

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 173**

51 Int. Cl.:

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 29/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2007 E 18213686 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 3485920**

54 Título: **Método de revestimiento de balón plegable**

30 Prioridad:

09.02.2006 DE 102006006067

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

03.03.2021

73 Titular/es:

**B. BRAUN MELSUNGEN AG (100.0%)
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Meisungen, DE**

72 Inventor/es:

**HEITZMANN, CHRISTOPH y
VON HOLST, ARMIN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 809 173 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

Método de revestimiento de balón plegable

5

[0001] La presente invención se refiere a un método para el revestimiento o llenado de los pliegues de un balón de catéter plegable.

10

[0002] Para el tratamiento de estenosis, el estado de la técnica es colocar el *stent* o expandir nuevamente la región vascular estrechada por medio de la llamada colocación de *stents* biológica. Para este propósito, a menudo se usan *stents* y/o balones de catéter, que están revestidos con un polímero como portador de sustancia activa y una sustancia activa antirreestenosa.

15

[0003] Dado que, generalmente, el balón de catéter con o sin esa colocación, es decir, el *stent* prensado debe pasar un tramo vascular más largo para alcanzar el lugar de la vasoconstricción, surge el problema de proteger la sustancia activa del desprendimiento prematuro del *stent* y/o balón.

20

[0004] Con respecto a los *stents*, ya se han propuesto varias soluciones a este problema. Por lo tanto, la US 2004/0071861 y la WO 03/035131 A, por ejemplo, divulgan que se pueden proporcionar pequeñas cavidades en la estructura reticular del *stent* para incorporar una sustancia activa y que la sustancia activa se puede proteger en las cavidades mediante la aplicación de un revestimiento de protección.

25

[0005] La WO 02/45744 A describe un *stent* sin cavidades, que está provisto de un primer revestimiento que comprende una sustancia activa y una capa de revestimiento inelástica sobre ella, que protege la sustancia activa. La invención según la WO 02/45744 A consiste ahora en que cuando el *stent* se expande, la capa de revestimiento inelástica se rompe y la sustancia activa se libera de manera específica en el lugar de su determinación.

30

[0006] Para balones de catéter también son concebibles dichas capas de revestimiento, pero son más difíciles de implementar como formas de realización prácticas debido a la gran superficie del balón de catéter.

35

[0007] La patente europea EP 0 519 063 B1 divulga la posibilidad de revestir un balón plegable con microcápsulas, donde en las microcápsulas puede estar incluida una sustancia activa farmacológica. Además, la EP 0 519 063 B1 divulga la posibilidad de incluir una parte de las microcápsulas en los pliegues del balón de catéter cuando el balón de catéter se espolvorea con las microcápsulas en el estado expandido, es decir, inflado, y luego se pliega nuevamente, es decir, se desinfla (véase la reivindicación 8 de la EP 0 519 063 B1).

40

[0008] Sin embargo, esta forma de realización también presenta el problema de que solo se incluye una parte de las microcápsulas en los pliegues y, por lo tanto, no se conoce la cantidad de sustancia activa presente en los pliegues. Las microcápsulas no incluidas en los pliegues se separan casi por completo de la superficie del balón cuando se inserta el balón de catéter y no alcanzan el lugar de destino. Además, el método de revestimiento según la EP 0 519 063 B1 solo se limita a sustancias sólidas y, en particular, a microcápsulas y no se puede aplicar a líquidos.

45

[0009] Los métodos para revestir catéteres de balón sumergiéndolos en una solución de sustancia activa son conocidos por la WO 2004/028582 A1 y la WO 2004/028610 A2. De la WO 2008/086794 A2 se conoce un método para el revestimiento de un balón de catéter con una cantidad definida de una sustancia activa farmacológica, en el que un dispositivo de revestimiento con un dispositivo de medición de volumen para suministrar una cantidad medible de una solución de revestimiento mediante un dispositivo de suministro se usa de manera específica sobre la superficie del balón de catéter.

50

[0010] La tarea de la presente invención era aplicar la sustancia activa durante la aplicación de la sustancia activa a través de un balón de catéter de tal manera que no se produzca un desprendimiento prematuro no deseado.

55

[0011] Esta tarea se logra mediante un proceso de revestimiento según la reivindicación 1. Otras configuraciones, otros aspectos y detalles de la invención surgen de las reivindicaciones dependientes, la descripción, los ejemplos y las figuras.

60

[0012] El revestimiento o llenado de los pliegues se realiza con una mezcla líquida que comprende al menos una sustancia activa y un solvente o un portador. Además, también pueden estar presentes medios de contraste, sales, agentes auxiliares u otras sustancias farmacológicamente tolerables.

65

[0013] Como sustancia activa se puede usar cualquier sustancia activa antiproliferativa, antiinflamatoria, antiflogística, citoestática, citotóxica, antiangiogénica, antirreestenótica o antitrombótica.

[0014] Ejemplos de dichas sustancias activas son abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarrubicina, ademetionina, adriamicina, escina, afromosona, akagerina, aldesleukina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anakinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicótica, antitrombóticos, apocimarina, argatrobán, aristolactama

5 All, ácido aristólico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, biolimus, bispartenolidina, bleomicina, bombrestatina, ácidos boswéllicos y sus derivados, bruceanos A, B y C,

10 briofilina A, busulfán, antitrombina, bivalirudina, cadherina, camptotecina, capecitabina, ácido o-carbamoilfenoxiacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidores de la CETP, clorambucilo, fosfato de cloroquina, cictoxina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamina, cumadina, péptidos natriuréticos de tipo C (CNP), cudraisoflavona A, curcumina, ciclofosfamida,

15 ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomina, dapsona, daunorubicina, diclofenaco, 1,11-dimetoxicantina-6-ona, docetaxel, doxorubicina, dunaimicina, epirubicina, eptilonas A y b, eritromicina, estramustina, etobósido, everolimus, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fludarabina-5'-dihidrogenofosfato, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, galakinósido, ginkgol, ácido ginkgólico, glucósido 1a, 4-hidroxioxiciclofosfamida, idarrubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina,

20 metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatino, irinotecán, topotecán, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegasparsa, exemestano, letrozol, formestano, inhibidor 2w de la proliferación de CML, mitoxantrona, micofenolato de mofetilo, c-myc antisentido, b-myc antisentido, β-lapachona, podofilotoxina, ácido podofilico-2-etilhidrazida, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferón α-2b, lanogastim (r-HuG-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citocinas), inhibidores de citocinas, inhibidor de COX-2, NFκB, angiopeptina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1-hidroxi-11-metoxicantina-6-ona, escopolectina, NO donantes, tetranitrato de pentaeritrilo,

25 sindnoeiminas, derivados S-nitrosos, tamoxifeno, estaurosporina, β-estradiol, α-estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, medroxiprogesterona, cipionato de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurina y otros terpenoides utilizados en la oncoterapia, verapamilo, inhibidores de tirosina quinasa (tirfostinas), paclitaxel, derivados y análogos de paclitaxel, 6-α-hidroxi-paclitaxel, 2'-succinilpaclitaxel, 2'-succinilpaclitaxeltrietanolamina, 2'-glutarilpaclitaxel, 2'-glutarilpaclitaxeltrietanolamina, 2'-O-éster de paclitaxel con N-(dimetilaminoetil)glutamida, 2'-O-éster de paclitaxel con clorhidrato de N-(dimetilaminoetil)glutamida, taxotere, subóxidos de carbono (MCS), oligómeros macrocíclicos de subóxido de carbono, mofebutazona, lonazolaco, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxiclooroquina, aurotiomolato de sodio, oxaceprol, β-sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A-E, indanocina, nocardazoles, proteína S 100, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina,

30 azelastina, estimulador de guanidilciclasa, inhibidor tisular de proteinasas metálicas 1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en vectores virales, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor del activador de plasminógeno 1, inhibidor del activador de plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores del VEGF, IGF-1, sustancias activas del grupo de los antibióticos como cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefotixina, tobramicina, gentamicina, penicilinas como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina desulfatada y N-reacetilada, activador tisular del plasminógeno, receptor de membrana plaquetaria GpIIb/IIIa, anticuerpos inhibidores del factor Xa, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores como dipiramidol, trapidil, nitroprusiato, antagonistas de PDGF como triazolopirimidina y seramina, inhibidores de la ACE como captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartán, inhibidores de tioproteasas, prostaciclina, vapirost, interferón A, β y γ, antagonistas de histamina,

35 bloqueadores de serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis como oligonucleótidos antisentido p65, Bcl-xL o NF-κB, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenoles de té, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, etopósido, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopiramide, flecainida, propafenona, sotalol, esteroides naturales y producidos sintéticamente como inotodiol, maquirósido A, galakinósido, mansonina, estreblósido, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas (AINEs) como fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona y otros agentes antivirales como aciclovir, ganciclovir y zidovudina, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoarios como cloroquina, mefloquina, quinina, además terpenoides naturales como hipocaesculina, angelato de barringtonol C21,14-deshidroagrostistaquina, agroskerina, agrostistachina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatodiolido, ácido 4,7-oxicicloanisomérico, baccarinos B1, B2, B3 y B7, tubeimósido, bruceantinósido C, yadanziosidos N, y P, isodesoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D,

40 ácido ursólico, ácido hiptático A, isoiridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longikaurina B, esculponeatina C, kamebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidro-6-alfa-senecioiloxichaparrina, taxamairina A y B, regenilol, triptólido, cimarina, hidroxianopterina, protoanemonina, cloruro de queliburina, sinococulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-β-hidroxi-pregnadieno 3,20-diona, helenalina, indicina, N-óxido de indicina, lasiocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirósido A, marchantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancreatistatina,

45 liriodenina, bispartenolidina, oxoushinsunina, periplocósido A, ácido ursólico, desoxipsorospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido ursólico, metilsorbifolina, spateliacromos, estizofilina, mansonina, estreblósido, dihidrousambarensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, laricirresinol, metoxilaricirresinol, siringarresinol, sirolimus (rapamicina), somatostatina, tacrolimus, roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, tenipósido, vinorelbina, tropfosfamida, treosulfano, tremozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina, así como mezclas de las sustancias activas

50 previamente mencionadas.

