

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 521**

51 Int. Cl.:

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 29/08 (2006.01)

A61M 25/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2003 E 14199392 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2857049**

54 Título: **Dispositivo médico para la administración de medicamentos**

30 Prioridad:

20.09.2002 DE 10244847

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

13.06.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**SPECK, PROF. DR. ULRICH y
SCHELLER, DR. BRUNO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 616 521 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo médico para la administración de medicamentos

La invención se refiere a un catéter con globo y a un procedimiento para el revestimiento de un catéter con globo.

5 Numerosas enfermedades no afectan a todo el organismo al mismo tiempo, sino que están limitadas a determinados tipos de tejidos, a menudo también a zonas de tejidos o a partes de órganos individuales muy delimitadas. Ejemplos de ello se encuentran en las enfermedades tumorales, de las articulaciones y vasculares.

10 La farmacoterapia también de estas enfermedades tiene lugar, por lo general, mediante administración oral o intravenosa de sustancias medicamentosas que se reparten en todo el cuerpo y en muchos casos provocan, precisamente en enfermedades graves, efectos indeseados en tejidos y órganos sanos que limitan la aplicación terapéutica. Una terapia selectiva de los tejidos enfermos se alcanzó mediante sustancias medicamentosas (p. ej., anticuerpos) que se unen específicamente al tejido enfermo manteniendo la vía de aplicación o mediante administración selectiva, p. ej., mediante inyección directa en el tejido enfermo o mediante la aportación a través de catéteres a los vasos sanguíneos que abastecen al tejido enfermo. En el caso de la administración selectiva, debido a la duración del efecto, la mayoría de las veces corta, de las sustancias medicamentosas y a las vías de administración invasivas, resultan problemas que prohíben una administración repetida de forma arbitraria. En el caso de una administración selectiva a través del torrente sanguíneo que abastece al tejido enfermo resulta el problema adicional de una extracción insuficiente de las sustancias medicamentosas en el caso del pasaje rápido de la sangre o de la disolución de principios activos a través de los vasos sanguíneos.

20 Estos problemas fueron afrontados hasta ahora mediante diferentes preparados farmacéuticos con liberación retardada del principio activo, implantes liberadores de medicamentos o vías de acceso selectivo funcionales durante largo tiempo tales como catéteres implantados, etc.

Es ya conocido, revestir la superficie de aparatos médicos incorporados en el cuerpo, en particular catéteres, con medios para mejorar la capacidad de deslizamiento o impedir la coagulación sanguínea, pero sin un efecto terapéutico.

25 Además de ello, los catéteres son provistos de dispositivos especiales con el fin de inyectar los medicamentos en la pared de la arteria, por ejemplo mediante agujas o presión de inyección elevada a través de una perforación próxima a la pared del vaso de la pared del catéter.

30 Otros principios se basan en prolongar el tiempo de contacto entre la pared de la arteria y un preparado de principio activo aplicado a través del catéter, suprimiendo el torrente sanguíneo durante un espacio de tiempo correspondiente, p. ej., catéteres con doble globo con una cámara llena de la disolución medicamentosa que se encuentra entre los globos o cavidades entre, p. ej., la pared externa del globo provista de engrosamientos, pudiendo mantenerse el torrente sanguíneo en una medida limitada a través de un canal que atraviesa el globo.

35 Conforme al documento US 5 102 402, sustancias medicamentosas en forma de microcápsulas para la liberación retardada del principio activo se incorporan de forma suelta en depresiones previamente conformadas de catéteres con globo. Después de la expansión del globo, las microcápsulas deben ser comprimidas en la pared del vaso, deben permanecer allí y liberar lentamente el o los principios activos. Numerosos autores proponen también incorporar en catéteres con globo sustancias medicamentosas embutidas en hidrogel, quedando pendiente conocer la función del hidrogel como agente adhesivo para mejorar la capacidad de deslizamiento o para retardar la liberación de las sustancias medicamentosas.

40 Un inconveniente de los productos mencionados es en cualquier caso la estructura compleja con correspondientes problemas en la fabricación, control de calidad y coste, así como etapas adicionales de trabajo que agobian al médico y al paciente en la aplicación. Una parte de los métodos mencionados conduce a una lesión de los vasos totalmente indeseada, que va más allá del ensanchamiento previsto de los vasos. Por otra parte, cada una de las medidas previstas para prolongar el tiempo de contacto tiene como consecuencia un abastecimiento mínimo adicional con sangre y oxígeno del tejido dispuesto a continuación.

