sustituidos, análogos de paclitaxel clorados, derivados de paclitaxel de éter de metoxi C4, derivados de taxano de sulfonamida, análogos de paclitaxel bromados, derivados de girard-taxol, paclitaxel de nitrofenilo, derivados de paclitaxel sustituidos 10-deacetilato, derivados de 14-beta-hidroxi-10-desacetilbacatina III, derivados de taxano C7, derivados de 2-desbenzoil-2-aciltaxano, derivados de paclitaxel de 2-debenzoil, derivados de paclitaxel 2-acilo, 10-taxol de desacetilo A, 10-taxol de desacetilo B, análogos de paclitaxel 2-arilo-4-acilo, análogos de paclitaxel de éster orto, bacatina VII; bacatina VI; bacatina IV; 7-epi-bacatina III; bacatina V; bacatina I; bacatina A; epitaxol.

**[0083]** Por otra parte, en particular, la rapamicina (sirolimus) y los derivados de rapamicina preferiblemente como metilrapamicina, biolimus A9, deforolimus, everolimus, miolimus, novolimus, pimecrolimus, ridaforolimus, tacrolimus, temsirolimus, zotarolimus, 40-O-(2-hidroxietilo)rapamicina (everolimus), 40-O-bencilo-rapamicina, 40-O-(4'-hidroximetilo)bencilo-rapamicina, 40-O-[4'-(1,2-dihidroxietilo)]bencilo-rapamicina, 40-O-alilo-rapamicina 40-O-[3'-(2,2-dimetilo-1,3-dioxolano-4(S)-il) prop-2'-en-1'-il]-rapamicina, (2':E,4'S)-40-O-(4',5'-dihidroxipent-2'-en-1'-il)-rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etoxicarbonilmetilo-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propilo-rapamicina, 40-O-(6-hidroxi)hexilo-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etilo-rapamicina, 40-O-[(3S)-2,2-dimetildioxolano-3-il]metilo-rapamicina, 40-O-[(2S)-2,3-dihidroxiprop-1-il]-rapamicina, 40-O-(2-acetoxi)etilo-rapamicina, 40-O-(2-nicotinoiloxi)etilo-rapamicina, 40-O-[2-(N-morfolino)acetoxi]etilo-rapamicina, 40-O-(2-N-imidazolilacetoxi)etilo-rapamicina, 40-O-[2-(N-metilo-N'-piperazinilo)acetoxi]etilo-rapamicina, 39-O-desmetilo-39,40-O, O-etileno-rapamicina, (26R)-26-dihidro-40-O-(2-hidroxi)etilo-rapamicina, 28-O-metilrapamicina, 40-O-(2-aminoetilo)-rapamicina, 40-O-(2-acetaminoetilo)rapamicina, 40-O-(2-nicotinamidoetilo)-rapamicina, 40-O-(2-(N-metilo-imidazo-2'-ilcarbetoxamido)etilo)-rapamicina, 40-O-(2-etoxicarbonilaminoetilo)rapamicina, 40-O-(2-tolilsulfonamidoetilo)-rapamicina, 40-O-[2-(4',5'-dicarboetoxi-1',2',3'-triazol-1'-il)-etilo]rapamicina, 42-epi(tetrazolilo)rapamicina (tacrolimus), y 42-[3-hidroxi-2-(hidroximetilo)-2-

metilpropanoato]rapamicina (temsirolimus)

5 [0084] En lugar de o además de los compuestos antiestenóticos, los agentes activos pueden también liberarse agentes para disolver las calcificaciones a través de los microagujeros en la envoltura de balón del balón de catéter, que se denominan aquí medios antiestenóticos. Ejemplos de medios antiestenóticos son medios de entcalcificación, medios de decalcificación y medios de reducción de estenosis.

10 [0085] Con ello, no se trata primero el resultado de la estenosis por ampliación del vaso estrechado, sino la causa, es decir, la estenosis calcificada en sí.

15 [0086] Calcificaciones duras consisten en carbonato de calcio. Para la disolución de carbonato de calcio se puede utilizar como medios antistenóticos, siempre en una concentración baja y tolerable, ácidos orgánicos, tales como ácido láctico, ácido glucónico, ácido propiónico, ácido acético, ácido cítrico, etc., lactatos solubles en carbonato de calcio, gluconatos, propionato, acetato o citrato, o también ácidos inorgánicos. Por medio de los balones de catéter previstos de microorificios continuos o microagujeros ciegos, los medios antiestenóticos se pueden administrar. En un solo procedimiento de angioplastia, el medio antiestenótico puede administrarse con precisión en intervalos cortos secuencialmente y de modo múltiple, sin que el catéter de balón se extraiga de forma intermitente del vaso. La administración en intervalos cortos de tiempo es necesaria para desinflar el catéter de balón y para restaurar el flujo sanguíneo en el vaso y evitar con ello el desabastecimiento del corazón. Esta administración múltiple del agente activo también es necesaria para lograr un efecto suficiente a las bajas concentraciones del medio antiestenótico o debido a la dilución en la sangre.

25 [0087] En la frecuente esclerosis coronaria, en la que múltiples estenosis coronarias se distribuyen en los vasos coronarios, también es posible tratar sucesivamente todas las estenosis calcificadas con un solo catéter de balón liberador de fármaco y en gran medida disolver al menos las pequeñas calcificaciones. El catéter de balón micro-perforado se coloca en los sitios vasculares calcificados y se amplía con presión para la administración del agente activo se amplió, del modo descrito en el presente documento.

30 [0088] Además, la superficie del balón de catéter se recubre de una **malla metálica**. Esta malla metálica asegura una dilatación uniforme de los balones de catéter y por lo tanto un incremento uniforme del segmento de vaso estenótico y una minimización del peligro de un sobreestiramiento del vaso.

