(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 814 349**

(51) Int. CI.:

A61L 29/08 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61M 25/10 (2013.01)
A61M 29/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2012 PCT/US2012/053758**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013 WO13074185**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2012 E 12769525 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 2780050**

(54) Título: **Dispositivos médicos de elución**

(30) Prioridad:

16.11.2011 US 201161560659 P
01.03.2012 US 201213409843
04.09.2012 US 201213603296

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2021

(73) Titular/es:

W.L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)
555 Paper Mill Road, P.O. Box 9206
Newark DE 19711, US

(72) Inventor/es:

CAMPBELL, CAREY, V.;
CLEEK, ROBERT, L.;
CRANDALL, DANIEL, L.;
DAVIDSON, JAMES, F.;
DRUMHELLER, PAUL, D.;
HARTMAN, CODY, L.;
HOLLAND, THERESA, A.;
KRANZLER, THANE, L.;
LI, MEI;
LOSTRACCO, GREGORY;
STEINHAUS, BRUCE, M.;
TRAPP, BENJAMIN, M. y
TRIEBES, THOMAS, G.

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

Dispositivos médicos de elución

Antecedentes

La administración sistémica de agentes terapéuticos trata el organismo como un conjunto, aunque la enfermedad a tratar pueda estar localizada. En algunos casos de enfermedad localizada, la administración sistémica puede no ser deseable porque los fármacos pueden tener efectos indeseados en partes del organismo que no se tienen que tratar o porque el tratamiento de la parte enferma del organismo requiere una alta concentración de un fármaco que puede ser que no se consiga por administración sistémica.

Por lo tanto, a menudo es deseable administrar agentes terapéuticos solamente a sitios localizados dentro del organismo. Ejemplos comunes de donde esto se necesita incluyen casos de enfermedad localizada (por ejemplo, cardiopatía coronaria) y oclusiones, lesiones u otra enfermedad en luces corporales. Se conocen varios dispositivos y métodos para suministro localizado de fármacos. En un ejemplo, dichos dispositivos son globos de suministro de fármacos, y los métodos de su uso incluyen las etapas de recubrir un globo fijado a un catéter de globo con un fármaco y una matriz de vehículo, insertar el catéter en un vaso sanguíneo, rastrear el globo hasta una ubicación deseada y expandir el globo contra el tejido circundante para transferir el fármaco de forma local en el sitio de tratamiento pretendido.

Uno de los posibles inconvenientes para el suministro localizado de fármacos es la posibilidad de liberación prematura o no pretendida del fármaco, la matriz de vehículo y/o la combinación de fármaco/matriz de vehículo. Esto puede suceder durante el rastreo y colocación en el sitio de tratamiento de un dispositivo de suministro de fármacos y después del suministro según se extrae el dispositivo del organismo. Dicha liberación no pretendida puede estar provocada por difusión del fármaco, contacto del dispositivo con zonas próximas al sitio de tratamiento o eliminación del fármaco de la superficie del dispositivo de suministro debido al flujo sanguíneo. Esto es particularmente preocupante cuando el dispositivo comprende un agente terapéutico de un tipo o dosificación que no se pretende liberar en tejido o sangre fuera del sitio de tratamiento.

Los fármacos o componentes de recubrimiento desprendidos de esta manera indeseada pueden estar en forma de partículas o pueden estar en solución. La liberación de partículas indeseables se conoce como "particulación". La particulación de partículas grandes puede crear problemas tales como isquemia en tejidos, especialmente en tejidos abastecidos por vasos de diámetro pequeño. Además, los efectos resultantes de la biodistribución de dichas partículas no están bien comprendidos y pueden provocar efectos adversos.

Cuando se combina un fármaco con un dispositivo implantable, el fármaco puede estar en forma sólida (como una partícula o cristal), pero se libera preferiblemente del dispositivo como una molécula solubilizada. Se cree que las ventajas del suministro localizado de fármacos solubilizados es la distribución uniforme de los fármacos en el sitio de tratamiento, la biodistribución bien conocida del fármaco y la evitación de particulación. La publicación internacional WO03/015677 divulga dispositivos médicos expandibles que comprenden una funda que tiene una microestructura abierta de nudos y fibrillas que permite la transferencia de un agente terapéutico a la zona externa.

En vista de los posibles inconvenientes al actual suministro localizado de fármacos, existe una necesidad de dispositivos y métodos que permitan un suministro controlado y localizado de fármacos, especialmente agentes solubles, a sitios de tratamiento específicos dentro del organismo de un mamífero que evite la particulación y la liberación prematura o no pretendida de fármacos lejos del sitio de tratamiento pretendido, mientras se garantiza que se produce la dosificación deseada.

Compendio

La invención se divulga en la reivindicación 1. Se enumeran características adicionales seleccionadas en las reivindicaciones dependientes.