50 A mayor abundamiento, se remite además a un dispositivo descrito en el documento WO 01/24866 para impedir la restenosis que está revestido con una sustancia de ceramida lipídica derivada de membranas celulares naturales. Esta sustancia se utiliza en virtud de su afinidad por las paredes celulares de la pared arterial que no se encuentran en sustancias medicamentosas habituales. En la bibliografía científica se continúa defendiendo, sin embargo, la interpretación de que una profilaxis medicamentosa de la restenosis requiere una liberación de las sustancias activas necesarias a lo largo de días.

El documento WO 01/49268 A1 se refiere a formulaciones farmacéuticas para la aportación de medicamentos que presentan una escasa solubilidad en agua.

La invención tiene por misión proporcionar un dispositivo para una administración de medicamentos limitada a determinadas zonas de tejidos o partes de órganos que ejerza un fuerte efecto terapéutico sin una influencia nociva sobre el tejido sano, incomode sólo poco al paciente y pueda aplicarse y fabricarse con escasa complejidad.

5 Conforme a la invención, el problema se resuelve con un dispositivo configurado o bien fabricado conforme a las características de las reivindicaciones 1, 11 y 15. De las reivindicaciones subordinadas resultan otras características y perfeccionamientos ventajosos de la invención.

10 Mediante la invención, en un sencillo procedimiento de fabricación, se proporcionan catéteres con globo portadores de sustancia medicamentosa mejorados que son versátiles y posibilitan una liberación inmediata del principio activo. De manera sorprendente y en contra de la doctrina, no es necesaria ni útil una liberación prolongada del principio activo a partir de una matriz interna (polímero, hidrogel, microcápsulas, etc.) o estados químicos o físicos especiales de los principios activos. Por lo tanto, tampoco se requieren técnicas complejas para la producción o el control de formulaciones de depósito.

15 El revestimiento de globos que se encuentran en catéteres con sustancias medicamentosas conforme a la presente invención es de particular utilidad en la medida en que después del ensanchamiento de los vasos sanguíneos u otras cavidades en el cuerpo con los globos existe a menudo la demanda de medidas terapéuticas con el fin de impedir un estrechamiento o un cierre del lumen creado por el globo bajo presión, limitar el desarrollo de tumores o fomentar procesos de curación incluida la formación de circuitos colaterales. Esto puede alcanzarse mediante sustancias medicamentosas que desplieguen su efecto en inmediata proximidad a la superficie del globo. Las sustancias medicamentosas se adhieren en el camino al objetivo - la mayoría de las veces a través de arterias intensamente regadas - hasta el despliegue del globo firmemente sobre éste, son suministradas entonces al tejido en una dosis eficaz durante el corto tiempo de contacto, que dura a menudo sólo segundos, del globo desplegado y son recogidas por éste de manera que se evite el arrastre por el torrente sanguíneo que se inicia inmediatamente de nuevo después del desinflamiento del globo.

25 Para el revestimiento están previstos, conforme a la invención, catéteres o bien partes de catéteres que son presionados, al menos durante un corto tiempo, con presión contra el tejido enfermo. Materiales de catéter preferidos son poliamidas, mezclas de poliamidas y copolímeros, poli(tereftalato de etileno), polietileno y copolímeros, poliuretano, caucho natural y sus derivados. La longitud y el diámetro de las zonas de los catéteres o bien globos previstas para la farmacoterapia no es de importancia decisiva para la aplicación, dado que la dosificación se calcula en μg de principio activo / mm^2 de superficie. Por ejemplo, para las dilataciones de coronarias son habituales globos con un diámetro en el intervalo de 2 - 4 mm y una longitud de 1,0-4,0 cm. Para otros vasos pueden emplearse también globos con un diámetro de hasta > 20 mm y longitudes de hasta > 10 cm. Las superficies a revestir pueden ser lisas (es decir, sin una estructura particular para la absorción de los principios activos), asperizadas o pueden estar provistas de manera arbitraria de estructuras, en donde estructuras especiales de la superficie no son premisa para la adherencia de los principios activos, pero tampoco impiden la adherencia. La adherencia de los principios activos sobre las superficies de los globos se determina exclusivamente mediante la elección de disolventes adecuados y, eventualmente, sustancias aditivas que influyen sobre la adherencia. Esta es sorprendentemente firme, incluso sobre superficies de globos totalmente lisas por el exterior.