35 [0089] En el estado de la técnica, se acepta falsamente que en la fijación de un stent en la sección del vaso estenótica el stent tiene la función de mantener el vaso mecánicamente abierto después de la dilatación y retirada del balón de catéter abierta y el retroceso, es decir, para contrarrestar la contra-presión, y la fuerza de recuperación del vaso. Esta perspectiva se denomina aquí como no aplicable. Debido a la perspectiva anterior los stents se conocen también como soportes vasculares, lo cual tampoco es aplicable.

40 [0090] El stent asegura principalmente una dilatación uniforme, además sólo de modo complementario mantener abierta mecánicamente la sección del vaso. Por tanto, se asumió también erróneamente que la introducción del stent llevaría el stent a mantener el vaso abierto y evitaría la reestenosis. En realidad, sin embargo, el stent evita el sobreestiramiento unilateral del vaso durante la dilatación del balón, del modo que se explica a continuación.

45 [0091] En la primera inflación del balón, el stent se coloca inmediatamente en la pared (calcificada) del vaso. Al inicio de la dilatación de los vasos, el stent puede abrirse entonces completamente al lado no calcificado. Después de la dilatación completa de los puntales del stent en un lado, las bandas deben estirarse en el lado opuesto. Por lo tanto, el vaso se estira uniformemente y suavemente. Con ello el balón no puede estirar unilateralmente el vaso.

50 [0092] La fuerza del stent o de los puntales del stent es por lo tanto sólo importante para evitar roturas de la banda durante la dilatación con presión alta del balón. No se requiere alta resistencia, para apoyar el vaso abierto y un retroceso, es decir, para prevenir el re-estrechamiento de los vasos, debido a fuerzas de retroceso. Sin embargo, no se puede descartar por completo una función de apoyo y sus efectos positivos. Sin embargo, para ello son suficientes fuerzas considerablemente inferiores, especialmente cuando ninguna fuerza externa se ejerza sobre los vasos que conllevaría un reestrechamiento y contrarrestaría la presión arterial de una vasoconstricción dentro de los vasos.

55 [0093] Puesto que un stent actualmente no consiste en materiales bioreabsorbibles y, especialmente, en metales y aleaciones de metal, un stent implantado dispone de un cuerpo extraño permanente en el cuerpo del paciente, lo que puede causar problemas tras un tiempo considerable (algunos años), como han demostrado las publicaciones con respecto a la trombosis tardía.

60 [0094] Por lo tanto, una ventaja de la presente invención es que la implantación de un stent no es obligatorio para la mejor reducción posible o prevención de una reestenosis.

65 [0095] De este modo, la dilatación uniforme de los balones de catéter es de particular importancia. Sin embargo, esto puede lograrse igualmente con una malla metálica similar a una malla de tipo stent, la cual está firmemente

conectada al balón de cable y no puede removerse como un stent del balón de catéter.

**[0096]** Por lo tanto, para lograr una dilatación uniforme y la rotura de estenosis calcificadas sin sobreestimar una sección de vaso no calcificada y al mismo tiempo para limitar la expansión del balón de catéter "semi-conforme" o "compatible", el balón de catéter está previsto de acuerdo con la invención con una malla metálica, la cual está montada de manera fija en el balón de catéter y después de la dilatación con el balón de catéter se retira de nuevo del paciente.

**[0097]** De acuerdo con la invención, **se configura la malla metálica** de tal manera que en el estado desinflado del balón de catéter se coloque lo más cerca posible de la superficie del balón de forma que el diámetro del balón de catéter en el estado desinflado (también denominado estado comprimido o plegado) sea lo más pequeño posible. Sin embargo, la malla metálica ha de configurarse de tal modo que permita la dilatación del balón de catéter, lo que significa que se puede expandir como un stent, sin producirse roturas del stent. La ampliación de la malla metálica no se lleva a cabo por el estiramiento de los puntales de la malla metálica, sino por una expansión de la estructura de malla de la malla metálica, así como por un stent.

**[0098]** En el balón de catéter "semi-conforme", la malla metálica a la presión nominal preferiblemente no está desplegada al máximo, sino que a esta presión deja una reducida expansión para que el balón de catéter completamente desplegado con mayor aumento de presión por encima de la presión nominal puede estirarse más allá en un espacio determinado.

**[0099]** En el balón de catéter ACTP "no conforme" se ensancha preferiblemente a la presión nominal máxima del balón de catéter así como la malla metálica.

**[0100]** También en el balón de catéter ACTP "compatible", la malla metálica a la presión nominal está estirado preferiblemente al máximo o aproximadamente al máximo. Sin embargo, los puntales de la malla metálica deben ser particularmente estrechos. La distancia entre dos puntales de metal debe estar en el estado totalmente expandido de menos de 2,0 mm, preferiblemente menos de 1,5 mm, y más adecuadamente inferior a 1,0 mm, de modo que el balón no pueda sobresalir entre los puntales, como es el caso por ejemplo, en el producto de Chocolate® de la empresa TriReme Medical Inc.

**[0101]** Esto significa que la malla metálica situada alrededor del balón de catéter se expande durante la inflación del balón de catéter. En esta expansión la malla metálica se encuentra adicionalmente lo más cerca posible a la superficie del balón de catéter. De este modo, se consigue una expansión uniforme del balón de catéter y se mantiene un estiramiento excesivo unilateral del vaso, en particular, de un vaso sanguíneo.

**[0102]** Además, esta dilatación uniforme del balón de catéter también conduce a la interrupción deseada de la estenosis, y en particular a una estenosis calcificada a muy calcificada.

**[0103]** En la expansión de la malla metálica durante la dilatación, los puntales de metal de la malla metálica se desplazan los unos respecto a los otros y por lo tanto producen fuerzas de cizallamiento que se presenten también en la expansión de un stent. Estas fuerzas de corte también apoyan la ruptura de las estenosis calcificadas, reducen con ello el sobreestiramiento de la sección de vaso no calcificada, evitan una disección y reducen con ello la tasa de reestenosis.