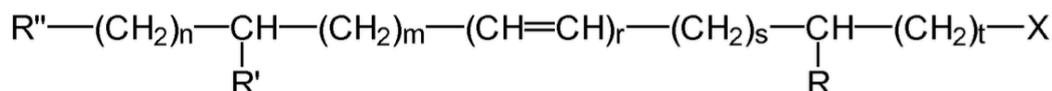
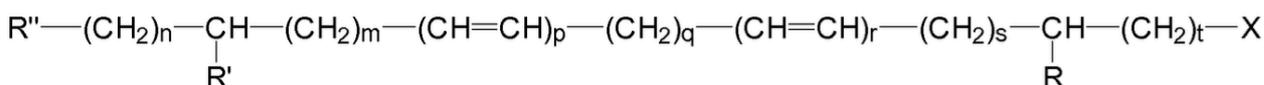
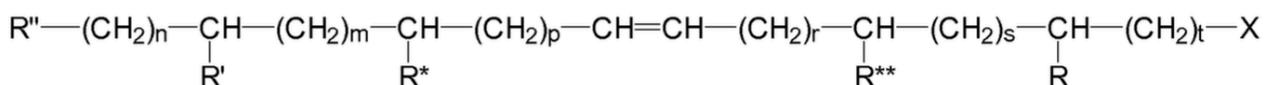
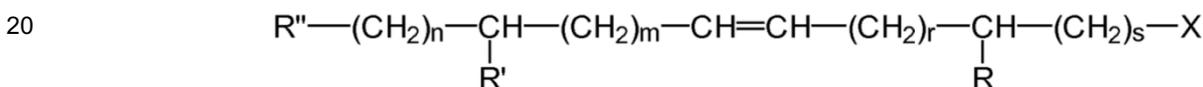
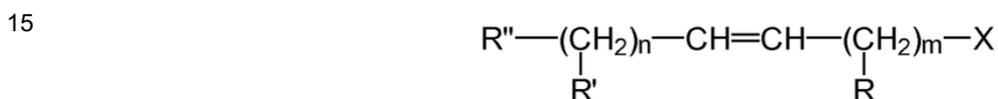
- 5 [0015] Las sustancias activas particularmente preferidas son rapamicina (sirolimus) y paclitaxel, derivados y análogos de paclitaxel, 6- α -hidroxi-paclitaxel, 2'-succinilpaclitaxel, 2'-succinilpaclitaxeltrietanolamina, 2'-glutarylpaclitaxel, 2'-glutarilpaclitaxeltrietanolamina, 2'-O-éster de paclitaxel con N-(dimetilaminoetil)glutamida, 2'-O-éster de paclitaxel con clorhidrato de N-(dimetilaminoetil)glutamida, taxotere, así como mezclas de las sustancias activas previamente mencionadas. El paclitaxel es particularmente preferido.
- 10 [0016] Naturalmente también se pueden usar mezclas de sustancias activas, como, por ejemplo, una mezcla de sustancias activas de paclitaxel y trapidil o de paclitaxel con un donador de NO o de rapamicina con vitamina A o vitamina C.
- 15 [0017] También es importante el solvente utilizado, que se elimina después de llenar los pliegues mediante el secado a presión normal o al vacío.
- 20 [0018] Como solventes se puede usar compuestos orgánicos volátiles como, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, etanol, acetona, heptano, n-hexano, DMF, DMSO, metanol, propanol, tetrahidrofurano (THF), cloruro de metileno, éter, éter de petróleo, éster de etilo de ácido acético, ciclohexano. Al elegir el solvente, es particularmente importante que no dañe el material del balón de catéter o lo deje inutilizable o que el tiempo de contacto del solvente sea tan corto que no pueda producirse ningún daño o que cualquier daño sea insignificante y no genere daños que puedan hacer que el balón explote durante la dilatación.
- 25 [0019] Los alcoholes, y en particular los dioles y trioles, también en combinación con los monooles, han demostrado ser adecuados como solventes. El solvente preferido se puede seleccionar preferiblemente del siguiente grupo: metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, etilenglicol, propilenoglicol, 1,3-propandiol, butilenglicol, 1,3-butandiol, 1,4-butanodiol, glicerina, 1,2,3-butantriol, 1,2,4-butantriol y 1,2,3,4-butanetraol, donde también se pueden usar mezclas de estos solventes, así como mezclas con los solventes orgánico previamente mencionados. Se prefieren etilenglicol, propilenoglicol, 1,3-propandiol, butilenglicol, 1,3-butandiol, 1,4-butanodiol y se prefiere particularmente glicerina.
- 30 [0020] El agua también puede estar contenida en la mezcla de solvente, sin embargo, preferiblemente, en una cantidad inferior al 50 % en peso, preferiblemente inferior al 30 % en peso y, en particular, preferiblemente inferior al 10 % en peso con respecto a la disolución total.
- 35 [0021] Según el método de revestimiento conforme a la invención, se requieren soluciones de baja viscosidad de la sustancia activa o soluciones de alta viscosidad de la sustancia activa o la combinación de sustancias activas.
- 40 [0022] Las mediciones de viscosidad son una práctica común para un experto y se llevan a cabo preferiblemente con viscosímetros. La viscosidad debe ajustarse según el tipo y la configuración de los pliegues.
- 45 [0023] Diversos tipos de plegado y tipos y formas de realización de balones plegables se divulgan, por ejemplo, en la EP 0 519 063 B1, la WO 94/23787 A1 o la WO 03/059430 A1. Sin embargo, dado que casi cada balón de catéter desinflable o dilatante presenta pliegues, los métodos de revestimiento según la invención están fundamentalmente limitados a cada balón de catéter inflable y no solamente a las formas de realización especiales mencionadas en la WO 94/23787 A1 o la WO 03/059430 A1.
- 50 [0024] Además de los solventes mencionados anteriormente o junto con los solventes mencionados anteriormente, también se pueden usar como solventes aceites, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos. Los aceites preferidos son, por ejemplo: aceite de linaza, aceite de lino, aceite de cáñamo, aceite de maíz, aceite de nuez, aceite de colza, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de amapola, aceite de cártamo (aceite de alazor), aceite de germen de trigo, aceite de cardo, aceite de pepitas de uva, aceite de onagra, aceite de borraja, aceite de comino negro, aceite de algas, aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao y/o mezclas de los aceites previamente mencionados.
- 55 [0025] Los aceites sin diluir se utilizan entonces como solventes cuando se requiere una solución de revestimiento de alta viscosidad. Al añadir solventes lipófilos, la viscosidad se puede reducir y, por lo tanto, puede establecerse un grado de viscosidad deseado. Por otro lado, la viscosidad de las soluciones de baja viscosidad se puede aumentar añadiendo aceites o grasas.
- 60 [0026] El término "solución" o "solución de revestimiento", como se debe usar en este caso, no solo pretende denotar soluciones claras, sino también emulsiones, dispersiones y suspensiones de una o varias sustancias activas en un solvente o mezcla de solventes opcionalmente con portadores, agentes auxiliares o, por ejemplo, medios de contraste adicionales.
- 65 [0027] El término "composición" o "composición que contiene la sustancia activa", como se debe usar en este caso, no solo pretende referirse a soluciones, sino también a emulsiones, dispersiones, suspensiones, aceites, pastas y

mezclas espesas que contienen al menos una sustancia activa farmacológica. No obstante, estas composiciones no son sólidas, sino más bien fluidas, viscosas, de gel o pastosas.

5 [0028] Como aceites o, fundamentalmente, como sustancias lipófilas se pueden usar aceites naturales y sintéticos, grasas, lípidos, lipoides y ceras.

[0029] La WO 03/022265 A1 describe, por ejemplo, formulaciones oleaginosas de paclitaxel, que también se pueden usar y son preferidas. Las soluciones de aceite comparables también se pueden producir con otras
10 sustancias activas como, por ejemplo, trapidil o rapamicina.

[0030] Otros ejemplos de aceites adecuados o sustancias lipófilas pueden representarse mediante las siguientes fórmulas generales:



25 donde

R, R', R'', R y R* independientemente entre sí para radicales alquilo, alenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, radicales arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo que tienen
30 de 3 a 20 átomos de carbono o representan grupos funcionales y preferiblemente denotan los siguientes radicales: -H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, OCH₂-Ph, -OCPPh₃, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -NO₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, CN, CO, CN, NCS, CHO, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COO-ciclo-C₃H₅, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-ciclo-C₃H₅, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NH-ciclo-C₃H₅, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N(ciclo-C₃H₅)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -SOCH₃, -SOC₂H₅, -SOC₃H₇, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇; -SO₃H, -SO₃CH₃, -SO₃C₂H₅, -SO₃C₃H₇, -OCF₃, -OC₂F₅, -O-COOCH₃, -O-COOC₂H₅, -O-COOC₃H₇, -O-COO-ciclo-C₃H₅, -O-COOCH(CH₃)₂, -O-COOC(CH₃)₃, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NHCH₃, -NH-CO-NHC₂H₅, -NH-CO-N(C₃H₇)₂, -NH-CO-N(C₂H₅)₂, -O-CO-NH₂, -O-CO-NHCH₃, -O-CO-NHC₂H₅, -O-CO-NHC₃H₇, -O-CO-N(CH₃)₂, -O-CO-N(C₂H₅)₂, -O-CO-OCH₃, -O-CO-OC₂H₅, -O-CO-OC₃H₇, -O-CO-O-ciclo-C₃H₅, -O-CO-OCH(CH₃)₂, -O-CO-OC(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂Cl, -CH₂-CH₂Br, -CH₂-CH₂I, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -ciclo-C₃H₅, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -Ph, -CH₂-Ph-, -CPh₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, C=CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH;
45 X para un grupo éster o grupo amida y, en particular, para -O-alquilo, -O-CO-alquilo, -O-CO-O-alquilo, -O-CO-NH-alquilo, -O-CO-N-dialquilo, -CO-NH-alquilo, -CO-N-dialquilo, -CO-O-alquilo, -OH-CO, -OH;
m, n, p, q, r, s y t independientemente entre sí son números enteros de 0 a 20, preferiblemente de 0 a 10.