40 Todas las superficies pueden haber sido o pueden ser revestidas adicionalmente con sustancias que mejoren la capacidad de deslizamiento de los productos, impidan la coagulación de la sangre en la superficie o mejoren demás propiedades de los dispositivos médicos, sin que tengan que entregarse al entorno materiales utilizados para el revestimiento y sin que el revestimiento limite esencialmente la administración de los principios activos para el tratamiento del tejido diana y, con ello, la eficacia.

45 Catéteres con globo se conforman a partir de tubos flexibles de material sintético muy delgados mediante el ensanchamiento de un segmento de 1 hasta aprox. 10 cm de longitud. La membrana del globo de pared muy fina, ensanchada, se coloca a continuación en varios pliegues dispuestos longitudinalmente con respecto al eje del catéter y se enrollan firmemente en torno al eje del catéter, de modo que la zona ensanchada en estado plegado presenta sólo un diámetro mayor mínimo que el catéter restante. El estrecho plegamiento de la envuelta del globo es premisa para el paso sin problemas del catéter con globo a través de esclusas de introducción, catéteres de guía y, p. ej., tramos fuertemente estrechados de vasos sanguíneos.

50 Los globos de catéteres pueden ser revestidos en estado plegado y desplegado, alcanzándose en cualquier caso un revestimiento intacto y suficientemente uniforme de la superficie y adhiriéndose los principios activos de forma suficientemente sólida a su superficie también durante el plegamiento de un catéter con globo revestido en estado desplegado.

55 La fabricación de un globo revestido en estado desplegado tiene lugar sin perjuicio del revestimiento, por ejemplo mediante el uso de envueltas de globo con pliegues pre-conformados y curvaturas, cuya estructura en el material no se pierda mediante el ensanchamiento y que después de cesar la presión sobre el globo determinan que la envuelta del globo se pliegue al menos de forma suelta de nuevo correctamente, sin que requiera de una fuerza externa como

causa primaria. Sólo después, los pliegues previamente conformados son comprimidos desde el exterior o mediante vacío. En ningún caso se requieren pliegues para sujetar al principio activo. Además, el plegamiento puede alcanzarse mediante escasas fuerzas mecánicas por medio de materiales muy lisos, pudiendo ser humectadas las herramientas también, por ejemplo, con líquidos biocompatibles resbaladizos en los cuales no se disuelven o en todo caso no se disuelven bien los principios activos.

Conforme a otra variante de la invención, los globos de catéteres con globos plegados acabados son revestidos mediante inmersión en disoluciones poco viscosas de principio activo. En este caso, el disolvente y el principio activo penetran entre los pliegues extremadamente estrechos y forman allí una capa sorprendentemente uniforme y reproducible en la dosis que no es dañada por ninguna etapa de trabajo adicional. La disolución adherida en el exterior o bien la capa adherida en el exterior después del secado del disolvente puede dejarse allí o eliminarse en otra etapa de trabajo, de modo que sólo permanece el principio activo cubierto por los pliegues del globo.

Después del revestimiento, en el caso de un globo plegado, puede introducirse un estent en el catéter con globo y prensarse firmemente en éste. Después, ya sólo se requiere la esterilización, p. ej., mediante óxido de etileno.

El paso de trabajo configurado de esta manera es extraordinariamente sencillo, poco propenso a fallos y también susceptible de ser llevado a cabo con materiales de revestimiento mecánica, química y físicamente sensibles. Se ha demostrado que el revestimiento según este procedimiento no conduce a un relajamiento o pegado del pliegue indeseado y que el principio activo aplicado de esta manera se adhiere lo suficientemente firme como para no ser desprendido en el recorrido a través de la sangre, por otro lado, en el caso del inflamamiento del globo libera ampliamente el principio activo en el tejido diana.