La invención se refiere a un dispositivo médico expandible que suministra un agente terapéutico a un vaso o la luz de otra cavidad que posibilita el suministro constante "a demanda" del agente, mientras no se eluye o libera sustancialmente dicho agente terapéutico, ya que el dispositivo se rastrea hasta el sitio de tratamiento deseado. Un dispositivo médico comprende un miembro expandible con o sin una capa estructural que sirve como sustrato sobre dicho miembro expandible, al menos un recubrimiento hidrófilo que comprende al menos un agente terapéutico sobre el miembro expandible o capa estructural, y una funda externa que comprende una microestructura permeable de manera variable. Durante su uso, el recubrimiento hidrófilo subyacente queda hidratado o parcialmente hidratado y facilita la transferencia fluida a través de la funda externa. Sin embargo, dicha microestructura cerrada de la funda externa en el estado no expandido evita la liberación indeseada y prematura de dicho agente terapéutico. Tras la expansión, la funda externa dispuesta sobre el miembro expandible o capa estructural se transforma de una microestructura cerrada a una microestructura abierta, que permite que el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado y dicho agente terapéutico se transfieran (por ejemplo, se empujen) hacia el exterior. Una vez que el recubrimiento hidrófilo hidratado o parcialmente hidratado pasa a través de la funda, el agente terapéutico se suministra al sitio de tratamiento.

En diversas realizaciones, la funda puede evitar la transferencia de partículas fuera de dicha funda mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño. Por ejemplo, el tamaño de poro eficaz máximo de la microestructura en segundo diámetro es menor de o igual a aproximadamente 25 micrómetros. En otras realizaciones, partículas mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño pueden transferirse a través de dicha funda.

En una realización, dicho miembro expandible es un globo médico. En otra realización, dicho dispositivo médico comprende un catéter.

En otra realización, dicha funda permite una transferencia rápida de dicho recubrimiento y agente terapéutico porque dicha funda se humedece rápidamente justo antes de y/o durante la expansión. En otra realización, dicha funda experimenta humedecimiento solamente microscópico en un vaso mientras dicho globo y funda están en el estado no expandido y se están rastreando hasta una ubicación deseada dentro de un vaso. En otra realización, los líquidos corporales impregnan sustancialmente la funda cuando dicha funda se expande. En otra realización, dicha funda se modifica para que incluya un componente hidrófilo ubicado dentro de al menos parte de la funda y/o en parte o la totalidad de la superficie externa de dicha funda. En otra realización, dicho componente hidrófilo de dicha funda ayuda a humedecer la funda antes de y según se expande dicha funda. En otra realización, sustancialmente la totalidad de dicha funda se humedece en el momento en que dicha funda se expande completamente (es decir, se expande hasta su diámetro clasificado o nominal). En otra realización, se permite que el líquido externo a dicha funda fluya a través de dicha funda y entre en contacto con dicho agente terapéutico antes de y según se expande dicha funda. En otra realización, dicho humedecimiento de la funda se facilita cuando dicha funda está en contacto con la pared del vaso.

En otra realización, dicha funda comprende un fluoropolímero. Dicha funda comprende una microestructura compuesta de nudos interconectados por fibrillas. En otra realización, dichos nudos están alineados longitudinalmente en el eje longitudinal de dicho catéter de globo y dichas fibrillas están alineadas de manera circunferencial en dicho eje. En otra realización, dichos nudos están alineados de manera circunferencial en el eje longitudinal de dicho catéter de globo y dichas fibrillas están alineadas longitudinalmente en dicho eje. En otra realización, la distancia entre dichas fibrillas aumenta según se expande dicha funda externa. En otra realización, la distancia entre dichos nudos aumenta según se expande dicha funda externa. En otra realización, la orientación, tamaño o conformación de dichos nudos y/o fibrillas cambia según se expande dicha funda externa. En otra realización, dicha funda comprende un polímero expandido, tal como politetrafluoroetileno expandido (ePTFE).

En otra realización, dicho recubrimiento comprende un componente hidrófilo. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otra realización, dicho recubrimiento comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzetonio, poloxámero-188, polietilenglicol, salicilato de sodio e hidroxipropil-β-ciclodextrina. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otra realización, dicho agente terapéutico comprende paclitaxel.

En otra realización, dicho miembro expandible comprende además una capa estructural. En otra realización, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra realización, la microestructura de la funda externa cambia según se expande dicho miembro expandible. En la construcción de la realización anterior, puede aplicarse un recubrimiento a la superficie externa de la funda. Una vez aplicado, la funda puede presentar eversión de modo que la superficie externa se convierta en la superficie interna y se disponga alrededor del miembro expandible.