**[0104]** Además, de acuerdo con la invención la malla metálica en un balón de catéter "semi-conforme" tiene otra función. A la presión nominal la malla metálica no se ensancha al máximo y es posible una ligera expansión adicional hasta un diámetro máximo de la malla metálica.

**[0105]** El balón de catéter puede por lo tanto desplegarse completamente y tiene la posibilidad de ampliarse con un aumento adicional de presión, es decir, se produce un incremento adicional en el diámetro, causado por la expansión de la envoltura del balón de catéter y no por el despliegue del balón de catéter que está en pliegues.

**[0106]** En esta mayor expansión del balón de catéter "semi-conforme", que surge debido al alargamiento del material del balón de catéter, los microagujeros también se extienden, por lo que éstos amplían el diámetro interior y una solución contenida en el interior del balón, la cual contiene preferiblemente al menos un agente antireestenótico y/o un agente antiestenótico, se inyecta a presión en la pared del vaso y el tejido circundante. De la misma manera se puede lograr la apertura de los microagujeros en un balón de catéter ACTP "compatible".

**[0107]** Para limitar esta nueva ampliación del balón de catéter debido a la expansión del material de balón "semi-conformes" y especialmente "conforme", la malla metálica se puede ampliar solamente a un diámetro definido, el cual pueden después impedir la ampliación del balón de catéter.

**[0108]** Por lo tanto, la malla metálica de la presente invención limita la expansión adicional del balón de catéter y por lo tanto define un diámetro máximo para el balón de catéter máximamente expandido. En un balón de catéter "semi-conforme" y también "compatible" se coloca éste por el diámetro máximo predeterminado de la malla metálica en el

espacio, en el que el balón de catéter "semi-conforme" puede estirarse después de exceder la presión nominal. Preferiblemente, este diámetro máximo se encuentra en el diámetro que tiene un balón de catéter "semi-conforme" a una presión que es preferiblemente mayor que 0,5 MPa y preferiblemente por encima de la presión nominal y por debajo de 20 MPa, 18 MPa. En tal diámetro máximo el balón de catéter está completamente desplegado de manera que la estenosis y especialmente la estenosis calcificada se rompe uniformemente y la envoltura del balón también se estira fácilmente, resultando en la apertura de los microagujeros y en la salida de la solución, tal como una solución fisiológica que contiene agente activo o una solución de agente de contraste que contienen agente activo.

**[0109]** Además, la malla metálica está diseñada de tal manera que la malla metálica se ensanche de un primer diámetro interior inicial con la dilatación del balón de catéter a un segundo diámetro interior máximo y la deflación del balón de catéter se reduce preferiblemente al primer diámetro interior o a un diámetro interior que se aproxima en la medida posible al primer diámetro interior.

**[0110]** Es además preferible que la malla metálica no sea de malla ancha como en el producto Chocolate® de la empresa TriReme Medical Inc., la cual puede formar almohadas en las redes individuales de la malla metálica, en la que la envoltura del balón de catéter dentro de la malla de la malla metálica se expulsa y los puntales de la malla metálica del balón de catéter se vinculan, formándose valles en la envoltura del balón a lo largo de los puntales de la malla metálica. En el producto mencionado de acuerdo con el estado de la técnica, la superficie de contacto de la superficie del balón debe maximizarse con la pared del vaso de manera que la envoltura del balón se hinche hacia fuera de la malla de la malla metálica, para que se transmita la cantidad máxima posible de fármaco de la superficie del balón a la pared del vaso.

**[0111]** Al no preverse, pero no descartarse, que el balón de catéter de acuerdo con la invención se prevea de una capa que contiene el fármaco, no es importante para la presente invención una gran superficie de contacto entre la superficie del balón y la pared del vaso porque el agente activo se aplica desde el interior del balón de catéter a través de los microagujeros (ya sea a través de microagujeros o por la ruptura de los microagujeros ciegos abiertos por membrana).

**[0112]** Según la invención, la malla metálica es estrecha y comparable a la malla metálica de un stent coronario. Según la invención, se prefiere que la envoltura del balón no pueda empujarse fuera a través de la malla de la malla metálica.

**[0113]** La malla metálica se produce de un material elástico, preferiblemente hecho de material de níquel-titanio súperelástico binario (NiTi). La malla metálica puede estar trenzado o tejido de alambres de NiTi delgados. Preferiblemente, se corta por láser de un tubo NiTi, ya que con el corte de láser el diseño de malla o los contornos de diseño pueden adaptarse a los requisitos de ajuste de forma flexible a lo largo de la longitud del balón de catéter, como un ajuste fijo en el balón en el extremo proximal y distal, lo que limita los diámetros máximos inflados, etc. con el fin de alisar la superficie de la malla metálica electropolida pero sólo de un modo que los lados puntales sobre los bordes exteriores (lados de la malla abluminales) permanecen afilados y facilitan la rotura de las estenosis calcificadas.

**[0114]** Al permanecer la malla metálica en el balón de catéter y deberse extraer durante la retirada del catéter balón, debe por una parte anclarse firmemente al balón de catéter y por otra parte contraerse en la medida posible en la desinflación del balón de catéter para que pueda retirarse fácilmente junto con el balón de catéter.

**[0115]** Es preferible, por lo tanto, que la malla metálica en el extremo distal o proximal y más preferiblemente en el extremo distal y proximal se vincule firmemente con el balón de catéter, por ejemplo si la malla rodea firmemente los extremos del balón.

**[0116]** Una contracción de la malla metálica en el desinflado del balón de catéter se puede lograr de modo que se emplee un metal o una aleación metálica con características superelásticas para la malla metálica. Un metal o una aleación de metal que tiene propiedades superelásticas es una aleación con memoria de forma, con lo que este metal o esta aleación de metal preferiblemente asume una cierta forma predeterminada a una temperatura dada o a un cierto rango de temperatura.