Como sustancias medicamentosas se emplean sustancias medicamentosas fuertemente lipófilas, ampliamente insolubles en agua y fuertemente activas que se unen a cualquiera de los componentes del tejido. Como lipófilas se designan sustancias medicamentosas, cuyo coeficiente de reparto butanol: tampón acuoso pH 7 es 0,5, preferiblemente es 1 y de manera particularmente preferida es 5 o bien octanol: tampón acuoso pH 7 es 1, preferiblemente es 10, de manera particularmente preferida es > 50. Alternativa o adicionalmente, las sustancias medicamentosas deben unirse de forma reversible y/o irreversible a los componentes de la célula en > 10%, preferiblemente en > 50%, de manera particularmente preferida en > 80%. Se prefieren sustancias para la inhibición de la proliferación celular o también procesos inflamatorios o antioxidantes tales como paclitaxel u otros taxanos, rapamicina y sustancias relacionadas, tacrolimus y sustancias relacionadas, corticoides, hormonas sexuales (estrógeno, estradiol, antiandrógenos) y sustancias relacionadas, estatinas, eptilonas, probucol, prostacilinas, inductores de la angiogénesis, etc.

Además, en esta memoria se describe que las sustancias pueden presentarse como sustancia sólida seca o en forma de aceite sobre las superficies de los distintos dispositivos médicos. En este caso, se prefieren partículas del menor tamaño (la mayoría < 5 µm, preferiblemente < 1 µm, de manera particularmente preferida < 0,1 µm), particularmente preferidas son estructuras amorfas y no cristalinas de tamaños de partícula muy finos, las cuales, al contacto con el tejido, debido a su gran superficie y a pesar de una solubilidad en agua básicamente pequeña de las sustancias medicamentosas, pasan rápidamente a disolución y no actúan como microcápsulas, es decir, se disuelven espontánea y rápidamente. En este caso, es suficiente que esté presente una dosis eficaz en forma de partículas muy pequeñas o amorfas; partículas mayores apenas contribuyen en la concentración del principio activo en el tejido, pero tampoco estorban. La dosificación se orienta en función del efecto deseado y de la actividad de las sustancias medicamentosas utilizadas. Puede alcanzar hasta 5 µg/mm², no representando esto límite superior alguno. Dosificaciones menores son más fáciles de realizar.

Una buena adherencia a las superficies de los catéteres, agujas o alambres en el caso de la mejora de la absorción en el tejido se alcanza mediante la embutición de principios activos fuertemente lipófilos y poco solubles en agua en una sustancia de matriz fácilmente soluble en agua. Como sustancias de matriz son adecuadas sustancias hidrófilas de bajo peso molecular (peso molecular < 5000 D, preferiblemente < 2000 D) tales como agentes de contraste utilizados in vivo y colorantes para diferentes procedimientos de diagnóstico en medicina, azúcares y sustancias relacionadas tales como azúcar-alcoholes, polietilenglicoles de bajo peso molecular, sales orgánicas e inorgánicas biocompatibles tales como, p. ej., benzoatos, sales y otros derivados del ácido salicílico, etc. Como agente de contraste se remite a los agentes de contraste de rayos X yodados y a los quelatos paramagnéticos, ejemplos de colorantes son verde de indocianina, fluoresceína y azul de metileno. Los coadyuvantes pueden servir también para mejorar la capacidad de almacenamiento de los productos, provocar efectos farmacológicos complementarios especiales o servir para el control de la calidad.

De acuerdo con la invención, la sustancia de la matriz comprende una sustancia hidrófila de bajo peso molecular con un peso molecular < 2000 D.

Coadyuvantes de todo tipo pueden emplearse en una dosis menor o mayor que los principios activos.

5 El revestimiento de los dispositivos médicos tiene lugar mediante disoluciones, suspensiones o emulsiones de las sustancias medicamentosas mencionadas y coadyuvantes. Medios de disolución, suspensión o emulsión adecuados son, por ejemplo, etanol, isopropanol, acetato de etilo, dietiléter, acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, glicerol, agua o mezclas de los mismos. La elección de los disolventes tiene lugar de manera correspondiente a la solubilidad de los principios activos y las sustancias aditivas, así como de la humectación de las superficies a revestir y del efecto sobre la estructura del revestimiento que permanece después de la evaporación del disolvente y partículas, su adherencia sobre la superficie y la transferencia de principio activo al tejido durante tiempos de contacto muy cortos.