La invención también puede comprenderse con referencia al siguiente método. Un método de suministro de un agente terapéutico a una ubicación deseada dentro de un vaso comprende, insertar un catéter en un vaso, comprendiendo dicho catéter un miembro expandible que comprende un recubrimiento con un agente terapéutico, una funda dispuesta alrededor de dicho miembro expandible, en el que dicha funda tiene una microestructura permeable de forma variable que evita que dicho recubrimiento se transporte a través de sustancialmente la totalidad de dicha funda en el estado no expandido, y en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico están dispuestos entre la superficie del miembro expandible y la funda, hacer avanzar dicho catéter hasta una ubicación deseada dentro de dicho vaso, y expandir el miembro expandible y la funda en la ubicación deseada dentro de dicho vaso, y en el que sustancialmente la totalidad de dicha funda permite la transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico desde entre la superficie del miembro expandible y la funda hasta una zona externa a dicha funda cuando dicha funda está en un estado no expandido mientras se evita la transferencia de partículas fuera de dicha funda mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño. Por ejemplo, el tamaño de poro eficaz máximo de la microestructura en segundo diámetro es menor de o igual a aproximadamente 25 micrómetros. En otros ejemplos, partículas mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño pueden transferirse a través de dicha funda. En otro ejemplo del método, dicho humedecimiento macroscópico de la funda se facilita cuando dicha funda está en contacto con la pared del vaso. En otro ejemplo del método, el recubrimiento hidrófilo hidratado o parcialmente hidratado que contiene un agente terapéutico es adherente al tejido y, por tanto, incluso después de retirar miembro expandible del sitio, el fármaco sigue siendo absorbido en el tejido hasta que el recubrimiento y el fármaco se disipan del sitio. Esta estrategia aumenta de forma eficaz el tiempo total de suministro del fármaco al tejido.

En otra realización de la invención, dicho recubrimiento contiene un fármaco hidrófobo que forma complejos con o queda secuestrado por uno o más agentes solubilizantes. Dicho agente solubilizante puede ayudar a la transferencia

de dicho fármaco hidrófobo a un tejido diana, en uso. Dicho agente solubilizante, cuando se suministra al sitio de tejido pretendido en uso, puede disociarse de dicho fármaco y el fármaco puede unirse al tejido.

Otro ejemplo de un catéter de globo comprende un globo que comprende un agente terapéutico de solubilidad relativamente baja en forma de micelas, liposomas, microagregados, nanoesferas, microesferas, nanopartículas, micropartículas, cristalitos o complejos de inclusión combinados con o suspendidos en un material de recubrimiento que se hidrata o disuelve más rápidamente que el agente; estando dispuestos el agente y el recubrimiento alrededor de la superficie externa de dicho globo; una funda dispuesta alrededor de dicho globo, en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico están dispuestos entre la superficie del globo y la funda, y en el que, cuando dicha funda se humedece y dicho recubrimiento se hidrata y la forma de dicho agente permanece esencialmente intacta, y en el que cuando dicho globo y funda se expanden, se produce la transferencia del recubrimiento hidratado y el agente a través de dicha funda externa y sobre o en un tejido diana.

Otra realización comprende una funda dispuesta alrededor de un recubrimiento dispuesto alrededor de un miembro expandible donde la funda tiene un diámetro infradimensionado o sobredimensionado a propósito para modular adicionalmente la transferencia fluida a través de la funda externa.

Otra realización comprende una funda dispuesta alrededor de un recubrimiento dispuesto alrededor de un miembro expandible en la que la funda está modificada a propósito con un agente humectante para facilitar el humedecimiento de dicha funda en el estado no expandido. Sin embargo, dicha funda modificada, incluso cuando está impregnada, evita la transferencia de fármaco a través de dicha funda en el estado no expandido.

En otra realización, un dispositivo expandible tal como un *stent* o *stent* cubierto puede montarse en la construcción de elución de agente "a demanda" de la invención. El dispositivo expandible tal como un *stent* o *stent* cubierto puede desplegarse, en uso, en un sitio dentro del organismo donde el dispositivo expandible se expande y coloca usando la construcción de la invención. La ventaja de esta solicitud es que puede suministrarse un producto terapéutico a un sitio de tratamiento junto con otro dispositivo de tratamiento.

Después del tratamiento terapéutico con la construcción de elución de agente "a demanda" divulgada en la presente memoria, un dispositivo expandible tal como un *stent*, *stent* cubierto u otra endoprótesis puede colocarse en la región de tratamiento, y la construcción de la invención se usa para "retocar" o modificar de otro modo el grado al que se expande al menos una parte del dispositivo.

La colocación y/o "retoque" de un endoprótesis con construcciones de elución de agente terapéutico puede comprender la transferencia de un agente terapéutico desde la construcción hasta la endoprótesis (por ejemplo, por transferencia absortiva), por lo que la endoprótesis posteriormente llega a ser una endoprótesis de elución de fármaco que funciona terapéuticamente durante periodos cortos o largos de tiempo.

Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones ejemplares de la presente invención se describirán junto con los dibujos adjuntos. Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una mayor comprensión de la invención y se incorporan en y constituyen parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la invención y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la invención. Las figuras no están dibujada a escala.