[0031] El término "alquilo", por ejemplo, en el caso de -CO-O-alquilo, significa preferiblemente uno de los radicales alquilo mencionados para los radicales R, R' etc., por ejemplo, -CH₂-Ph. Los compuestos de las fórmulas generales previamente mencionadas también pueden estar presentes en forma de sus sales, como racematos o mezclas de diastereómeros, como enantiómeros o diastereómeros puros, así como mezclas u oligómeros o copolímeros o

copolímeros en bloque. Además, los compuestos previamente mencionados pueden usarse en la mezcla con otras sustancias, tales como los polímeros bioestables y biodegradables y, en particular, en la mezcla con los aceites y/o ácidos grasos mencionados aquí. Se prefieren tales mezclas y sustancias individuales, que son adecuadas para la polimerización, especialmente para la autopolimerización.

[0032] Sin embargo, se prefieren aceites, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos presentes de manera natural, como, por ejemplo, ácido oleico, ácido eicosapentaenoico, ácido timnodónico, ácido docosahexaenoico, ácido araquidónico, ácido linoleico, ácido α -linolénico, ácido γ -linolénico, así como mezclas y ésteres de los ácidos grasos previamente mencionados. En particular, se prefieren ácidos grasos omega-9, ácidos grasos omega-3 y ácidos grasos omega-6, así como sus ésteres y mezclas que contienen estas sustancias preferiblemente con una proporción en peso de al menos el 10 % en peso.

[0033] Otros ácidos grasos adecuados están enumerados en las tablas 1 a 4.

Tabla 1: Ácidos grasos monoolefínicos

Nombre sistemático	Nombre trivial	Forma abreviada
ácido cis-9-tetradecenoico	ácido miristoleico	14:1(n-5)
ácido cis-9-hexadecenoico	ácido palmitoleico	16:1(n-7)
ácido cis-6-octadecenoico	ácido petroselinico	18:1(n-12)
ácido cis-9-octadecenoico	ácido oleico	18:1(n-9)
ácido cis-11-octadecenoico	ácido vaccénico	18:1(n-7)
ácido cis-9-eicosenoico	ácido gadoleico	20:1(n-11)
ácido cis-11-eicosenoico	ácido gondoico	20:1(n-9)
ácido cis-13-docosenoico	ácido erúcico	22:1(n-9)
ácido cis-15-tetracosenoico	ácido nervónico	24:1(n-9)
ácido t9-octadecenoico	ácido elaídico	
ácido t11-octadecenoico	ácido t-vaccénico	
ácido t3-hexadecenoico		trans-16:1 n-13

Tabla 2: Ácidos grasos poliinsaturados

Nombre sistemático	Nombre trivial	Forma abreviada
ácido 9,12-octadecadienoico	ácido linoleico	18:2(n-6)
ácido 6,9,12-octadecatrienoico	ácido γ -linoleico	18:3(n-6)
ácido 8,11,14-eicosatrienoico	ácido dihomo- γ -linolénico	20:3(n-6)
ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico	ácido araquidónico	20:4(n-6)
ácido 7,10,13,16-docosatetraenoico	-	22:4(n-6)
ácido 4,7,10,13,16-docosatetraenoico	-	22:5(n-6)
ácido 9,12,15-octadecatrienoico	ácido α -linolénico	18:3(n-3)
ácido 6,9,12,15-octadecatetraenoico	ácido estearidónico	18:4(n-3)
ácido 8,11,14,17-eicosatetraenoico	-	20:4(n-3)
ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico	EPA	20:5(n-3)
ácido 7,10,13,16,19-docosapentaenoico	DPA	22:5(n-3)
ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico	DHA	22:6(n-3)
ácido 5,8,11-eicosatrienoico	ácido Mead	20:3(n-9)
ácido 9c 11t 13t eleostearico		
ácido 8t 10t 12c caléndico		
ácido 9c 11t 13c catálpico		
ácido 4,7,9,11,13,16,19 docosaheptadecanoico	ácido estelaheptanoico	
	ácido taxólico	all-cis-5,9-18:2
	ácido pinolénico	all-cis-5,9,12-18:3

	ácido esciadónico	all-cis-5,11,14-20:3
--	-------------------	----------------------

Tabla 3: Ácidos grasos acetilénicos

5

Nombre sistemático	Nombre trivial
ácido 6-octadecico	ácido tarírico
ácido t11-octadecen-9	ácido santalbínico o ximenico
ácido 9-octadecénico	ácido estearólico
ácido 6-octadecenoico-9	ácido 6,9-octadecénico~
ácido t10-heptadecen-8	ácido pirúlico
ácido 9-octadecen-12	ácido crepenínico
ácido t7,t11-octadecadieno-9	ácido heistérico
ácido t8,t10-octadecadieno	-
ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico	ETYA

Tabla 4: Ácidos grasos saturados

Nombre sistemático	Nombre trivial	Forma abreviada
Ácido dodecanoico	ácido láurico	12:0
Ácido tetradecanoico	ácido mirístico	14:0
Ácido hexadecanoico	ácido palmítico	16:0
Ácido heptadecanoico	ácido margárico	17:0
Ácido octadecanoico	ácido esteárico	18:0
Ácido eicosanoico	ácido araquídico	20:0
Ácido docosanoico	ácido behénico	22:0
Ácido tetracosanoico	ácido lignocérico	24:0

10 [0034] Además, se prefieren los ésteres de los ácidos grasos enumerados en las tablas 1 - 4 y, en particular, sus ésteres etílicos y mezclas que contienen estos ácidos grasos y/o ésteres de ácidos grasos. Otros ácidos grasos preferidos son ácido 6,8-ditianoctanoico, ácido γ -linolénico y ácido α -lipoico y sus ésteres.

15 [0035] Además, los medios de contraste también se pueden incluir como aditivos en la composición que se va a introducir.

20 [0036] Los compuestos de bajo peso molecular y, en particular, los medios de contraste, los análogos de medios de contraste o los compuestos similares a los medios de contraste han demostrado ser adecuados como una matriz para incorporar la sustancia activa en los pliegues del balón de catéter. Los análogos de medios de contraste o compuestos similares a los medios de contraste son sustancias que no se denominan "medios de contraste", sino que tienen las propiedades de un medio de contraste, es decir, que se representan mediante métodos de imagen y métodos de diagnóstico. Estos compuestos son, en general, sustancias que contienen bario, yodo, manganeso, hierro, lantano, cerio, praseodimio, neodimio, samario, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio y/o lutecio.

25 [0037] Como medios de contraste se pueden utilizar medios de contraste habituales para radiografías, tomografía computarizada (TC), tomografía por resonancia magnética nuclear o tomografía de resonancia magnética (TRM).

30 [0038] En principio, se debe hacer una distinción entre los medios de contraste que se usan en los exámenes de rayos X (medios de contraste de rayos X), y los que se usan que en los exámenes de tomografía por resonancia magnética nuclear (medios de contraste RM), donde se prefieren los medios de contraste de rayos X, como, por ejemplo, Jod-Lipiodol®.

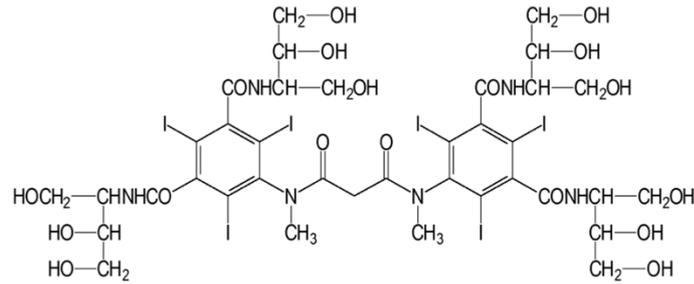
35 [0039] En el caso de los medios de contraste de rayos X, estos son sustancias que conducen a una mayor absorción de los rayos X incidentes en comparación con la estructura circundante (los llamados medios de contraste positivos) o pasan más libremente a través de los rayos X incidentes (los llamados medios de contraste negativos).

[0040] Además, se prefieren medios de contraste que contienen yodo, que se usan en la representación vascular (angiografía y flebografía) y en la TC (tomografía computarizada).

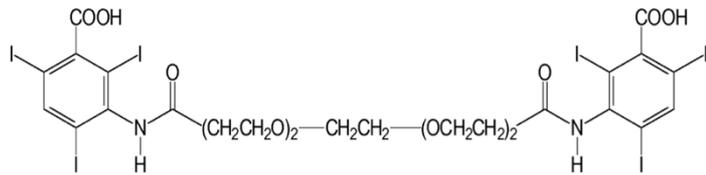
5 [0041] En particular, se prefieren medios de contraste con un núcleo de 1,3,5-triodobenceno, medios de contraste de rayos X nefrotóxicos de baja osmolaridad, ácido amidotrizoico, ácido iotalámico, iotrolán, iopamidol, ácido iodoxámico, ácido diatrizoico, iomeprol, iopromida, desmetoxiacetil-iopromida (DAMI) o ácido 5-amino-2,4,6-triodoftálico-(2,3-dihidroxipropil)-amida (ATH).