**[0117]** Una aleación de metal adecuada con características superelásticas de la malla metálica es, por ejemplo, una aleación de níquel-titanio binario. Particularmente preferible es una aleación de níquel-titanio con una proporción de peso total de aproximadamente 55% de níquel, que tiene propiedades superelásticas a una temperatura de transformación de típicamente 10°C a 20°C por debajo de la temperatura corporal (37°C). Es decisivo que las aleaciones de memorias, como por ejemplo NiTi, poseen propiedades superelásticas. Según la invención, por lo tanto, todas las aleaciones de metal superelásticas y preferiblemente todas las aleaciones de metal superelásticas pueden usarse con memorias de forma.

**[0118]** Si la malla metálica de balón de catéter se produce de un tal metal o una aleación de metal con memoria de forma, que la malla metálica tiene por ejemplo a 20°C la forma que se coloque del modo más estrecho posible en el balón de catéter comprimido o desinflado, de modo que esta malla tratará bajo deformación mecánica y a una

temperatura de 0 en el intervalo de 37°C volver a esta forma elásticamente, estableciéndose a una temperatura de 20°C.

**[0119]** Esto significa que la malla metálica específica una forma para una temperatura de 20°C, la cual se coloca del modo más estrecho posible en el balón de catéter desplegado o comprimido de manera que este balón de catéter pueda mover o deslizar de la mejor forma posible a través de los vasos o vasos sanguíneos. Cuando el balón de catéter se dilate, generándose una presión correspondiente en el balón de catéter, la malla metálica cede a esta presión y se deja formar mecánicamente y elásticamente hasta alcanzarse una extensión máxima de la malla metálica, previniéndose una extensión adicional del balón de catéter después de desplegarse completamente con aumentos adicionales de presión.

**[0120]** A continuación, si el balón de catéter está totalmente desplegado y se ha expandido bajo creciente presión, con el fin de abrir los microagujeros continuos o los microagujeros ciegos por desgarro de la membrana y para liberar una solución de sustancia activa a través de los microagujeros abiertos, se logra el desinflado del balón de catéter en el que en el interior del balón de catéter se produce una presión arterial baja. La deflación del balón de catéter no conduce necesariamente a una contracción de las redes metálicas. La malla metálica se contrae a cabo debido a las propiedades superelásticas a la temperatura de 37°C. Esto significa que, al tener el cuerpo humano una temperatura de aproximadamente 37°C, la malla metálica se destina a ocupar la forma originalmente estrechamente adyacente al balón de catéter comprimido. Mientras que una presión correspondiente impone una ampliación mecánica de la malla metálica en el interior del balón de catéter, las fuerzas de recuperación de la malla metálica no podían superar la presión interna en el balón de catéter y la malla metálica fue y siguió siendo ensanchada. En el desinflado del balón de catéter, esta presión arterial baja no existe más en el interior del balón de catéter y las fuerzas de recuperación de la malla metálica operativas a 37°C o cerca de 37°C entran en juego y causan una contracción de las redes metálicas en su forma original. Con ello, el balón de catéter con la malla metálica reduce su diámetro de tal manera que pueda extraerse del sistema vascular. Como diámetro nos referimos al diámetro máximo que se produce por el balón de catéter y la malla metálica, el cual consiste generalmente en la distancia entre dos puntales opuestos de la malla metálica con máxima distancia uno de otro.

**[0121]** Además, la presente invención se refiere a un catéter de balón que tiene un balón de catéter, con lo que el balón de catéter se recubre de una malla metálica y comprende microagujeros, los cuales se pueden obtener por tratamiento de un balón catéter sin microagujeros mediante láser con el fin de generar los microagujeros y el posterior montaje de la malla metálica en el balón de catéter.

**[0122]** Otro aspecto de la presente invención se dirige a la producción de balón de catéter que tiene un balón de catéter, con lo que el balón de catéter tiene microagujeros y se recubre de una malla metálica y el balón de catéter se desarrolla para la incorporación de una solución de fármaco de un agente antiestenótico o una sustancia antiproliferativa, antiangiogénica o anti-reestenótica, la cual se puede aplicar por los microagujeros, incluyendo las etapas de:

- A) proporcionar un catéter de balón con un balón de catéter sin canales, agujeros o aberturas en la envoltura del balón de balón de catéter,
- B) introducir microagujeros por medio de láser en la envoltura de balón del balón de catéter y
- C) unir una malla metálica en el balón de catéter.

**[0123]** Para las perforaciones de láser de los balones de catéter se infla el balón con gas inerte, es decir, se despliegue. El balón desplegado se realiza en un dispositivo para posicionarlo con precisión bajo el rayo láser. En particular, la posición focal, es decir, la posición del punto focal más pequeño es esencial para el logro de tales microagujeros. La envoltura de balón finísima se perfora en el método de percusión, es decir, sucesivamente por varios pulsos de láser ultracortos. Las energías de impulso requeridas son muy bajas dependiendo del material de balón con 0,05 a 10  $\mu$ J. Las frecuencias de pulso están en el rango de kHz, de modo que los agujeros se pueden incorporar en una fracción de un segundo. La longitud de onda del láser se selecciona dependiendo del material de balón de 193 nm a aproximadamente 2000 nm.