La figura 1 representa un catéter de globo general que tiene un cuerpo tubular alargado con un globo.

Las figuras 2A y 2B representan una sección transversal del globo de suministro de fármacos de la invención en su primer estado no expandido (2A) y en su segundo estado completamente expandido (2B).

Las figuras 3A a 3D son micrografías electrónicas de barrido (SEM) de dos fundas externas diferentes que comprenden ePTFE. Las figuras 3A y 3B son SEM de la funda 1, mientras que las figuras 3C y 3D son SEM de la funda 2. Las figuras 3A y 3C muestran respectivamente la funda 1 y funda 2 en su primer estado con una microestructura cerrada, y las figuras 3B y 3D muestran respectivamente la funda 1 y funda 2 en su segundo estado con una microestructura abierta.

Las figuras 4A y 4B representan vistas laterales de un globo de elución de fármacos que tiene una estructura tridimensional en un primer estado inflado.

La figura 5 representa una sección transversal del globo de elución de fármacos de la invención similar a la figura 2A con la adición de una capa estructural.

La figura 6 representa una sección transversal de una construcción de globo de elución de fármacos que puede suministrar múltiples dosis. Una capa estructural y funda externa con un recubrimiento dispuesto entremedias está ubicada alrededor del globo y la longitud adicional de la misma se muestra almacenada en una ubicación distal del globo. Este exceso de longitud puede deslizarse sobre el globo para "recargar" el globo con una nueva sección de cubierta de elución de fármacos.

La figura 7A a 7C representa una sección transversal de un globo que se infla en primer lugar en un centro longitudinal y después se infla gradualmente hacia los extremos proximal y distal.

La figura 8A a 8C representa una sección transversal de un globo que se infla en primer lugar en un extremo proximal o distal y después se infla gradualmente hacia el otro extremo.

La figura 9A representa una construcción de catéter que puede usarse para suministrar agentes terapéuticos. La figura 9B representa una sección transversal de la construcción de catéter de la figura 9A. Las figuras 9C a 9F representan un método de uso de la construcción de catéter de la figura 9A.

Las figuras 10A a 10G representan una construcción de manguito de elución de fármacos que puede usarse para suministrar agentes terapéuticos. La figura 10C representa una sección transversal del manguito. Las figuras 10D a 10G representan un método de uso de un manguito de elución de fármacos.

Las figuras 11A y 11B representan el grado de humedecimiento de un dispositivo con un recubrimiento hidrófilo (dispositivo 8a, figura 11A) y un dispositivo sin un recubrimiento (dispositivo 8b, figura 11B) después de sumergirlo en sangre en un estado no expandido.

Las figuras 12A y 12B representan el grado de humedecimiento de un dispositivo con un recubrimiento hidrófilo (dispositivo 8a, figura 12A) y un dispositivo sin un recubrimiento (dispositivo 8b, figura 12B) después de sumergirlo en sangre y expandirlo dentro un tubo rígido (que sirve como vaso simulado) hasta una presión de 6 atmósferas durante 1 minuto y después desinflarlo y aclararlo.

Las figuras 13A y 13B representan el grado de humedecimiento de un dispositivo con un recubrimiento hidrófilo (dispositivo 8a, figura 13A) y un dispositivo sin un recubrimiento (dispositivo 8b, figura 13B) después de sumergirlo en sangre y expandirlo en un tubo rígido hasta una presión de 12 atm.

Las figuras 14A y 14B representan interferogramas de espectroscopia de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR) del recubrimiento de PVA aplicado al dispositivo 9 (figura 14A) y liberado del dispositivo 9 después de la expansión (figura 14B).

Las figuras 15A a 15C representan el grado de humedecimiento del dispositivo 9 cuando está desinflado (figura 15A), inflado hasta 12 atmósferas (atm) en sangre sin contacto con el vaso (figura 15B), e inflado hasta 12 atm en sangre en un tubo rígido que sirve como vaso simulado para proporcionar contacto con el vaso (figura 15C).

La figura 16 representa la particulación desde globos recubiertos con y sin fundas externas.

Las figuras 17A y 17B representan el grado de humedecimiento del dispositivo 12 que se dejó sin expandir (figura 17A) y expandido dentro de una arteria (figura 17B).

Las figuras 18A a 18D representan secciones histológicas de arterias. La figura 18A representa una micrografía óptica de una sección transversal histológica de la arteria de control del ejemplo 12. La figura 18B muestra una micrografía de fluorescencia de una sección transversal histológica de la arteria de control mostrada en la figura 18A. La figura 18C representa una micrografía óptica de una sección transversal histológica de la arteria de ensayo del ejemplo 12 después del contacto con una construcción de la invención que comprende dextrano marcado con Texas Red. La figura 18D muestra una micrografía de fluorescencia de una sección transversal histológica de la arteria de ensayo mostrada en la figura 18C.