10 [042] Algunas estructuras de los medios de contraste particularmente preferidos se muestran a continuación:

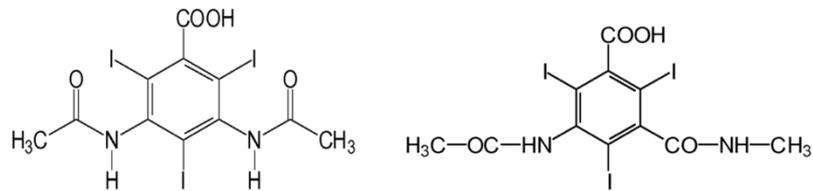
15



iotrolán

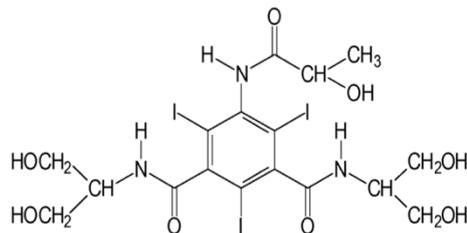


ácido iodoxámico

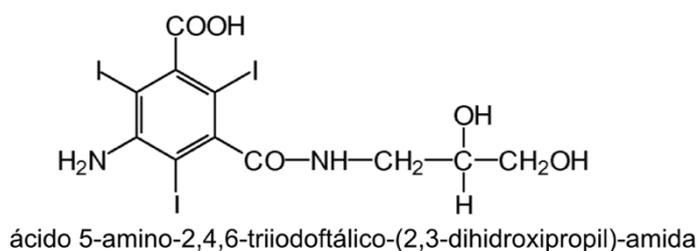
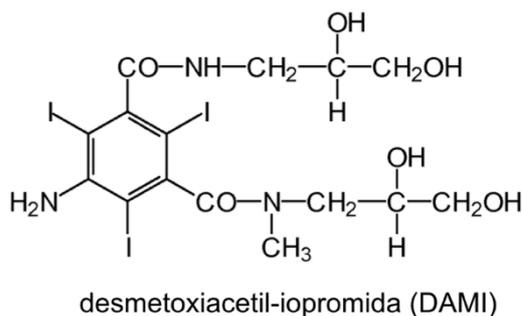
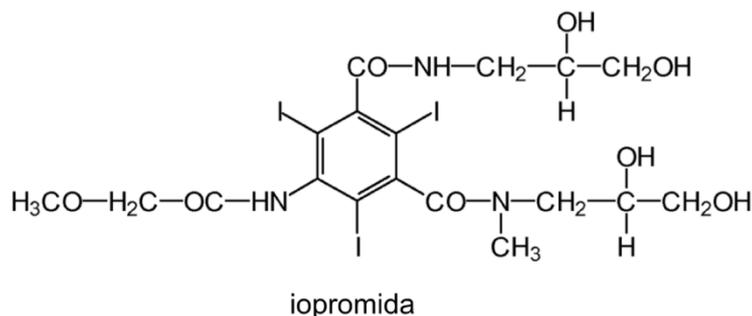
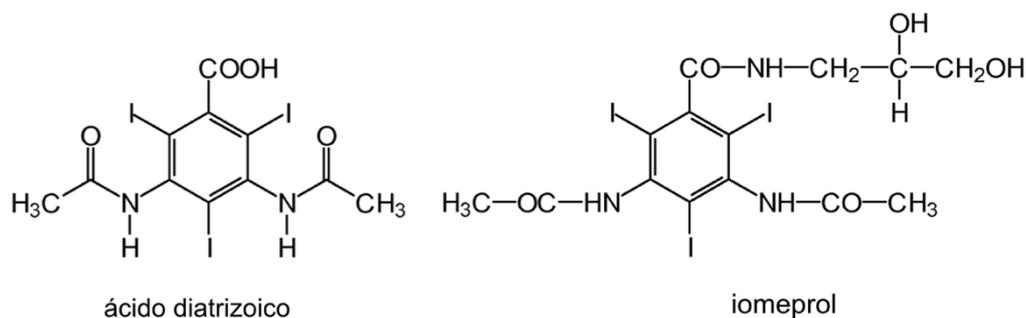


ácido amidotrizoico

ácido iotalámico



iopamidol



[0043] Otra clase de medios de contraste preferidos representan los medios de contraste paramagnéticos, que, en general, contienen un lactánido.

- 5 [0044] Una de las sustancias paramagnéticas, que disponen de electrones no apareados, es, por ejemplo, el gadolinio (Gd^{3+}), que posee un total de siete electrones no apareados. A este grupo también pertenecen el europio (Eu^{2+} , Eu^{3+}), disprosio (Dy^{3+}) y holmio (Ho^{3+}). Estos lantánidos también se pueden usar en forma quelada usando, por ejemplo, hemoglobina, clorofila, ácidos poliazas, ácidos policarboxílicos y, en particular, EDTA, DTPA y DOTA como agentes quelantes. Ejemplos para medios de contraste que contienen gadolinio son ácido gadolinio-dietilentriaminopentaacético, ácido gadopentético (GaDPTA), gadodiamida, gadoterato de meglumina o gadoteridol
- 10

[0045] Naturalmente, también se pueden usar mezclas de dos o más medios de contraste según la invención.

- 15 [0046] Además, las sales fisiológicamente tolerables también pueden estar presentes en la composición de la sustancia activa o de la mezcla de sustancias activas. Se prefieren soluciones o dispersiones de una sustancia activa, preferiblemente paclitaxel o rapamicina, y, en particular, paclitaxel, junto con una o varias sales fisiológicamente tolerables.

- 5 [0047] Los compuestos que contienen cationes de sodio, cationes calcio, magnesio, zinc, hierro o litio, junto con aniones de sulfato, cloruro, bromito, yoduro, fosfato, nitrato, citrato o acetato pueden usarse preferiblemente como sales. Los medios de contraste iónicos también se pueden usar como sales o los medios de contraste iónicos se pueden agregar a las sales mencionadas anteriormente.
- 10 [0048] La sustancia activa o la combinación de sustancias activas se añade a una tal solución, dispersión o suspensión. El agua, eventualmente con cosolventes, se usa preferiblemente como solvente. La salinidad debería ser relativamente alta. En tales soluciones salinas, el solvente principal es agua, que puede contener hasta el 30 % en peso, preferiblemente el 20 % en peso y, en particular, preferiblemente hasta un máximo del 10 % en peso, de uno o varios cosolventes.
- [0049] Tales soluciones salinas se usan, en general, para el método de atomización.
- 15 [0050] Esta solución salina con sustancia activa se inyecta debajo de los pliegues del balón plegable y se seca. El revestimiento de sal es muy higroscópico y, por lo tanto, posee una alta afinidad por el tejido vascular. Durante la dilatación, los pliegues se abren y presionan el revestimiento de sal contra la pared vascular. El revestimiento de sal se adhiere entonces realmente a la pared vascular, donde cumple varias tareas. Por un lado, la concentración de sal local muy alta conduce a una alta presión isotónica, lo que hace que las células exploten y, por otra parte, la alta concentración de sal también disuelve la placa dura y otras sedimentaciones en el vaso y también libera la sustancia activa, lo que previene, en particular, la proliferación de las células musculares lisas.
- 20 [0051] Después de unos minutos a un máximo de un par de horas, dependiendo de la cantidad, el revestimiento de sal transmitido a la pared vascular se disuelve completamente.
- 25 [0052] En vez de o en combinación con las sales previamente mencionadas, también se pueden usar aminoácidos, oligopéptidos, ácidos poliamínicos, péptidos y/o vitaminas.
- 30 [0053] Los aminoácidos adecuados son: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, fenilalanina, tirosina, triptófano, lisina, arginina, histidina, aspartato, glutamato, asparagina, glutamina, cisteína, metionina, prolina, 4-hidroxiprolina, N,N,N-trimetil-lisina, 3-metilhistidina, 5-hidroxisisina, O-fosfoserina, γ -carboxiglutamato, ϵ -N-acetilsina, ω -N-metilarginina, citrulina, ornitina y derivados de estos aminoácidos.
- 35 [0054] Las vitaminas adecuadas comprenden: vitamina A, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D, vitamina H, vitamina K, vitamina E, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B6; vitamina B12, tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina y ácido fólico.
- 40 [0055] Además, las formulaciones liposomales de la sustancia activa o mezcla de sustancias activas se pueden usar para el revestimiento o llenado de balones de catéter.
- 45 [0056] Las formulaciones liposomales se producen preferiblemente, disolviendo, en un primer paso, la sustancia activa (por ejemplo, paclitaxel o rapamicina) o la combinación de sustancias activas en un medio acuoso o medio tampón y, a continuación, poniéndolos en contacto con soluciones que contienen sustancias formadoras de membrana. Este método da como resultado altas tasas de inclusión desde al menos el 30 % hasta el 95 %.
- 50 [0057] Las sustancias formadoras de membrana son compuestos anfífilos cargados, preferiblemente ácidos alquilcarboxílicos, ácidos alquilsulfónicos, alquilaminas, sales de alquilamonio, ésteres de ácido fosfórico con alcoholes, lípidos naturales y sintéticos, tales como fosfatidilglicerol (PG), fosfatidilserina (PS), derivados de fosfatidiletanolamina (derivados de PE), así como de colesterol, ácido fosfatídico, fosfatidilinositol, cardiolipina, esfingomiolina, ceramida en sus formas naturales, semisintéticas o sintéticas, estearilamina y ácido esteárico, palmitoil-D-glucurónido y/o esfingolípidos cargados, como, por ejemplo, sulfatida.
- 55 [0058] Los componentes conocidos como, por ejemplo, B. fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), esteroides, preferiblemente colesterol, lípidos complejos y/o esfingolípidos neutros actúan como sustancias neutras formadoras de membrana.
- 60 [0059] La obtención de los liposomas a partir de la solución acuosa también se lleva a cabo de acuerdo con técnicas conocidas per se, por ejemplo, mediante diálisis, ultrafiltración, filtración en gel, sedimentación o flotación. Los liposomas tienen un diámetro promedio de 10 a 400 nm.
- [0060] Tales formulaciones liposomales también se pueden introducir preferiblemente en los pliegues de un balón plegable mediante un método de atomización o un método capilar (método de pipeteo).
- 65 [0061] El método de revestimiento de pliegues o el método de llenado de pliegues según la invención es el método de atomización.