**[0124]** El balón de catéter micro-perforado de acuerdo con la invención con la malla metálica ofrece ventajas significativas sobre los catéteres de balón en el estado de la técnica:

1. La malla metálica con propiedades súperelásticas se extiende con el balón de catéter y asegura una expansión uniforme del vaso y, en particular, segmentos de vasos calcificados. Al liberar la presión en el interior del balón de catéter se contrae también la malla metálica con memoria de forma y se retira del vaso con el balón de catéter.
2. Segmentos de vaso calcificados también se inflan fuertemente de manera uniforme y homogénea, de modo que las estenosis calcificadas se rompen y se evita la expansión excesiva de la región vascular no calcificada.
3. Si un soporte de la pared del vaso es obligatorio, por ejemplo debido a una disección, se puede implantar un stent de acero inoxidable o CoCr de balón expansible o stent de polímero o metal, preferiblemente bioabsorbible.
4. En principio, sin embargo, se puede evitar el establecimiento de un stent, a menos que el stent deba tener la función de expansión uniforme de la estenosis y se debe evitar la implantación permanente de un cuerpo extraño

en los vasos sanguíneos del paciente, con lo que se excluye el peligro de trombosis tardía.

5. Primero desde una cierta presión, una cantidad apreciable de la solución que contiene el agente activo se inyecta desde el interior del balón de catéter a través de microagujeros directamente en la pared del vaso, por lo que el agente anti-reestenótico no se elimina del flujo sanguíneo por lavado, sino que se inyecta directamente en el sitio de acción.

6. Además, ahora es posible aplicar de este modo una cantidad exactamente definida del agente activo.

7. Puesto que el medicamento no se encuentra en la superficie del balón de catéter, tampoco hay problemas en términos de durabilidad (vida útil), debido a que el agente activo se introduce en el catéter de balón sólo en el momento de la dilatación. Los catéteres de balón micro-perforados de acuerdo con la invención con malla metálica son, por tanto, básicamente ilimitados.

8. Poco antes de la dilatación, se puede seleccionar una sustancia activa adecuada e incluso a nivel local por el cardiólogo tratante.

9. Al ser el balón de catéter micro-perforado de acuerdo con la invención con malla metálica libre de la sustancia activa, sólo hay obstáculos de admisión reducidos.

10. Ningún agente activo se pierde en la colocación del catéter de balón para la estenosis.

11. Una vez insertado, el catéter de balón se puede aplicar en varias secciones de vaso estenótico y una cantidad definida de compuesto activo puede administrarse una y otra vez.

12. El agente activo se inyecta en la pared del vaso y no tiene que difundirse, conduciéndose en el vaso sanguíneo a pérdidas de agente activo.

**[0125]** Además, posibilidades adicionales de aplicación clínica resultan para balones de catéter microperforados de acuerdo con la invención con una malla metálica.

**[0126]** Se prefiere particularmente una combinación del uso del balón de catéter de la invención con una implantación posterior de un stent bioresorbible. Una estenosis vascular dilatada con el catéter de balón de la invención y tratada con el agente activo, se puede suministrar con un stent preferiblemente bio-reabsorbible, cuando un soporte del recipiente es transitoriamente necesario.

**[0127]** El stent bio-reabsorbible hecho de polímero o magnesio generalmente tiene una resistencia de material reducida y por lo tanto es menos adecuado para la dilatación de balón por los siguientes motivos:

**[0128]** Los puentes se encuentran al comienzo del estiramiento en la pared del vaso y siguen el estiramiento desigual, que debido a su baja fuerza, no se puede evitar. Debido a la reducida resistencia del material, algunos puentes pueden incluso romperse. Tras la expansión del stent bio-reabsorbible se observa típicamente solapamientos de puentes, en particular, una distribución desigual de los puentes en la periferia (malaposición) y las roturas parciales de puente. Un estiramiento circular uniforme no se puede garantizar.

**[0129]** En la expansión "libre" de los stents bio-reabsorbibles (en el aire) se realiza una expansión uniforme e ininterrumpida.

**[0130]** De manera similar, los stents bio-reabsorbibles pueden desarrollarse libremente en un vaso pre-estirado (predilatación) sin fuerzas grandes y aplicarse la fuerza de apoyo necesaria de manera uniforme.

**[0131]** Al administrarse el fármaco a través del balón de catéter microperforado, un recubrimiento de sustancia activa de los stents bioabsorbibles no es necesario, lo que simplifica en gran medida el registro del producto.

**[0132]** Los materiales bioresorbibles tienen una baja resistencia y por lo tanto un gran espesor de puntal, con el resultado de que estos stents tienen un diámetro grande en el estado fruncido ("perfil"). Por lo tanto, los stents bioabsorbibles pueden empujarse sólo en aberturas de vasos o estenosis relativamente grandes con un gran lumen. No hay restricciones para vasos predilatados de balón de catéter de la invención.

**[0133]** Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un método para la aplicación sobre una sustancia activa anti-reestenótica o agente antiestenótico por el uso de un balón de catéter con microagujeros y una malla metálica, con lo que el balón de catéter se infla mediante una solución de agente de contraste, la cual incluye medios anti-reestenóticos o medios antiestenóticos, y se despliega con una presión interna creciente primero en el balón de catéter del balón de catéter desplegado y tras despliegue completo se desarrolla en un aumento adicional de la presión una extensión de la envoltura del balón, por lo que los microagujeros se abren y la solución de agente de contraste, el agente antiestenótico o el agente antireestenótico, sale a través de los microagujeros, con lo que la expansión de la envoltura de balón está limitada por la malla metálica. Esto permite que se aplique una cantidad definida de una sustancia activa anti-reestenótica o un agente antiestenótico en el sitio de la dilatación con balón, inyectándose preferentemente directamente en la pared del vaso.

**[0134]** La presente invención también se refiere a un método para la administración de una solución de fármaco de un agente antiestenótico o un agente antiproliferativo, antiangiogénico o anti-reestenótico, preferiblemente una solución de fármaco que contiene un agente de contraste o una solución de agente de contraste que contiene el fármaco, incluyendo los siguientes pasos:

A) la proporción de un catéter de balón con un balón de catéter, con lo que el balón de catéter tiene microagujeros y se recubre de una malla metálica y el balón de catéter se distribuye usado para la incorporación de una solución de sustancia activa, pudiéndose aplicar utilizando microagujeros,

B) la dilatación del balón de catéter por medio de la solución de agente activo a una presión que abre los microagujeros para aplicar un volumen predeterminado de solución de fármaco y

C) el mantenimiento de la presión hasta que se aplique el volumen predeterminado de solución de fármaco.