Las figuras 19A y 19B muestra el grado de humedecimiento del dispositivo 13 después de incubación *in vivo* en arterias caninas en estado no expandido (figura 19A) y expandido (figura 19B).

Las figuras 20A a 20D representan secciones histológicas de arterias. La figura 20A representa una micrografía óptica de una sección transversal histológica de la arteria ilíaca de control del ejemplo 13. La figura 20B muestra una micrografía de fluorescencia de una sección transversal histológica de la arteria ilíaca de control mostrada en la figura 20A. La figura 20C representa una micrografía óptica de una sección transversal histológica de la arteria ilíaca de ensayo del ejemplo 13 después del contacto con una construcción de la invención que comprende dextrano marcado con Texas Red. La figura 20D muestra una micrografía de fluorescencia de una sección transversal histológica de la arteria ilíaca de ensayo mostrada en la figura 20C.

La figura 21 muestra el dispositivo 14 del ejemplo 14 después de su expansión hasta 6 atm (figura 21A) y 12 atm (figura 21B) en sangre en un tubo rígido sin prehidratación en sangre.

La figura 22 representa el grado de humedecimiento del dispositivo 8a después de prehidratación en sangre en un primer estado y después de expansión en sangre en un tubo rígido a 6 atm durante 1 minuto (figura 22A), y finalmente expansión en sangre en un tubo rígido a 12 atm durante 1 minuto (figura 22B).

La figura 23 representa el grado de humedecimiento del dispositivo 15 del ejemplo 15 después de expansión en una arteria femoral canina *in vivo.*

La figura 24A, 24B y 24C muestran el grado de humedecimiento del dispositivo 16 cuando está desinflado (figura 24A), inflado hasta 6 atm en un tubo rígido en sangre (figura 24B), e inflado hasta 12 atm en un tubo rígido en sangre (figura 24C).

La figura 25 representa los promedios por tratamiento de concentración de fármaco (nanogramos (ng) de fármaco por gramo (g) de tejido, n = 3 arterias por tratamiento) en segmentos de tejido proximales a, dentro del sitio de tratamiento, distales a, o remotos de tejido tratado mediante construcciones de la invención como se describe en el ejemplo 18.

La figura 26 representan promedios por tratamiento de 24 horas de concentración de paclitaxel (ng de fármaco por g de tejido, n = 2 arterias por tratamiento) en segmentos de tejido proximales a, dentro del sitio de tratamiento, distales a, o remotos de tejido tratado mediante construcciones de la invención como se describe en el ejemplo 21.

La figura 27 representa promedios por tratamiento de 1 hora de concentración de paclitaxel (ng de fármaco por g de tejido, n = 3 arterias por tratamiento) en segmentos de tejido proximales a, dentro del sitio de tratamiento, distales a, o remotos de tejido tratado mediante construcciones de la invención como se describe en el ejemplo 21.

Descripción detallada de las realizaciones

Determinadas realizaciones de la invención se refieren a un catéter que comprende una construcción de elución de agentes para el suministro de al menos un agente terapéutico a un sitio deseado dentro del organismo de un mamífero. La construcción de elución de agentes terapéuticos de la presente invención comprende estructuras adicionales que garantizan el suministro de fármacos al sitio diana sin pérdida significativa de fármaco durante el rastreo del dispositivo al sitio diana y sin particulación del agente. Dicha construcción de elución de agentes comprende un miembro expandible. En otra realización, dicho miembro expandible es un globo médico. (Como se usa en la presente memoria, globo y globo médico se usan indistintamente, salvo que se indique de otro modo).

Por motivos de claridad, las figuras, la descripción y los ejemplos describen y representan una construcción de elución de agentes que comprende un globo médico. Sin embargo, no se tiene intención de que la invención esté limitada a esta realización. Como se describe a continuación, se prevén otros miembros expandibles como parte de esta invención.

Ahora se hará referencia en detalle a realizaciones de la presente invención, cuyos ejemplos se ilustran en los dibujos adjuntos.

La figura 1 es ilustrativa de un catéter de globo 100 que tiene un cuerpo tubular alargado 102 con un globo 104. El globo 104 puede ser un globo de longitud ajustable. Los globos de longitud ajustable pueden comprender construcciones conocidas en la técnica. Puede usarse un globo que pueda presentar eversión para ajustar la longitud.

El cuerpo tubular alargado 102 tiene un extremo de control proximal 106 y un extremo funcional distal 108. El catéter de globo también tiene una luz de aguja guía proximal 110 que se prolonga a través de la longitud del cuerpo tubular alargado 102 y sale del extremo distal en un acceso de aguja guía 112. El catéter de globo mostrado es una configuración "coaxial", como se conoce normalmente en la técnica. Como alternativa, el catéter podría tener un acceso de aguja guía ubicado a medio camino entre el extremo proximal y distal y, por lo tanto, tiene una configuración de "intercambio rápido", como se conoce normalmente en la técnica. El catéter de globo 100 también incorpora un acceso de inflado proximal 114 que permite la comunicación fluida entre el acceso de inflado 114 y la luz del globo 104. La longitud y el diámetro interno y externo del cuerpo tubular se seleccionan basándose en la aplicación deseada del dispositivo médico. El cuerpo tubular en general tiene una configuración de sección transversal circular. Sin embargo, también pueden usarse configuraciones de sección transversal oval y otras. En una realización, dicho catéter de globo es compatible con 0,038", 0,035", 0,018" o 0,014", 0,010", o agujas guía convencionales similares.