10 La aplicación puede tener lugar, por ejemplo, mediante inmersión, embadurnamiento, aplicación mediante dispositivos de medición del volumen o pulverización, en cada caso a diferentes temperaturas y eventualmente saturaciones de vapor de los disolventes en la atmósfera. El proceso puede repetirse varias veces, eventualmente también utilizando diferentes disolventes y coadyuvantes.

15 Los globos de catéteres con globo plegados de forma acabada se pueden revestir mediante inmersión en disoluciones con contenido en principio activo u otras medidas de manera sorprendentemente uniforme, reproducible y controlable en la dosis y sin perjuicio de la función de los catéteres. En el caso de una inmersión repetida en disoluciones insaturadas de principio activo, no se produce, en contra de lo esperado, un desprendimiento completo del principio activo previamente aplicado, sino un aumento reproducible del contenido en principio activo de los globos.

20 La disolución en exceso o bien sustancias en exceso que se adhieren de forma suelta en el exterior a base de la disolución de revestimiento pueden separarse con métodos sencillos sin que se produzca un perjuicio de la actividad del revestimiento.

25 Los dispositivos médicos de diferente tipo, configurados y fabricados conforme a la invención, entran en contacto con el tejido brevemente, es decir durante segundos, minutos o unas pocas horas. En algunos casos, se desea tratar farmacológicamente el tejido en estrecha proximidad del producto médico, por ejemplo impedir un desarrollo excesivo como reacción de una lesión o reducir el crecimiento del tumor o fomentar el crecimiento de vasos sanguíneos o reducir las reacciones inflamatorias. En todos estos casos, con el procedimiento arriba descrito se puede alcanzar una concentración medicamentosa global elevada durante un tiempo sorprendentemente largo. Una ventaja esencial es la extraordinaria pluralidad de posibilidades de empleo de los productos y procedimientos descritos.

30 Una aplicación preferida es la reducción de la hiperproliferación de las paredes de los vasos inducida por la dilatación de los vasos mediante catéteres con globo. Esta hiperproliferación se ha de alcanzar en la zona de los apoyos vasculares (stents) eventualmente implantados también mediante el revestimiento de los estents con sustancias medicamentosas, no obstante sólo en la zona de los vasos directamente cubierta por el estent. Los catéteres con globo revestidos tratan, además de ello, las zonas necesarias de tratamiento un poco delante y un poco detrás del estent, pueden tratar sin una implantación renovada del estent la zona dentro de estents ya presentes o vasos en los que no se ha o no se puede implantar estent alguno. Ventajoso frente a los estents que liberan la sustancia medicamentosa a lo largo de un espacio de tiempo prolongado, es la mejor curación con una buena inhibición simultánea de la hiperproliferación y el escaso riesgo de trombosis.

40 En lo que sigue, se describen varias formas de realización de la invención en el ejemplo del revestimiento de catéteres con globo así como en relación con la adherencia del revestimiento en la sangre, la inhibición de la restenosis y el contenido en principio activo de los catéteres.

Ejemplo Comparativo 1:

45 Revestimiento de un catéter con globo expandido con paclitaxel en acetato de etilo Catéteres con globo de la razón social BMT, Oberpfaffenhofen/Munich, Alemania, con la denominación Joker Lite, tamaño del globo 2,5 mm x 20 mm, se sumergen tras una expansión máxima durante 1 min, a lo largo de toda la longitud del globo en acetato de etilo, 18,8 mg de paclitaxel/ ml + aceite de oliva farmacéutico al 1%, se secan:

Contenido en paclitaxel 39 µg (después de la extracción con etanol, NPLC).

Ejemplo Comparativo 2:

50 Revestimiento de un catéter con globo plegado con paclitaxel en acetato de etilo Catéteres con globo de la razón social BMT, Oberpfaffenhofen/Munich, Alemania, con la denominación Joker Lite, tamaño del globo 2,5 mm x 20 mm, se sumergen en estado plegado durante 1 min, a lo largo de toda la longitud del globo en acetato de etilo, 18,8 mg de paclitaxel/ ml + aceite de oliva farmacéutico al 1%, se secan:

Contenido en paclitaxel 69 µg.