Descripción de las figuras

#### [0135]

Figura 1: muestra un balón de catéter en un estado comprimido o inflado, que está en pliegues. El círculo alrededor del balón de catéter comprimido o desinflado describe la forma redonda idealizada del balón de catéter con el fin de determinar el diámetro.

Figura 2: la liberación de líquido de balones no conformes. La Figura 2 muestra la capacidad de flujo de agua para un balón no conforme dentro de los 30 segundos para 200, 400 y 600 agujeros con un diámetro de  $2,0 \mu\text{m} \pm 0,5 \mu\text{m}$ .

Figura 3: la liberación de líquido de balones semi-conformes. La Figura 3 muestra la capacidad de flujo de agua para un balón semi-conforme dentro de los 30 segundos para 200 y 600 agujeros con un diámetro de  $2,0 \mu\text{m} \pm 0,5 \mu\text{m}$ .

#### Ejemplos

##### Ejemplo 1: Preparación de balón de catéter con microagujeros continuos y liberación de líquido

[0136] Los balones de catéter se inflan por ejemplo por medio de nitrógeno y con un láser de pulso ultracorto (Laser USP) se generan a través de microagujeros en la envoltura del balón. Los microagujeros se extienden a través de la envoltura del balón verticalmente hacia el eje longitudinal del balón de catéter. Los microagujeros tienen un diámetro de  $2,0 \mu\text{m} \pm 0,5 \mu\text{m}$ .

[0137] La liberación de líquido de balones no conformes y semiconformes se midió en función del número de agujeros y la presión del líquido.

##### Ejemplo 2: Preparación de balones de catéter con microagujeros ciegos y liberación de líquidos

[0138] Los balones de catéter se inflan, por ejemplo por medio de nitrógeno y miden primero el espesor de pared del balón con una precisión de menos de  $1 \mu\text{m}$ . El espesor de pared del balón es determinante para el establecimiento del proceso de eliminación de laser o espesor de pared de membrana restante en el lado interior de balón.

[0139] El tratamiento se realiza por medio de un láser de pulso ultracorto. El diámetro del rayo láser en el foco de rayo láser se ajusta por elementos ópticos en un diámetro de  $10 \mu\text{m}$ . Con cada impulso del rayo láser se elimina sucesivamente una pequeña capa definida del espesor de pared de balón, de manera que se produce un orificio cilíndrico con un diámetro de  $10 \mu\text{m}$ . El número de pulsos de láser determina la profundidad del microagujero ciego o el espesor de pared restante (membrana) en la parte inferior del agujero. Dependiendo del espesor de la pared de balón previamente medido, se elige el número de pulsos de láser de forma que permanezca un espesor de membrana de 3 a  $4 \mu\text{m}$  en el balón interior.

[0140] A partir de una presión de líquido interna de 4-5 bar (4-5 MPa), se rompe la membrana de manera que una liberación de líquido del balón de catéter tenga lugar.

##### Ejemplo 3: Determinación del volumen aplicado de solución dilatada

[0141] Con el fin de determinar el volumen aplicado de una solución de dilatación se investigó un balón no conforme con 200, 400 y 600 microagujeros continuos y un balón semi-conforme con 200 y 600 microagujeros continuos. Los microagujeros tenían cada uno un diámetro de  $2,0 \mu\text{m} \pm 0,5 \mu\text{m}$ . Como solución de dilatación sirve en la práctica la solución de fármaco descrita en el presente documento o preferiblemente la solución de agente de contraste que contiene el agente activo. En el ejemplo 3, se utilizó agua purificada (agua destilada) por motivos de practicidad.

[0142] El balón de catéter de la invención utilizado se dilató por pasos hasta 8 bar (8 MPa) con agua como solución de dilatación. En cada caso se determinó el volumen de solución de dilatación aplicada durante un período de 30 segundos a 1 bar (1 MPa), 2 bar (2 MPa), 3 bar (3 MPa), 4 bar (4 MPa), 5 bar (5 MPa), 6 bar (6 MPa), 7 bar (7 MPa) y 8 bar (8 MPa). Este experimento se repitió tres veces. Los resultados se muestran en las Figuras 2 y 3.

[0143] En la Figura 2 puede verse para un balón no conforme, que una solución de dilatación por balón 78 mg en 8 bar (8 MPa) dentro de un tiempo de dilatación de 30 segundos en un total de 200 microagujeros. Los microagujeros continuos tienen un diámetro en el rango de  $1,5 \mu\text{m}$  a  $2,5 \mu\text{m}$ . A 400 microagujeros por balón, son 283 mg y 600 microagujeros por balón 656 mg (véase Figura 2). Los valores correspondientes para un balón semi-conforme se

muestran en la Figura 3.

**[0144]** En comparación con las Figuras 2 y 3, se observa la escala variable del eje Y (velocidad de flujo). Los balones semi-conformes administran significativamente más líquido que los balones no conformes, porque los agujeros se amplían bajo presión. Los balones semi compatibles han de preverse por tanto de correspondientemente menos microagujeros continuos o son apropiados para la liberación mayor de líquido, es decir, agente activo, por ejemplo para la administración de medios antiestenóticos, los cuales han de administrarse en cantidades grandes para su eficacia.