El cuerpo tubular debe tener suficiente integridad estructural para permitir que el dispositivo médico avance hasta ubicaciones vasculares distales son doblarse o deformarse tras la inserción. Se conocen diversas técnicas para fabricar los cuerpos tubulares. En un ejemplo, el cuerpo tubular se fabrica por extrusión de un polímero biocompatible.

La invención también se refiere a un dispositivo médico expandible que suministra un agente terapéutico a un sitio vascular usando suministro constante "a demanda" mientras no se eluye o libera sustancialmente uno o más agentes terapéuticos mientras el dispositivo se esté rastreando hasta una ubicación deseada dentro de la vasculatura. El dispositivo médico de la presente invención comprende un miembro expandible con (o sin) una capa estructural o de sustrato sobre el miembro expandible, al menos un recubrimiento hidrófilo que comprende al menos un agente terapéutico dispuesto sobre el miembro expandible o capa estructural, y una funda externa que comprende una microestructura permeable de manera variable. Durante su uso, el recubrimiento hidrófilo subyacente queda hidratado o parcialmente hidratado y facilita la transferencia fluida a través de la funda externa. Sin embargo, dicha microestructura cerrada de la funda externa en el estado no expandido evita la liberación indeseada y prematura de dicho agente terapéutico en el estado no expandido. Tras la expansión, la orientación o configuración de la microestructura del material que compone la funda externa, que está dispuesta sobre el miembro expandible, se transforma desde una microestructura sustancialmente cerrada hasta una microestructura sustancialmente abierta que permite que el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado se transfiera hacia el exterior. Esta característica de la microestructura del material es, en una realización, de un material que tiene una microestructura permeable de

manera variable. Una vez que el recubrimiento hidrófilo hidratado o parcialmente hidratado pasa a través de la funda externa, el agente terapéutico se suministra al sitio de tratamiento. En una realización, el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado comprende un agente terapéutico y una vez que la funda externa está expandida, el agente terapéutico se transfiere a través de la funda. En otra realización, dicho miembro expandible es un globo médico. En otra realización, dicha funda externa tiene una microestructura relativamente cerrada cuando no hay estiramiento sobra la funda externa. En otra realización, dicha funda tiene una microestructura más abierta cuando dicha funda está estirada (es decir, estirada diametralmente). El estiramiento sobre dicha funda externa puede ejercerse mediante dicho miembro expandible durante la expansión.

La construcción de elución de agentes de la invención comprende varios aspectos para ayudar a controlar el suministro de agentes terapéuticos desde un miembro expandible. La figura 2A es una sección transversal de una construcción de elución de agentes que comprende un globo en su primer estado desinflado. La construcción comprende un globo 204, un recubrimiento hidrófilo 250 sobre el globo 204 y una funda externa 220. El recubrimiento hidrófilo 250 comprende además al menos un agente terapéutico 230. También se representa la luz de aguja guía 210 que se prolonga a través de la longitud del globo. En una realización, dicho recubrimiento hidrófilo está sustancialmente deshidratado antes de la inserción del dispositivo en la vasculatura. Como alternativa, en otras realizaciones, dicho recubrimiento se presolvata o prehidrata antes de su introducción en el organismo. En diversas realizaciones, la funda externa 220 se fabrica de un material que tiene una microestructura de manera permeable. En otra realización, la funda externa 220 está envuelta o plegada sobre el recubrimiento hidrófilo 250 en un primer diámetro desinflado.