[0062] Por lo tanto, la presente invención se refiere a un método para el revestimiento o llenado de los pliegues de un balón de catéter plegable de la siguiente manera:

una jeringa que suministra un flujo continuo de una composición que contiene sustancia activa se mueve a lo largo del pliegue en relación con el balón de catéter plegable.

[0063] Es ventajoso que este método de llenado o de revestimiento se lleve a cabo preferiblemente en el estado comprimido o desinflado o, como máximo, en un estado inflado al 10 % del balón de catéter. El término "estado desinflado al 10 %" debe entenderse que significa que el balón de catéter ha experimentado un 10 % de inflación, es decir, la dilatación ha experimentado hasta la expansión máxima prevista durante la dilatación. Si la expansión proporcionada para la dilatación se designa al 100 % y el estado desinflado se establece en 0 %, se obtiene una inflación del 10 % de acuerdo con la siguiente fórmula:

(Diámetro del balón de catéter en el estado desinflado)

+

(Diámetro del balón de catéter en el estado inflado - Diámetro del balón de catéter en el estado desinflado) / 10

[0064] Además, de acuerdo con el método según la invención, varios o todos los pliegues pueden revestirse o llenarse simultáneamente y el revestimiento o llenado puede ocurrir de manera específica. Un llenado específico de los pliegues o revestimiento específico de los pliegues debe significar que solo los pliegues se llenan o revisten y la superficie del balón de catéter plegable no se reviste fuera de los pliegues.

[0065] Una composición de sustancia activa, solvente y medio de contraste que se usa preferiblemente tiene la consistencia de una pasta o una masa espesa o una dispersión o emulsión viscosa o una papilla densa.

[0066] Esta composición tiene la ventaja de que no se polimeriza y mantiene su consistencia durante todo el proceso de revestimiento. Esta pasta o masa (muy) viscosa o suspensión espesa se introduce bajo presión en los pliegues mediante un dispositivo de inyección, preferiblemente una boquilla, como se muestra en la figura 1.

[0067] Si es necesario, la boquilla puede expandir los pliegues del balón y llenar específicamente las cavidades formadas por los pliegues. El balón plegable presenta generalmente 4 o más pliegues, que se llenan de manera individual.

[0068] Se ha demostrado que es particularmente ventajoso rotar el balón plegable en la dirección de las aberturas de los pliegues después de que se haya(n) llenado uno o más o todos los pliegues. Este giro provoca que la pasta espesa se distribuya completa y uniformemente en los pliegues y se liberen las inclusiones de aire eventuales. La dirección de rotación está indicada en la figura 2. Después del giro del balón plegable, los pliegues ya llenos o vacíos se pueden volver a llenar.

[0069] Durante y/o después de la rotación, la composición se seca en los pliegues a presión atmosférica o a presión reducida. La composición se seca o cura mediante la eliminación del al menos un alcohol mediante evaporación. La composición seca tiene una consistencia porosa y se separa muy fácilmente de la superficie del balón durante la dilatación. El alcohol como solvente se extrae de los residuos habituales y el medio de contraste forma una matriz porosa para la sustancia activa y también puede liberar la sustancia activa rápidamente y en gran concentración después de la dilatación del balón plegable. Además, el método según la invención tiene la ventaja de ser muy protector con el material, ya que solamente los pliegues se pueden revestir o llenar y, por lo tanto, no hay ninguna sustancia activa sobre la superficie exterior del balón que se pierde cuando se inserta el catéter.

[0070] El método de revestimiento y llenado de acuerdo con la invención se analiza con más detalle a continuación.

Método de atomización o método de inyección:

[0071] En el método según la invención, una jeringa o aguja o boquilla fina se une al extremo proximal o distal de un pliegue y este dispositivo de suministro en forma de jeringa, aguja o boquilla se mueve a lo largo de la dirección longitudinal del pliegue con respecto al pliegue y se suministra una determinada cantidad de una composición que contiene sustancia activa por recorrido parcial.

[0072] El balón de catéter y el dispositivo de suministro se mueven relativamente uno con respecto al otro. Se prefiere un movimiento sobre una recta en la dirección opuesta.

- 5 [0073] Desde el dispositivo de suministro, es decir, la jeringa, la aguja o la boquilla o similar se suministra preferiblemente una composición que contiene sustancia activa de media a alta viscosidad en forma de pasta o gel o aceite en el interior de los pliegues. Las viscosidades de las soluciones preferidas están entre 101 y 106 mPa·s, preferiblemente entre 102 y 105 mPa·s y, en particular, preferiblemente entre 103 y 104 mPa·s.
- 10 [0074] Por lo tanto, las composiciones que contienen aceites, alcoholes (en particular, dioles y polioles), ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, aminoácidos, poliaminoácidos, sustancias formadoras de membrana, formulaciones liposomales y/o sales mencionados anteriormente son particularmente adecuados como composiciones que contienen sustancias activas.
- 15 [0075] Durante el proceso de revestimiento la punta de la jeringa, boquilla o aguja se extiende aproximadamente hasta el centro del interior del pliegue, es decir, aproximadamente hasta el centro del pliegue. Allí se suministra un flujo continuo de la composición que contiene sustancia activa de tal manera que la velocidad de suministro y cantidad suministrada son adecuadas con respecto a la velocidad de movimiento relativa del dispositivo de suministro y el balón de catéter para llenar el pliegue o el interior del pliegue con la composición que contiene sustancia activa hasta al menos 50 % en volumen, preferiblemente hasta al menos 70 % en volumen y, en particular, preferiblemente hasta al menos 85 % en volumen.
- 20 [0076] El llenado de un pliegue dura aprox. de 5 a 80 segundos, preferiblemente aprox. de 15 a 60 segundos y, en particular, preferiblemente aprox. de 25 a 45 segundos con una longitud de pliegue de 10 mm.
- 25 [0077] El balón de catéter se encuentra en el estado comprimido, es decir, desinflado durante el proceso de llenado de los pliegues. Generalmente, no es necesario un inflado parcial o leve de los balones de catéter para abrir un poco los pliegues. Sin embargo, los pliegues se pueden llenar con un ligero inflado del balón de catéter como máximo del 10 % del diámetro proporcionado durante la dilatación. Los pliegues también se pueden llenar con una ligera expansión de los pliegues aplicando un exceso de presión de 100 kPa (1 bar), preferiblemente una sobrepresión de 50 kPa (0,5 bar) para expandir ligeramente los pliegues.
- 30 [0078] Naturalmente, este método de revestimiento también se puede llevar a cabo con composiciones de baja viscosidad que contienen sustancia activa, pero es más adecuado para composiciones oleosas, así como para soluciones salinas altamente concentradas.
- 35 [0079] Además, este método también tiene la ventaja de que más de un pliegue y, en particular, todos los pliegues pueden revestirse o llenarse al mismo tiempo. En este caso, una disposición anular de dispositivos de suministro está dispuesta de acuerdo con el número de pliegues de tal manera que un dispositivo de suministro está disponible para cada pliegue. Mediante un ligero giro se introducen las puntas de los dispositivos de suministro en los pliegues y se colocan aproximadamente en el centro de los pliegues. Mediante un movimiento relativo y simultáneo de los dispositivos de suministro en relación con la dirección longitudinal de los pliegues, todos los pliegues se pueden llenar simultáneamente con un flujo continuo y uniforme en la composición que contiene sustancia activa.
- 40 [0080] Al revestir o llenar uno o todos los pliegues, el balón de catéter puede estar en una posición vertical u horizontal o en una posición inclinada.
- 45 [0081] Si se han usado solventes volátiles en la composición que contiene sustancia activa, puede ser necesario un secado del contenido de los pliegues. En el caso de los solventes volátiles, esto se realiza preferiblemente, en primer lugar, debido a la evaporación del o de los solvente(s) volátil(es).
- 50 [0082] Posteriormente, se puede producir un secado final, donde el balón de catéter se gira en la dirección de las aberturas de los pliegues vistas desde el espacio interior de los pliegues. Este procedimiento se analiza en detalle a continuación.
- 55 [0083] El giro o rotación del balón de catéter en la dirección de las aberturas de los pliegues también puede servir para distribuir uniformemente las composiciones ubicadas en los pliegues o debajo de los pliegues en el pliegue respectivo.
- 60 [0084] Esta rotación del balón plegable puede ser ventajosa, en particular, cuando se usan composiciones oleaginosas o pastosas que contienen sustancia activa para garantizar una distribución uniforme de la composición que contiene sustancia activa en los pliegues, así como también sobre la superficie interior de los pliegues.
- 65 [0085] Por lo tanto, como se usa en este caso, el término "revestimiento", también se refiere principalmente al revestimiento de las superficies interiores de los pliegues, donde todo el espacio interior de los pliegues no está lleno generalmente de la composición que contiene sustancia activa o después del secado con la composición restante. Por el contrario, el término "llenado" se refiere más bien al llenado completo del espacio interior de los pliegues con la composición que contiene sustancia activa.

[0086] Si se usan solventes que se eliminan mediante el secado, generalmente no es posible lograr un llenado y se trata más bien de revestir las superficies interiores de los pliegues.

5 [0087] Si, por otro lado, se usan sustancias con altos puntos de ebullición, como, por ejemplo, aceites, como portadores o agentes auxiliares, es posible un llenado más o menos completo de los pliegues siempre que no haya cantidades significativas de sustancias volátiles en la composición que contiene sustancia activa.

10 [0088] Este método de atomización o método de inyección es idóneo especialmente para introducir composiciones que contienen sustancia activa en los pliegues del balón de catéter plegable, que no pueden aplicarse a un balón de catéter, y mucho menos introducirse en los pliegues, mediante métodos convencionales de inmersión o pulverización.

15 [0089] A diferencia de los revestimientos sólidos usados convencionalmente en *stents* o en balones de catéter, los revestimientos y los llenados oleaginosos y pastosos ofrecen la ventaja de que estas composiciones que contienen sustancia activa no se secan por completo, sino que mantienen su consistencia.