#### 10 **Ejemplo 4: El uso de un catéter de balón de la invención**

**[0145]** Se utiliza un catéter de balón ACTP habitual comercialmente disponible. El balón de catéter no está recubierto y consiste en poliamida (nombre comercial nylon) o PET. Se trata de un balón de catéter "no conforme", el cual es prácticamente inelástico. La ampliación del diámetro de este balón de catéter "no conforme" se basa en el despliegue del balón de catéter, sin tener un papel el alargamiento material de la envoltura del balón de catéter. Después de un despliegue completo se puede lograr una ampliación mínima del diámetro del balón de catéter mediante el aumento adicional de la presión interna en el balón de catéter.

**[0146]** El balón de catéter ( $\varnothing$  3,0 x 20 mm) se infla, por ejemplo, por medio de nitrógeno y con un láser de USP se generan microagujeros continuos en la envoltura del balón. Los microagujeros se extienden verticalmente por la envoltura del balón hacia el eje longitudinal del balón de catéter. Los microagujeros continuos tienen un diámetro de  $1,7 \mu\text{m} \pm 0,3 \mu\text{m}$ . Se generan 1,5 microagujeros por  $\text{mm}^2$  en la superficie del balón de catéter totalmente expandido.

**[0147]** El balón de catéter así procesado se encuentra entonces en un estado totalmente desinflado con una malla metálica estrechamente recubierta de una aleación de níquel-titanio (por ejemplo Nitinol®), la cual está fijada con el balón de catéter en el extremo distal y proximal del balón de catéter, en el que un lazo de la malla metálica se envuelve firmemente alrededor del extremo distal del balón y un lazo adicional firmemente alrededor del extremo proximal del balón. En la zona entre los extremos distal y proximal del balón de catéter se forma la malla metálica como un stent con puntales de tipo malla, de modo que esta zona puede expandirse durante la dilatación del balón de catéter.

**[0148]** La malla metálica de por ejemplo Nitinol® amplía sólo ligeramente el diámetro del balón de catéter completamente desinflado y plegado. El balón de catéter completamente desinflado y plegado sin malla metálica tiene un diámetro de 0,8 mm, por lo que el balón de catéter totalmente desinflado y plegado con malla metálica tiene un diámetro de 1,0 mm.

**[0149]** El balón de catéter se coloca habitualmente en el paciente en la ingle hasta la región del corazón sobre un alambre de guía y se coloca en la sección de vaso estenótico y calcificado. Después tiene lugar la dilatación del balón de catéter inyectándose una solución de agente de contraste acuosa iopromida en el interior del balón de catéter. La solución de agente de contraste está disponible comercialmente bajo el nombre de Ultravist®. A la solución de agente de contraste se añadió la sustancia paclitaxel en una concentración de 0,5 a 2,0  $\mu\text{g}$  por ml.

**[0150]** Con un aumento de presión en el interior del balón de catéter, el balón de catéter empieza a desplegarse, con lo que los microagujeros están todavía cerrados de tal manera que ninguna fuga significativa de la solución de agente de contraste de paclitaxel se registra. Con un aumento de la presión, el balón de catéter aumenta su diámetro uniformemente a través de la malla de nitinol que lo recubre, extendiéndose en la misma medida que el balón de catéter. Por lo tanto, la estenosis calcificada se rompe de manera efectiva y se evita eficazmente la expansión excesiva de la zona de vaso no calcificada. A una presión de 6,0 MPa, el balón de catéter se despliega plenamente (presión nominal). Después, se aumenta la presión en el interior del balón de catéter a 8 MPa. Esto significa que la solución de agente de contraste de paclitaxel fluye de los microagujeros continuos bajo presión y se inyecta literalmente en la pared del vaso. Además, a esta presión, la malla metálica está máximamente expandida y limita mecánicamente una expansión adicional del material de la envoltura, si la presión en el balón de catéter se aumenta aún más, de modo que ninguna ampliación adicional del diámetro del balón de catéter puede tener lugar. Durante un período de 20 segundos, se aplica una dosis de fármaco de alrededor de 2 a 10  $\mu\text{g}$  de paclitaxel por milímetro a lo largo de la pared del vaso (correspondiente a 0,20 a 1  $\mu\text{g}$  por  $\text{mm}^2$  de la superficie de la pared del vaso).

**[0151]** A partir de entonces, la presión en el balón se reduce a 0,5 MPa, el balón de catéter puede moverse fácilmente y se dilata nuevamente hasta lograrse una presión de 8 MPa. Durante un período de otros 20 segundos, se aplica una dosis de fármaco de aproximadamente 2 a 10  $\mu\text{g}$  de paclitaxel por milímetro a lo largo de la pared del vaso.

**[0152]** Después de la segunda dilatación, se reduce de nuevo la presión en el balón de catéter. Con la disminución de la presión, el balón de catéter comienza a encogerse de nuevo y a disponerse en pliegues. La malla metálica que lo rodea se contrae debido a las fuerzas de recuperación y se coloca del mismo modo en la superficie del balón de catéter. Una deflación sustancial del balón de catéter se logra finalmente mediante la generación de una presión

negativa en el interior del balón de catéter. Al darse a la malla metálica la forma originalmente estrecha al catéter de balón plegado y comprimido mediante tratamiento térmico, la malla metálica se destina a la eliminación de la presión en el interior del balón de catéter en la forma original y se encuentra de nuevo estrechamente en el balón de catéter desinflado y se puede remover fácilmente del paciente junto con el balón de catéter.