Los materiales que pueden mostrar microestructuras permeables de manera variable son conocidos en la técnica. Estos incluyen, aunque sin limitación, estructuras fibriladas, tales como fluoropolímeros expandidos (por ejemplo, politetrafluoroetileno expandido (ePTFE)) o polietileno expandido (como se describe en la patente de Estados Unidos 6743388); estructuras fibrosas (tales como telas tejidas o trenzadas; mallas no tejidas de fibras, microfibras o nanofibras; materiales hechos a partir de procesos tales como electrohilado o hilado ultrarrápido; materiales poliméricos que consisten en materiales procesables fundidos o en solución tales como fluoropolímeros, poliamidas, poliuretanos, poliolefinas, poliésteres, poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA) y carbonato de trimetileno (TMC), y similares; películas con aberturas creadas durante el procesamiento (tales como orificios perforados por láser o mecánicamente); espumas de celda abierta; membranas microporosas hechas de materiales tales como fluoropolímeros, poliamidas, poliuretanos, poliolefinas, poliésteres, PGA, PLA, TMC y similares; materiales porosos de poliglicólido-co-carbonato de trimetileno (PGA:TMC) (como se describe en la patente de Estados Unidos 8048503); o combinaciones de los anteriores. El procesamiento de los materiales anteriores puede usarse para modular, potenciar o controlar la permeabilidad entre un primer estado cerrado y un segundo expandido. Dicho procesamiento puede ayudar a cerrar la microestructura (por tanto, reducir la permeabilidad) en un primer estado, ayudar a abrir la microestructura en un segundo estado, o una combinación de ambos. Dicho procesamiento que puede ayudar a cerrar la microestructura puede incluir, aunque sin limitación: calandrado, recubrimiento (discontinuo o continuo), compactación, densificación, coalescencia, termociclado o retracción y similares. Dicho procesamiento que puede ayudar a abrir la microestructura puede incluir, aunque sin limitación: expansión, perforación, hendidura, densificación estampada y/o recubrimiento y similares. En otra realización, dichos materiales comprenden microporos entre nudos interconectados por fibrillas, tal como en ePTFE. En otra realización, dicho material comprende microporos en un ePTFE esencialmente sin nudos, como se describe en la patente de Estados Unidos 5476589.

La una o más superficies o la configuración hacia el exterior del material de la funda pueden modificarse con texturas, protuberancias, hilos, láminas, puntas, ranuras, depresiones, surcos, recubrimientos, partículas y similares. En otra realización de la invención, la una o más superficies o configuración hacia el exterior del material de la funda puede modificarse con agujas, cánulas y similares. Estas modificaciones pueden cumplir diversos propósitos, tales como modificar los tejidos en que se suministrarán (o se han suministrado) los agentes terapéuticos, controlar la colocación del sistema de la invención, y dirigir la transferencia fluida. Dichas texturas pueden ayudar en la transferencia aumentada de un agente terapéutico sobre, más profundamente y/o a tejidos más profundos. Opcionalmente, los recubrimientos pueden ayudar a potenciar el humedecimiento microscópico o macroscópico de dicho material de la funda. En una realización, dicho recubrimiento de dicho material de la funda comprende poli(alcohol vinílico) reticulado (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 7871659). Dicho recubrimiento de dicho material de microestructura permeable de manera variable también puede comprender un recubrimiento de heparina, tal como los descritos en las patentes de Estados Unidos 4810784 y 6559131.

La una o más ubicaciones de la microestructura permeable pueden variarse. Por ejemplo, puede construirse una funda de modo que solamente una parte de su microestructura sea permeable de manera variable. Dicha configuración puede ser deseable cuando no se desea que se produzca transferencia fluida, por ejemplo, en uno o ambos extremos del dispositivo médico expandible de la invención. Esto puede ser deseable cuando se usen múltiples dispositivos de elución de fármacos en una estructura anatómica específica, y sería indeseable solapar los sitios de tratamiento, es decir, suministrar demasiado fármaco a un sitio particular.

La funda puede contener o estar marcada con marcadores radiopacos o estar construida para que sea radiopaca en su totalidad. Dichos indicadores radiopacos se usan por lo médicos para rastrear apropiadamente y colocar un dispositivo médico expandible.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "microestructura permeable de manera variable" se refiere a una estructura o material con una resistencia a la transferencia fluida en un primer estado que es mayor que la resistencia de la misma estructura o material en un segundo estado variando dicha resistencia entre los dos estados. Un experto en la materia apreciará diversos métodos que caracterizan el cambio en la permeabilidad a partir de ensayo en un primer estado y comparación con el ensayo hecho en un segundo estado. Estos métodos incluyen, aunque sin limitación, caracterizaciones de flujo de aire o líquido a través de la microestructura a un diferencial de presión dado, caracterización que determina el diferencial de presión en que diferentes fluidos contactan a través de la microestructura tal como la presión de entrada de agua o el punto de burbujeo, caracterización de porosidad y caracterización visual tal como espaciado entre nudos o entre fibrillas medido a partir de una imagen (por ejemplo, a partir de un microscopio electrónico de barrido o microscopio óptico). Una realización no limitante de un material permeable variable comprende un material que tiene una microestructura sustancialmente cerrada cuando el material no está en estiramiento y tiene una microestructura más abierta cuando el material está estirado.

Como se usa en la presente memoria, los términos "microporos" y "microporoso" se refieren a aberturas en los materiales, por ejemplo, la zona entre nudos de ePTFE y fibrillas. Habitualmente, como en el caso de ePTFE, estos microporos contienen aire cuando el material no está "humedecido".