20 [0090] Si el balón de catéter se infla o dilata en el lugar de la posición estenosada, esta composición oleaginosa o pastosa se transfiere al menos parcialmente a la pared vascular y sirve como depósito de sustancia activa para un suministro retardado de sustancia activa desde varias horas hasta días al tejido circundante y también tiene la propiedad positiva de disolver la placa y luego se biodegrada sin liberar productos de degradación fisiológicamente cuestionables.

25 Secado rotativo:

[0091] Como se ha mencionado anteriormente, los balones de catéter resvestidos o llenados se pueden secar en un estado rotatorio después del llenado o revestimiento de cada pliegue o después del revestimiento o llenado de todos los pliegues o de los pliegues que se van a revestir o llenar en el caso de que no se deban revestir o llenar todos los pliegues.

30 [0092] Este secado rotativo tiene varias ventajas. Por un lado, la composición que contiene sustancia activa se seca de esta manera y, además, se distribuye uniformemente en los pliegues y sobre la superficie dentro de los pliegues.

35 [0093] El secado rotativo es particularmente adecuado para composiciones oleaginosas o viscosas que contienen sustancia activa para lograr una distribución uniforme de la composición en el pliegue respectivo.

40 [0094] Además, se puede aplicar un vacío durante la rotación del balón de catéter para lograr un secado intensivo de la composición que contiene sustancia activa.

45 [0095] Durante el secado al vacío se producen retrasos de ebullición, especialmente en soluciones viscosas, altamente viscosas o de paso de estado sólido, es decir, los residuos de solventes contenidos en el aceite o el sólido se liberan espontáneamente y rasgan o rompen el revestimiento o el llenado. Mediante un secado al vacío se evitan estos sobrecalentamientos durante una rotación simultánea y se obtiene un revestimiento uniforme y seco de la superficie interior de los pliegues.

50 [0096] Además, la dirección de giro de la rotación es decisiva. La dirección de giro se realiza en la dirección de las aberturas de los pliegues cuando se observa desde el interior del pliegue. En la figura 2 está indicada la dirección de rotación y el balón de catéter se gira como una rueda de cangilones de una excavadora de ruedas de cangilones, de modo que la composición que contiene sustancia activa se presiona en el interior del pliegue debido a la fuerza de rotación.

55 [0097] Preferiblemente, el balón plegable se gira a una velocidad de rotación de 50 a 500, preferiblemente de 150 a 300 revoluciones por minuto.

[0098] El método de atomización se puede usar de manera particularmente adecuada para composiciones de viscosidad media, viscosas o altamente viscosas.

60 [0099] El término viscosidad se refiere a la viscosidad dinámica $[\eta]$:

$$[\eta] = \frac{\text{kg}}{\text{m} \cdot \text{s}} = \text{Pa} \cdot \text{s} = \frac{\text{Ns}}{\text{m}^2}$$

65

5 [0100] El método de atomización se puede usar preferiblemente en composiciones de alta viscosidad. Se prefieren viscosidades a temperatura ambiente en el área de aceites (aceite de oliva: 10^2 mPa·s), miel (10^3 mPa·s), glicerina (1480 mPa·s) o jarabe (10^5 mPa·s). Naturalmente, este método también funciona con soluciones de baja viscosidad con $\eta \leq 10^2$ mPa·s. Sorprendentemente, también se descubrió que una composición que comprende al menos un medio de contraste y al menos una sustancia activa antiproliferativa, antiinflamatoria, antiflogística, citostática, citotóxica, antiangiogénica, antirreestenótica o antitrombótica y al menos un alcohol como solvente es particularmente adecuada para el revestimiento o el llenado de los pliegues del balón de catéter plegable.

10 [0101] No se usó deliberadamente ningún polímero como portador de sustancia activa, que era difícil de insertar en los pliegues del balón de catéter mediante el método de revestimiento según la invención, que pegó parcialmente los pliegues, de modo que la dilatación del balón de catéter plegable dio como resultado una abertura desigual de los pliegues y un suministro no uniforme de sustancia activa.

15 [0102] Durante el método de inyección, una boquilla o cánula fina se empuja preferiblemente debajo del pliegue para llenar los pliegues de un balón plegable y la mezcla que se va a introducir se inyecta en el pliegue, donde la boquilla o cánula se mueve preferiblemente a lo largo del pliegue o, en el caso de una boquilla o cánula estacionaria (no según la invención), el balón plegable se mueve en la dirección longitudinal del pliegue. Este método permite un revestimiento muy preciso y exacto de cada pliegue individual o de todo el balón plegable.
20 Cualquier solvente usado se evapora o se elimina al vacío.

[0103] Si la mezcla o la solución que se va a introducir tiene una consistencia para que pueda fluir hacia adentro de los pliegues, entonces el balón plegable se aloja horizontalmente en la parte superior con un pliegue o se inclina preferiblemente de 5 a 25 grados para que la jeringa o la boquilla se puedan unir a la abertura de los pliegues en el extremo inferior del balón plegable y la mezcla fluya de manera autónoma hacia el pliegue y se llene completamente.
25

[0104] Estas soluciones salinas con un alto contenido de sal usan preferiblemente agua como solvente, ya que el agua no afecta ni daña el material del balón. Tan pronto como la mezcla tenga una consistencia que ya no pueda fluir fuera del pliegue, el balón plegable se gira y el siguiente pliegue se llena hasta que, en general, estén llenos los 4 a 6 pliegues del balón. Los balones plegables se revisten preferiblemente en el estado comprimido, donde algunas formas de realización especiales de balones plegables también se pueden revestir en el estado expandido.
30

[0105] Un tal método de revestimiento comprende los pasos
35

- a) proporcionar un balón plegable
- b) colocar un pliegue del balón en una posición horizontal o inclinada hasta 25 grados,
- c) unir la abertura de la jeringa a la abertura de los pliegues opuesta al extremo del cabezal del balón,
- d) realizar un movimiento relativo de la abertura de la jeringa y el balón plegable en la dirección longitudinal del pliegue,
40
- e) llenar el pliegue durante todo el método de movimiento con una mezcla a partir de una sustancia activa y una sal y/o un medio de contraste iónico en un solvente apropiado,
- f) si es necesario, secar la mezcla situada en el pliegue hasta un grado que evite un rebose de la mezcla fuera del pliegue,
45
- g) girar el balón 360° dividido entre el número de los pliegues,
- h) repetir los pasos b) hasta g) hasta que todos los pliegues estén llenos y
- i) secar las mezclas en los pliegues hasta que la mezcla se solidifique.

[0106] Si se usan mezclas menos espesas, la abertura de la jeringa se une al extremo del pie en el paso c) y el pliegue se llena principalmente debido a las fuerzas capilares (no según la invención) sin ningún movimiento relativo según el paso d).
50

Descripción de las figuras

55 [0107]

Figura 1 muestra un balón de catéter plegable con cuatro pliegues en el estado no dilatado, donde un pliegue se llena con una composición de medio de contraste, sustancia activa y solvente mediante una boquilla de atomización.

60 Figura 2 muestra un balón de catéter plegable completamente lleno en los cuatro pliegues en el estado no expandido, donde la composición situada se seca en los pliegues o se elimina el solvente durante la rotación del balón plegable.

Ejemplos

65 **Ejemplo 1:**

[0108] Un balón de catéter plegable convencional con cuatro pliegues se llena en el estado plegado con una composición de iopromida, que está disponible comercialmente como una solución bajo la marca Ultravist®, paclitaxel, glicerina y etanol mediante una boquilla de atomización.

5

[0109] La composición contiene 0,150 g de iopromida, 0,300 g de paclitaxel, 0,220 g de glicerina y 1,130 g de etanol.

[0110] En cada pliegue se introducen aprox. 174 µg - 621 µg de la composición.

10

[0111] Después de llenar todos los pliegues, el balón plegable se rota durante 1 minuto en la dirección de las aberturas de los pliegues y se seca durante la noche.

[0112] En total se introdujeron 696 µg - 2484 µg de la composición secada distribuidos en cuatro pliegues.

15

Ejemplo 2 (no según la invención):

[0113] Se disuelven aprox. 10mg de KMnO₄ en 500µl agua y se añade la mayor cantidad de PVP posible. La masa se extiende superficialmente sobre una base de polipropileno y se deja secar a temperatura ambiente durante la noche. Se disuelven 4,5 mg de esta masa quebradiza en 0,5 ml de cloroformo o 0,6 ml de metanol o 0,8 ml de DMSO. Las partículas no disueltas se pueden filtrar. Se añaden 100 µg de paclitaxel a esta solución y, después de añadir 12,0 µl de aceite de linaza, la solución resultante se pulveriza uniformemente en un pliegue mediante el método de pulverización de pliegues con 4 boquillas situadas en fila con una distancia de 2 mm entre sí.

20

[0114] Después de revestir el primer pliegue en el estado horizontal, el revestimiento se seca sin vacío y el balón que comprende cuatro pliegues se gira 90 grados para cubrir el siguiente pliegue situado en la parte de arriba.

25

[0115] Después de que todos los pliegues se hayan revestido, estos se secan al vacío mientras se gira el balón de catéter de acuerdo con el método de secado rotativo descrito anteriormente.

30

Ejemplo 3 (no según la invención):

[0116] Paclitaxel (250 mg) o rapamicina (250 mg) o una combinación de paclitaxel (150 mg) y rapamicina (150 mg) se disuelven o suspenden en un medio acuoso con una proporción de etanol de aprox. el 5 % en volumen y a un valor de pH de 4 a 5 y luego se mezclan con una solución de fosfatidilserina y fosfatidilcolina en una proporción en peso de 50: 50.

35

[0117] Se forma una formulación liposomal en la que la sustancia activa o la combinación de sustancia activa está incluida en las vesículas.

40

[0118] La obtención de los liposomas de la solución acuosa se realiza mediante ultrafiltración, donde una obtención de los liposomas no es obligatoriamente necesaria.