Ejemplo Comparativo 3:

Revestimiento de un catéter con globo plegado con paclitaxel en acetato de etilo

- 5 a) Catéteres con globo de la razón social BMT, Oberpfaffenhofen/Munich, Alemania, con la denominación Joker Lite, tamaño del globo 2,5 mm x 20 mm, se sumergen en estado plegado durante 1 min, a lo largo de toda la longitud del globo en acetato de etilo, 16,6 mg de paclitaxel/ ml, se secan durante 4 h: contenido en paclitaxel 54 µg
- b) De igual manera, pero todavía 2 veces durante 5 s con un tiempo de secado de 1 h después de cada proceso de inmersión, sumergir en disolución A (= 3,33 ml de acetato de etilo + 100,0 mg de paclitaxel): contenido en paclitaxel 126 µg
- 10 c) De la misma manera, pero todavía 4 veces durante 5 s con un tiempo de secado de 1 h después de un proceso de inmersión, sumergir en la misma disolución: contenido en paclitaxel 158 µg

Ejemplo Comparativo 4:

Revestimiento de un catéter con globo con paclitaxel en acetona Disolver 350 mg de paclitaxel en 9,0 ml de acetona; catéteres con globo de la razón social BMT, Oberpfaffenhofen/Munich, Alemania, con la denominación Joker Lite, tamaño del globo 2,5 mm x 20 mm se sumergen en estado máximo expandido durante 1 min a lo largo de toda la longitud del globo, se retiran y el disolvente se seca a temperatura ambiente durante 12 h. Después, el globo se desinfla y se pliega de manera habitual con una herramienta revestida con PTFE. Opcionalmente, puede plegarse un estent de tamaño adecuado sobre el globo: 29 µg de paclitaxel sobre el globo.

Ejemplo 1:

Revestimiento de un catéter con globo con paclitaxel en acetona

- 20 a) inmersión de catéteres con globo de la razón social BMT con la denominación Allegro, tamaño del globo 2,5 x 20 mm en una mezcla de 0,15 ml de etanol + 4,5 µl de Ultravist 300 (agente de contraste de rayos X de Schering AG, Berlín, Alemania) + 1,35 ml de acetona + 0,8 mg de rojo Sudán + 30,0 mg de paclitaxel:
- 25 Los segmentos de globo plegados de los catéteres se sumergen 5 veces, la 1ª vez durante 1 minuto, luego tiempo de secado durante 3 h, después 4 veces durante 5 s en cada caso a intervalos de 1 h; después se onduló un estent y el catéter se esterilizó con el estent de manera habitual con óxido de etileno: contenido en paclitaxel 172 µg, ningún producto de descomposición del principio activo detectable mediante HPLC.
- b) En lugar de Ultravist 300 se añade una disolución acuosa saturada de manita.
- c) En lugar de Ultravist 300 se añade una disolución acuosa saturada de salicilato de sodio, pH 7,5.
- d) A la disolución acabada según (5a) se añaden 5 mg de ácido acetilsalicílico.
- 30 e) A la disolución acabada según (5a) se añaden 5 mg de glicerol.

Ejemplo 2:

Adherencia del principio activo en la sangre

- 35 Se utilizaron 12 catéteres con globo de la razón social BMT con la denominación Allegro, tamaño del globo 2,5 x 20 mm. En cada caso 6 trozos de los segmentos de globo plegados de los catéteres se sumergieron en [0,15 ml de etanol + 4,5 µl de Ultravist 300 + 1,35 ml de acetona + 0,8 mg de rojo Sudán + 30,0 mg de paclitaxel] o en [1,5 ml de acetato de etilo + 0,8 mg de rojo Sudán + 31,0 mg de paclitaxel] 5 veces, la 1ª vez durante 1 minuto, después tiempo de secado durante 3 h, después 4 veces durante en cada caso 5 s a intervalos de 1 h; después, en cada caso 3 globos plegados de cada una de las series se movieron ligeramente en 50 ml de sangre humana durante 5 min a 37°C y luego se retiraron para el análisis del contenido en paclitaxel: disminución de los valores medios (n = 3 por cada método de revestimiento) mediante movimiento durante 5 minutos en sangre, en comparación con en cada caso 3 catéteres control que no fueron incubados en sangre.