5 **[0153]** Del mismo modo, si se tratan varias secciones de vaso estenóticas del mismo paciente, esto puede lograrse incluso mediante la utilización de los mismos balones de catéter y bajo administración específica de fármacos a través de los microagujeros en varios puntos del sistema vascular.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

- 5 1. Catéter de balón con un balón de catéter, en el que el balón de catéter tiene microperforaciones y está recubierto de una malla metálica, y el balón de catéter se puede rellenar con una solución de agente activo y es dilatable y un volumen predefinido de la solución de agente activo se libera a través de las microperforaciones durante la dilatación, siendo la solución de agente activo una solución de un agente antiesténico o un agente antiproliferativo, anti-angiogénico o antirestenótico.
- 10 2. Catéter de balón según la reivindicación 1, en el que el balón de catéter es un balón de catéter no conforme o semi-conforme o un balón de catéter conforme.
- 15 3. Cateter de balón según la reivindicación 1 ó 2, en el que la malla metálica está hecha de un metal superelástico o una aleación metálica superelástica.
- 20 4. Catéter de balón según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la malla metálica está hecha de una aleación de níquel-titanio.
- 25 5. Catéter de balón según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la malla metálica es dilatable desde un primer diámetro interno inicial hasta un segundo diámetro interior máximo con la dilatación del balón de catéter y con el desinflado del balón de catéter el tamaño de la malla metálica se reduce de nuevo al primer diámetro interior.
- 30 6. Catéter de balón según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que después de una dilatación máxima la malla metálica se impide una dilatación adicional del balón de catéter con una presión interna creciente.
- 35 7. Catéter de balón según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en el que el balón de catéter tiene entre 0,2 y 10 microperforaciones por mm<sup>2</sup> de su superficie.
- 40 8. Catéter de balón según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en el que las microperforaciones son perforaciones continuas o microagujeros ciegos.
- 45 9. Catéter de balón según la reivindicación 8, en el que los microagujeros continuos tienen un diámetro de 0,5 mm - 5,0 mm y los microagujeros ciegos tienen un diámetro de 2,0 mm a 20,0 mm.
- 50 10. Catéter de balón según la reivindicación 8 ó 9, en el que el balón de catéter tiene entre 0,2 y 6 microagujeros ciegos o entre 1 y 10 agujeros continuos por mm<sup>2</sup> de su superficie.
- 55 11. Cateter de balón según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que las microperforaciones en el balón de catéter se generan mediante un tratamiento con láser.
- 60 12. Catéter de balón según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que las microperforaciones en el balón de catéter son adecuadas para la administración de la solución de agente activo a una presión interna de balón de 2 a 15 MPa.
- 65 13. Catéter de balón según la reivindicación 1, en el que se utiliza como agente antiesténtico un agente antiinflamatorio, citostático, citotóxico, antiproliferativo, antitumoral, anti-angiogénico, anti-neoplásico, anti-migrativo, atrombogénico o antitrombogénico.

Figura 1



Figura 2

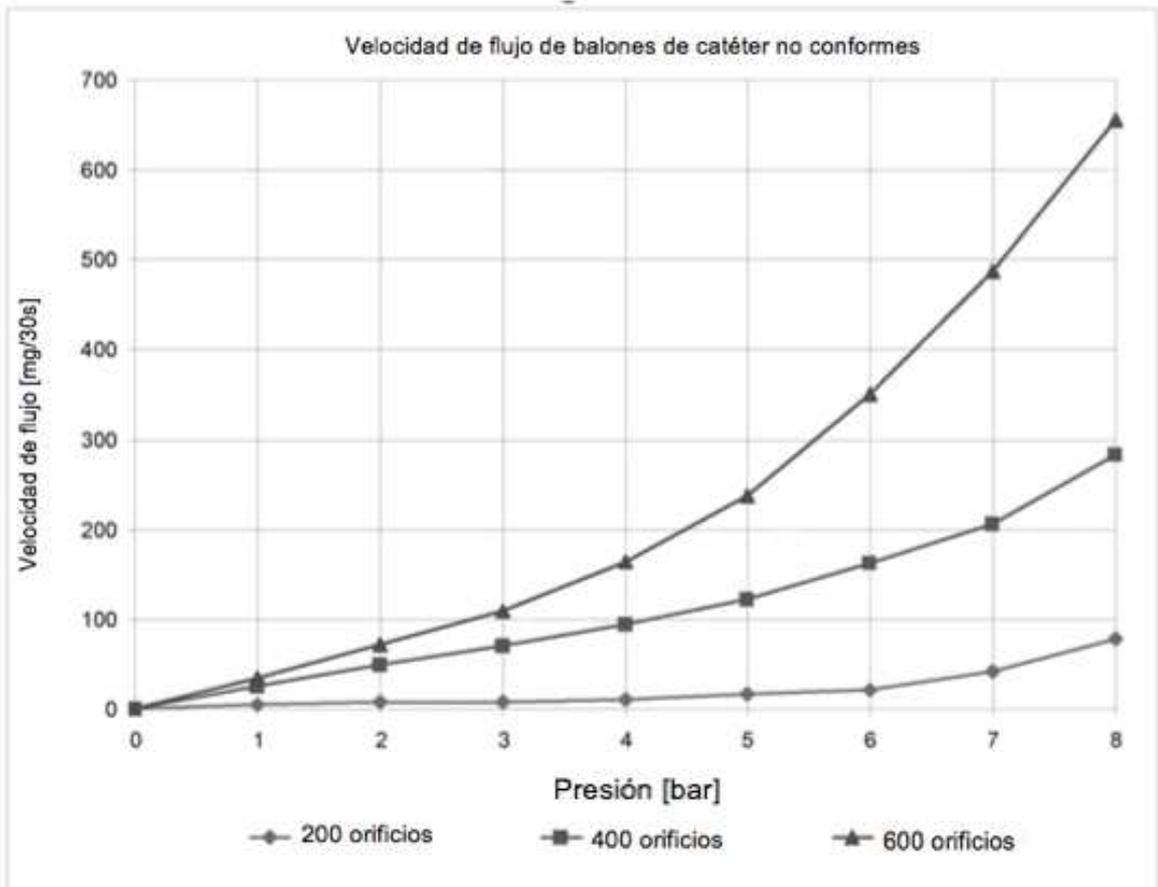


Figura 3