[0119] Los liposomas obtenidos o la formulación acuosa liposomal se llenan en una cavidad y se llenan en un pliegue mediante el método de pipeteo, donde un capilar se une al extremo distal del pliegue en el ángulo de aprox. 40 grados. El balón de catéter se encuentra en este caso de manera horizontal y el pliegue que se va a revestir se encuentra en la parte de arriba. Debido a las fuerzas capilares, la composición se extrae dentro del pliegue en aprox. 48 segundos. Antes de que la composición haya alcanzado el extremo proximal del pliegue, el capilar se elimina, de modo que la composición presente en el punto de partida del capilar también se extrae dentro del pliegue.

45

50

[0120] El balón de catéter revestido se seca posteriormente al aire y luego se seca finalmente mediante el método de secado rotativo descrito con anterioridad.

55

Ejemplo 4:

[0121] Se mezclan 400 mg de trapidil con 1 ml de aceite de cártamo y se introducen simultáneamente en los cuatro pliegues de un balón plegable mediante el método de inyección descrito con anterioridad.

60

[0122] Las aberturas de suministro del dispositivo de suministro se unen al extremo distal del pliegue respectivo y se mueven a una velocidad de 1 cm por minuto en la dirección del extremo proximal en el pliegue mientras se suministra un flujo continuo de solución de trapidil oleosa en el pliegue.

[0123] No es necesario un secado de los pliegues revestidos o, mejor dicho, llenos. Cada pliegue se llenó con aprox. 1,5 mg de composición de trapidil oleosa.

65

Ejemplo 5 (no según la invención):

[0124] Se disuelven 300 mg de rapamicina en 1 ml de éster de etilo de ácido acético y se mezclan con 200 mg de EPA (ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico). Al añadir etanol, la viscosidad se puede ajustar para que se obtenga una mezcla pulverizable.

[0125] Mediante el método de pulverización de pliegues, todos los 6 pliegues de un balón plegables se revisten al mismo tiempo. El dispositivo de pulverización consiste en una disposición de un total de 6 filas de tres boquillas de pulverización respectivamente. Las filas de tres boquillas de pulverización respectivamente están alojadas en un soporte giratorio y se pueden introducir individualmente en el pliegue respectivo del balón plegable.

[0126] Si las filas en las boquillas de pulverización están colocadas correctamente, la composición que contiene sustancia activa se suministra desde cada boquilla debajo del pliegue respectivo.

[0127] El balón de catéter se encuentra en una posición preferiblemente vertical y las tres boquillas de una fila de pulverización están separadas por 3 mm.

[0128] Una vez efectuado el revestimiento de los pliegues, que también puede realizarse a intervalos, los pliegues revestidos se secan al aire a presión normal y a temperatura ambiente y, si es necesario, se pueden volver a secar posteriormente a una temperatura de 50 °C a 70 °C a presión normal.

[0129] El balón plegable se revistió en los pliegues con un total de 76 mg de sustancias sólidas.

Ejemplo 6 (no según la invención):

[0130] Se prepara una solución de 250 µg de paclitaxel en una mezcla de etanol, n-butanol y etilenglicol en la proporción en volumen de 50: 25: 25 y se añaden 200 µg de vitamina A a esta solución.

[0131] Esta composición se llena después en un dispositivo de suministro con un total de 4 cánulas. Cada una de estas cuatro cánulas se une a uno de los cuatro pliegues de un balón de catéter plegable en el ángulo agudo de aprox. 30 grados y los cuatro pliegues se llenan simultáneamente mediante el método de pipeteo.

[0132] Después del llenado, el balón de catéter se desplaza lentamente en rotación y al mismo tiempo se le aplica vacío y la velocidad de rotación aumenta brevemente hasta 1.200 revoluciones al aumentar el vacío y el contenido de los pliegues se seca según el método de secado rotativo descrito anteriormente.

Ejemplo 7:

[0133] El aceite de borraja o aceite de linaza y paclitaxel en la proporción en peso de 80 a 20 se mezclan entre sí y se disuelven en cloroformo o DMSO en la proporción de mezcla de 1: 1, de modo que se crea una composición viscosa.

[0134] Esta composición se llena en un pliegue de un balón plegable con un total de 5 pliegues mediante el método de inyección descrito anteriormente. Para ello, el balón de catéter se fija y gira para que la aguja del dispositivo de suministro se pueda insertar en el pliegue que se va a llenar. La aguja se introduce en el pliegue en el extremo proximal del balón de catéter hasta aprox. la mitad y, durante un tiempo de aprox. 50 segundos, la aguja se mueve uniformemente en la dirección longitudinal del pliegue mientras se suministra un flujo continuo en el pliegue en la composición viscosa que contiene sustancia activa.

[0135] La masa de revestimiento promedio en la composición por pliegue puede estar entre 0,4 y 2,8 mg según la configuración del pliegue. En el presente caso, la masa de revestimiento promedio en la composición por pliegue es de aprox. 0,8 mg en el estado seco.

[0136] Después de que se hayan llenado todos los 5 pliegues, el balón de catéter se seca usando el método de secado rotativo descrito anteriormente.

[0137] El balón plegable se ha revestido o llenado con un total de aprox. 4,0 mg de composición seca.

Ejemplo 8 (no según la invención):

[0138] Se disuelven 500 µg de paclitaxel en 1 ml de etanol anhidro y 0,4 ml de ácido acético y se llenan en los pliegues de un balón de catéter mediante el método de pipeteo.

[0139] El secado posterior se realiza después de la evaporación del solvente según el método de secado rotativo descrito anteriormente.

[0140] Después del revestimiento y secado hay aprox 10 µg de paclitaxel en cada pliegue.

Ejemplo 9:

5 [0141] Se disuelven 200 µg de paclitaxel en 0,5 ml de etanol y 0,5 ml de DMSO y 0,1 ml de ácido acético. También se proporciona una solución de 350 µg de acetato de potasio en etanol-agua en la proporción en volumen de 90:10. La solución de acetato de potasio ahora se añade a la solución de paclitaxel y los solventes pueden evaporarse hasta que los primeros componentes empiecen a fallar o la composición empieza a enturbiarse o se forme una composición de viscosidad media.

10 [0142] Esta composición se añade a los pliegues del balón de catéter mediante el método de inyección descrito anteriormente. Según la invención, los pliegues se pueden llenar individual y consecutivamente o juntos al mismo tiempo. Después de que el solvente se haya evaporado, el secado final se lleva a cabo de acuerdo con el método de secado rotativo como se describe inicialmente.

15 **Ejemplo 10a (no según la invención):**

[0143] Se disuelven 500 µg de rapamicina y 25 mg de iopamidol en 1 ml de etanol.

20 [0144] Esta solución se puede introducir en los pliegues de los balones de los catéteres en la presente forma mediante el método de pulverización de pliegues, donde los pliegues se pueden revestir individual o simultáneamente como se describe con anterioridad.

25 [0145] El secado se realiza preferiblemente mediante el método de secado rotativo descrito con anterioridad.

Ejemplo 10b (no según la invención):

30 [0146] La solución del ejemplo 10a se ajusta a una viscosidad de 103 a 104 mPa·s mediante la adición de propilenglicol y/o glicerina.

[0147] La composición obtenida de esta manera se introduce en los pliegues de acuerdo con el método de pipeteo, donde los pliegues se pueden llenar individualmente de manera consecutiva o simultáneamente de manera conjunta.

35 [0148] Por último secado se realiza preferiblemente mediante el método de secado rotativo descrito con anterioridad.

Ejemplo 10c:

40 [0149] La solución del ejemplo 10a o del ejemplo 10b se ajusta a una viscosidad superior a 104 mPa·s al añadir un aceite del grupo que consiste en aceite de linaza, aceite de lino, aceite de cáñamo, aceite de maíz, aceite de nuez, aceite de colza, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de amapola, aceite de cártamo (aceite de alazor), aceite de germen de trigo, aceite de cardo, aceite de pepitas de uva, aceite de onagra, aceite de borraja, aceite de comino negro.

45 [0150] La composición obtenida de esta manera se introduce en los pliegues del balón de catéter mediante un método de atomización, como se describe anteriormente, donde los pliegues se pueden llenar individualmente de manera consecutiva o simultáneamente de manera conjunta.

50 [0151] El secado final, si es necesario, se lleva a cabo preferiblemente mediante el método de secado rotativo descrito anteriormente