acetona: 12%

acetato de etilo: 10%

Ejemplo 3:

- 45 Examen de la inhibición de la restenosis después de angioplastia e implantación de estent en las coronarias de cerdos

Catéteres con globo plegados de la razón social BMT tipo Joker Lite, BMT 3,5 x 20 mm o 3,0 x 20 mm se sumergieron en

disolución A) 3,33 ml de acetato de etilo (EA) + 100,0 mg de paclitaxel o en

5 disolución B) 0,45 ml de etanol + 100 µl de Ultravist-370 + 4,5 ml de acetona (Ac) + 150,0 mg de paclitaxel

durante 1 min y se secaron durante la noche a temperatura ambiente. Otro proceso de inmersión (dosis baja = L) o bien 4 procesos de inmersión adicionales (dosis elevada = H) se llevaron a cabo en cada caso sólo durante 5 segundos al día siguiente a intervalos de 1 h.

10 Contenido en principio activo después de inmersión durante 2 veces en disolución (B), en promedio 250 µg, en el caso de inmersión durante 5 veces en disolución (B) 500 µg, en disolución (A) 400 µg.

15 En total a 22 cerdos se les implantaron, mediante los catéteres con paclitaxel o mediante catéteres no revestidos, estents en la pared anterior o la pared lateral de la arteria coronaria izquierda, siendo extendidos ligeramente los vasos para la estimulación de la restenosis mediante hiperplasia del tejido. Al cabo de 5 semanas, se volvieron a angiografiar a los animales y se midió la magnitud del estrechamiento de los vasos en los angiogramas con un programa de ordenador automático.

Grupo	Estenosis (%)
No revestido	50,49
AcL	20,22
EAH	36,01
AcH	0,86
p	0,004

20 Angiografía coronaria cuantitativa 5 semanas después de la implantación de los estents con catéteres no revestidos y revestidos; estenosis = reducción porcentual del diámetro del lumen en la zona del estent en comparación con el diámetro del lumen inmediatamente después de la implantación del estent. Valor medio y significancia estadística del efecto de tratamiento.

Ejemplo 4:

Contenido en principio activo de los catéteres después de la dilatación de los vasos y la implantación del estent.

25 Los globos del Ejemplo 4 se separaron de los catéteres con globo después de la implantación de los estents y de la extracción de los animales a una longitud de aprox. 3 cm y se transfirieron a 1,5 ml de etanol. El contenido en paclitaxel se determinó mediante HPLC. Se examinaron todos los globos revestidos disponibles y una selección de globos no revestidos.

Coronaria,

30 3,0 x 20 mm, revestimiento: Ac elevado 38 ± 4 µg (n = 4)
Ac bajo 22 ± 5 µg (n = 2)
EEE elevado 41 (n = 1)

3,5 x 20 mm, revestimiento: Ac elevado 37 ± 10 µg (n = 8)
Ac bajo 26 ± 6 µg (n = 8)
EEE elevado 53 ± 9 µg (n = 9)

No revestido (independientemente del tamaño y de la zona del vaso)

35 0,9 ± 1,0 µg (n = 7)

ES 2 616 521 T3

Del Ejemplo 2 resulta que como máximo se pierde el 10% de las dosis antes de expandir el globo y que permanece aproximadamente el 10% de las dosis en el globo.

Ejemplo Comparativo 5:

5 Se incorpora probucol en una concentración de 100 mg/ml en acetona; la disolución se emplea tal como se ha descrito en los ejemplos precedentes para el revestimiento de los catéteres con globo.

Ejemplo Comparativo 6:

10 Rapamicina se disuelve en una concentración de 10 mg/ml en dietiléter. El revestimiento de las partes de los globos de los catéteres tiene lugar como se describe en los ejemplos precedentes; los globos deben ser extendidos en posición horizontal en lo posible inmediatamente después de la extracción de la disolución de revestimiento y ser girados constantemente en torno a su eje longitudinal.