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para el revestimiento o llenado de los pliegues de un balón de catéter plegable, en el que un dispositivo de suministro en forma de jeringa, aguja o boquilla, que suministra un flujo continuo de una composición que contiene sustancia activa, se mueve con respecto al balón de catéter plegable a lo largo del pliegue, donde el balón de catéter y el dispositivo de suministro se mueven entre sí relativamente.
- 10 2. Método según la reivindicación 1, donde el balón de catéter plegable se reviste o se llena en el estado comprimido o desinflado o en un estado inflado como máximo del 10 %.
3. Método según la reivindicación 1 o 2, donde dos o más o todos los pliegues del balón de catéter plegable se llenan o revisten simultáneamente.
- 15 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde solo los pliegues del balón de catéter plegable se revisten o llenan de manera específica y la superficie del balón de catéter plegable no se reviste fuera de los pliegues.
- 20 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde, después del llenado o revestimiento de uno o más pliegues, el balón de catéter plegable se rota en la dirección de las aberturas de los pliegues.
- 25 6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición contiene al menos un alcohol como solvente seleccionado del grupo que comprende: metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, etilenglicol, propilenglicol, 1,3-propandiol, butilenglicol, 1,3-butandiol, 1,4-butanodiol, glicerina, 1,2,3-butantriol, 1,2,4-butantriol y 1,2,3,4-butantetraol.
- 30 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición contiene al menos un medio de contraste seleccionado del grupo que comprende: medios de contraste de rayos X, medios de contraste que contienen yodo, medios de contraste con un núcleo de 1,3,5-triodobenceno, medios de contraste de rayos X nefrotópicos de baja osmolaridad, ácido amidotrizoico, ácido iotalámico, iotrolán, iopamidol, ácido iodoxámico, ácido diatrizoico, iomeprol, iopromida, desmetoxiacetil-iopromida (DAMI), ácido 5-amino-2,4,6-triiodoftálico-(2,3-dihidroxiopropil)-amida (ATH).
- 35 8. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición contiene al menos un aceite y/o al menos un ácido graso seleccionado del grupo que comprende: aceite de linaza, aceite de lino, aceite de cáñamo, aceite de maíz, aceite de nuez, aceite de colza, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de amapola, aceite de cártamo (aceite de alazor), aceite de germen de trigo, aceite de cardo, aceite de pepitas de uva, aceite de onagra, aceite de borraja, aceite de comino negro, aceite de algas, aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao, ácido tarírico, ácido ximénico, ácido estearóico, ácido 6,9-octadecénico, ácido pirúlico, ácido crepenínico, ácido heistérico, ETYA, ácido linoleico, ácido γ -linoleico, ácido dihomo- γ -linoléico, ácido araquidónico, ácido α -linoléico, ácido estearidónico, EPA, DPA, DHA, ácido Mead, ácido estelaheptanoico, ácido taxóico, ácido pinoléico, ácido esciadónico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido petroselinico, ácido oleico, ácido vaccénico, ácido gadoleico, ácido gondoico, ácido erúcico, ácido nervónico, ácido elaidico, ácido t-vaccénico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido 6,8-ditianoctanoico, ácido γ -linoléico, ácido α -lipoico.
- 40 9. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición comprende al menos una sustancia activa antiproliferativa, antiinflamatoria, antiflogística, citostática, citotóxica, antiangiogénica, antireestenótica o antitrombótica seleccionada del grupo que comprende:
- 45 50 abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarubicina, ademetonina, adriamicina, aescina, afromosona, acagerina, aldesleukina, amidorona, aminoglutetimida, amsacrina, anakinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicótica, antitrombóticos, apocimarina, argatrobán, aristolactama-All, ácido aristólico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, biolimus, bispartenolidina, bleomicina, 55 bombrestatina, ácidos boswéllicos y sus derivados, bruceanoles A, B y C, briofilina A, busulfán, antitrombina, bivalirudina, cadherina, camptotecina, capecitabina, ácido o-carbamoiifenoxiacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidores de la CETP, clorambucilo, fosfato de cloroquina, cictoxina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, cumadina, péptidos natriuréticos de tipo C (CNP), cudraisoflavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, 60 dactinomicina, dapsona, daunorrubicina, diclofenaco, 1,11-dimetoxicantina-6-ona, docetaxel, doxorubicina, dunaimicina, epirubicina, epotilonas A y b, eritromicina, estramustina, etobósido, everolimus, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fludarabina-5'-dihidrogenofosfato, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, galakinósido, ginkgol, ácido ginkgólico, glucósido 1a, 4-hidroxiociclofosfamida, idarrubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, 65 pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatino, irinotecán, topotecán, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, pegasparsa, exemestano, letrozol, formestano, inhibidor 2w de la proliferación de CML, mitoxantrona, micofenolato de mofetilo, c-myc antisentido, b-myc

antisentido, β -lapachona, podofilotoxina, ácido podofílico-2-etilhidrazida, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferón α -2b, lanograstim (r-HuG-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citocinas), inhibidores de citocinas, inhibidor de COX-2, NFkB, angiopeptina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas de bFGF, probucol, prostaglandinas, 1-hidroxi-11-metoxicantín-6-ona, escopolectina, NO donantes, tetranitrato de pentaeritrilo, sindnoeiminas, derivados S-nitrosos, tamoxifeno, estaurosporina, β -estradiol, α -estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, medroxiprogesterona, cipionato de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurina y otros terpenoides utilizados en la oncoterapia, verapamilo, inhibidores de tirosina quinasa (tirfostinas), paclitaxel, derivados y análogos de paclitaxel, 6- α -hidroxi-paclitaxel, 2'-succinilpaclitaxel, 2'-succinilpaclitaxeltrietanolamina, 2'-glutarilpaclitaxel, 2'-glutarilpaclitaxeltrietanolamina, 2'-O-éster de paclitaxel con N-(dimetilaminoetil)glutamida, 2'-O-éster de paclitaxel con clorhidrato de N-(dimetilaminoetil)glutamida, taxotere, subóxidos de carbono (MCS), oligómeros macrocíclicos de subóxido de carbono, mofebutazona, lonazolaco, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxicloerquina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol, β -sitosterol, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemia, citocalasina A-E, indanocina, nocadalcina, proteína S 100, bacitracina, antagonistas del receptor de vitronectina, azelastina, estimulador de guanidilciclasa, inhibidor tisular de proteinasas metálicas 1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en vectores virales, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor del activador de plasminógeno 1, inhibidor del activador de plasminógeno 2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores del VEGF, IGF-1, sustancias activas del grupo de los antibióticos como cefadroxilo, cefazolina, cefaclor, cefotixina, tobramicina, gentamicina, penicilinas como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxaparina, heparina desulfatada y N-reacetilada, activador tisular del plasminógeno, receptor de membrana plaquetaria GpIIb/IIIa, anticuerpos inhibidores del factor Xa, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores como dipiramidol, trapidil, nitroprusiato, antagonistas de PDGF como triazolopirimidina, seramina, inhibidores de la ACE, captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartán, inhibidores de tioproteasas, prostaciclina, vapiprost, interferón A, β y γ , antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis como oligonucleótidos antisentido p65, Bcl-xL o NF-NF, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranilast, molsidomina, polifenoles de té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, etopósido, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainamida, ácido retinoico, quinidina, disopiramida, flecaína, propafenona, sotalol, esteroides naturales y producidos sintéticamente como inotodiol, maquirósido A, galakinósido, mansonina, estreblósido, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas (AINEs) como fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona y otros agentes antivirales como aciclovir, ganciclovir y zidovudina, clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, agentes antiprotozoarios como cloroquina, mefloquina, quinina, terpenoides naturales, hipocaesulina, barringtogenol-C21-angelato, 14-deshidroagrostistaquina, agroskerina, agrostistachina, 17-hidroxiagrostistaquina, ovatodiol, ácido 4,7-oxocicloanisolómico, baccarinosidos B1, B2, B3 y B7, tubeimósido, bruceantinosido C, yadanziosidos N, y P, isodesoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronarina A, B, C y D, ácido ursólico, ácido hiptático A, isoiridogermanal, maitenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longikaurina B, esculponeatina C, kamebaunina, leucamenina A y B, 13,18-deshidro-6-alfa-senecioiloxichaparrina, taxamairina A y B, regenilol, triptólido, cimarina, hidroxianopterina, protoanemonina, cloruro de queliburina, sinococulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12- β -hidroxipregnadieno-3,20-diona, helenalina, indicina, N-óxido de indicina, lasiocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, maloterina, malotocromanol, isobutirilmalotocromanol, maquirósido A, marchantina A, maitansina, licoridicina, margetina, pancreatistatina, liriodenina, bispartenolidina, oxoushinsunina, periplocósido A, ácido ursólico, desoxíporospermina, psicorubina, ricina A, sanguinarina, ácido ursólico, metilsorbifolina, spatheliacromos, estizofilina, mansonina, estreblósido, dihidrousambarensina, hidroxiusambarina, estricnopentamina, estricnofilina, usambarina, usambarensina, liriodenina, oxoushinsunina, dafnoretina, laricirresinol, metoxilaricirresinol, siringarresinol, sirolimus, rapamicina, somatostatina, tacrolimus, roxitromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, tenipósido, vinorelbina, tropfosfamida, treosulfano, tremozolomida, tiotepa, tretinoína, espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeorina.

10. Método según la reivindicación 9, donde al menos una sustancia activa antiproliferativa, antiinflamatoria, antiflogística, citoestática, citotóxica, antiangiogénica, antirreestenótica o antitrombótica del grupo se selecciona del grupo que comprende:
 55 paclitaxel, derivados y análogos de paclitaxel, 6- α -hidroxi-paclitaxel, 2'-succinilpaclitaxel, 2'-succinilpaclitaxeltrietanolamina, 2'-Glutarilpaclitaxel, 2'-glutarilpaclitaxeltrietanolamina, 2'-O-éster de paclitaxel con N-(dimetilaminoetil)glutamida, 2'-O-éster de paclitaxel con clorhidrato de N-(dimetilaminoetil)glutamida, taxotere.

Figura 1

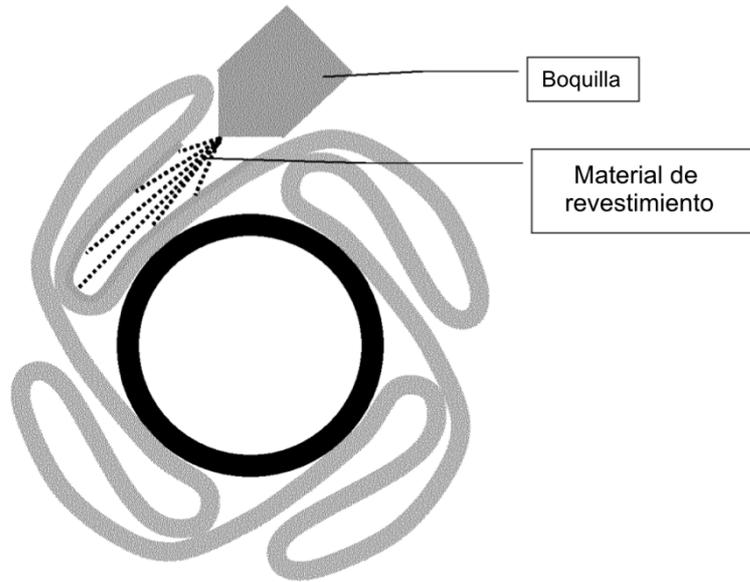


Figura 2