Ejemplo Comparativo 7:

Epotilona B se disuelve en una concentración de 2 mg/ml en acetato de etilo; la disolución se emplea como se describe en los ejemplos precedentes para el revestimiento de los catéteres con globo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Catéter con globo para la administración de medicamentos que comprende un globo, presentando la superficie del globo un revestimiento que comprende un principio activo fuertemente lipófilo, poco soluble en agua y que se une a cualquiera de los componentes del tejido y una sustancia de matriz ligeramente soluble en agua, estando el principio activo incorporada en la sustancia de matriz, caracterizado por que la sustancia de matriz comprende una sustancia hidrófila de bajo peso molecular con un peso molecular < 2000 D.
2. Catéter con globo según la reivindicación 1, en donde el principio activo lipófilo es paclitaxel o rapamicina.
- 10 3. Catéter con globo según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia de matriz se selecciona del grupo que consiste en agentes de contraste, p. ej., agentes de contraste de rayos X yodados o quelatos paramagnéticos, y colorantes para procedimientos de diagnóstico en medicina, p. ej., verde de indocianina, fluoresceína o azul de metileno, azúcares, azúcar-alcoholes, polietilenglicoles de bajo peso molecular, sales orgánicas biocompatibles, sales inorgánicas biocompatibles, p. ej., benzoatos, y sales del ácido salicílico.
- 15 4. Catéter con globo según una de las reivindicaciones precedentes, obtenible mediante la aplicación de una disolución sobre el globo, en donde la disolución consiste en el principio activo lipófilo, una sustancia hidrófila ligeramente soluble en agua de bajo peso molecular con un peso molecular < 2000 D y un disolvente que se selecciona de etanol, isopropanol, acetato de etilo, dietiléter, acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, glicerol y/o agua, y evaporación del disolvente.
- 20 5. Catéter con globo según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que en la superficie del globo el principio activo lipófilo se presenta en una dosis de hasta 5 µg/mm².
6. Catéter con globo según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la superficie del globo es lisa, áspera o estructurada.
7. Catéter con globo según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el material del catéter se selecciona de poliamidas, mezclas de poliamidas y copolímeros, poli(tereftalato de etileno), polietileno y copolímeros, poliuretano y caucho natural.
- 25 8. Catéter con globo según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el globo presenta un diámetro de 2 - 4 mm y una longitud de 1 - 4 cm.
9. Catéter con globo según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el catéter con globo se presenta en unión con un estent.
- 30 10. Catéter con globo según una de las reivindicaciones precedentes, en donde el catéter con globo es un dispositivo médico para la administración de medicamentos para la terapia selectiva de determinados segmentos de tejido o partes de órganos enfermos, en donde en la superficie del globo que contacta al menos durante breve tiempo bajo presión con el tejido enfermo, el principio activo lipófilo, ampliamente insoluble en agua y que se une a cualquier componente del tejido se adhiere con liberación inmediata del principio activo después del contacto con el tejido.
- 35 11. Procedimiento para el revestimiento de un catéter con globo para la administración de medicamentos, que comprende las etapas:
- 40 a) proporcionar un catéter con globo que comprende un globo;
- b) aplicar una disolución que consiste en un principio activo fuertemente lipófilo, poco soluble en agua y que se une a cualquiera de los componentes del tejido, una sustancia hidrófila ligeramente soluble en agua de bajo peso molecular con un peso molecular < 2000 D y un disolvente sobre la superficie del globo;
- c) secar el catéter con globo.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la aplicación tiene lugar mediante inmersión, embadurnamiento, aplicación mediante un dispositivo de medición del volumen o pulverización.
- 45 13. Procedimiento según la reivindicación 11 ó 12, en el que el disolvente se selecciona de etanol, isopropanol, acetato de etilo, dietiléter, acetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, glicerol y/o agua.
14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 13, en el que la etapa (a) comprende la provisión de un catéter con globo con un globo en estado plegado o con un globo en estado desplegado.
15. Uso de una disolución que consiste en un principio activo fuertemente lipófilo, poco soluble en agua, que se une a cualquiera de los componentes del tejido, un coadyuvante hidrófilo ligeramente soluble en agua de bajo peso

molecular con un peso molecular < 2000 D y un disolvente para el revestimiento del globo de un catéter con globo para la administración de medicamentos.