Como se usa en la presente memoria, los términos "húmedo", "impregnado" y "humedecido" se refieren al desplazamiento de aire en un material microporoso por un líquido. El humedecimiento de un material reduce la resistencia a la posterior transferencia fluida y facilita el flujo de líquidos a través del material microporoso. Además, estos materiales microporosos están destinaos a ser estructuras de celda abierta, lo que significa que los microporos están interconectados, y no estructuras de celda cerrada. Esto permite que el líquido fluya a través del material. Los efectos capilares también pueden desempeñar una función importante en el flujo de líquidos a través del material según se produce el humedecimiento, especialmente para materiales muy porosos con pequeños poros interconectados. La microestructura de la funda externa puede seleccionarse para maximizar los efectos capilares para producir hidratación mejorada, reconociendo que esto puede competir con obtener una microestructura en un segundo diámetro que proporcione transferencia óptima de fármacos. El humedecimiento puede conseguirse con la ayuda de uno o más tensioactivos añadidos al líquido. El tensioactivo puede absorberse en las superficies de contacto de líquido-vapor, sólido-líquido y sólido-vapor, que a su vez modifica el comportamiento de humedecimiento de los materiales hidrófobos. El humedecimiento también dependerá de la viscosidad del líquido.

Como se usa en la presente memoria, el término "recubrimiento" se refiere a uno o más materiales dispuestos sobre la superficie de un sustrato. En la presente invención, el sustrato puede incluir la capa estructural o sustrato o miembro expandible o funda externa. Dicho recubrimiento puede descansar completamente sobre la superficie o puede incorporarse, en su totalidad o en parte, dentro de las aberturas o poros presentes en un sustrato. La última configuración de recubrimiento se denomina comúnmente en la técnica materiales "absorbidos" o "rellenos".

Como se usa en la presente memoria, la expresión "recubrimiento seco" o "recubrimiento deshidratado" se refiere a la incapacidad del recubrimiento en solitario de humedecer suficientemente la funda externa por el desplazamiento de aire en un material microporoso. Algunas realizaciones de recubrimiento seco pueden formularse con al menos un componente que está en un estado líquido en su forma pura que puede causar impregnación, pero cuando se combina con componentes adicionales produce un recubrimiento seco. Por el contrario, como se usa en la presente memoria, el término "prehidratado" se refiere a un recubrimiento que está hidratado o parcialmente solvatado antes de su introducción en un organismo. Los recubrimientos prehidratados pueden no requerir prehumedecimiento de la funda.

Como se usa en la presente memoria, el término "vaso" se refiere a cualquier estructura luminal o tubular dentro del organismo para la que pueden utilizarse estas construcciones. Esto incluye, aunque sin limitación, vasos de sangre vasculares, defectos vasculares tales como malformaciones arteriovenosas, aneurisma u otros, vasos del sistema linfático, esófago, estructuras anatómicas intestinales, cavidad sinuosa, útero u otras. Las realizaciones de la presente invención también son adecuadas para el tratamiento de una enfermedad maligna (es decir, cáncer) dentro de o asociada con un vaso.

La figura 2B representa la misma construcción que la figura 2A, excepto que la construcción de elución de agentes está en su segundo estado expandido. Esta figura representa un globo inflado 204, un recubrimiento hidrófilo 250 sobre el globo 204 y una funda externa 220, que representa una microestructura más abierta (por ejemplo, si dicha funda comprende ePTFE, dicha microestructura abierta comprende distancia aumentada entre los nudos y/o distancia aumentada entre las fibrillas y/o cambios en la orientación de las fibrillas y/o nudos (reorientación de fibrillas y/o nudos)). El recubrimiento hidrófilo 250 comprende además al menos un tipo de agente terapéutico 230. También se representa la luz de aguja guía 210 que se prolonga a través de la longitud del globo. Como se observa en esta figura, el agente terapéutico 230 está pasando desde la superficie del lobo 204, al interior y a través de la funda externa 220, y fuera de la construcción de globo. Se entenderá que el recubrimiento hidrófilo 250 puede pasar al interior y a través de la funda externa 220, y fuera de la construcción de globo. Tras la expansión, el recubrimiento hidrófilo 250 puede pasar al interior y a través de la funda externa 220 en un estado hidratado o parcialmente hidratado. En otro ejemplo, la funda externa 220 se humedece después de la expansión. En otro ejemplo, dicha funda se humedece completamente antes de la expansión. En otro ejemplo, dicha funda se humedece parcialmente antes de la expansión. En otro ejemplo, el recubrimiento 250, una vez externo a la funda 220, es adherente al tejido y permanece adherido al tejido diana incluso después de retirar el dispositivo. Este ejemplo permite la transferencia continuada de fármacos

desde el recubrimiento adherente en la superficie de contacto del tejido hasta que el recubrimiento adherente al tejido se disipa desde el tejido diana, como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos en trámite junto con la presente y del mismo cesionario 20100233266. En otro ejemplo, el recubrimiento comprende un gel tixotrópico.

Las figuras 3A, 3B, 3C y 3D son micrografías electrónicas de barrido (SEM) de dos fundas externas diferentes con microestructuras permeables de manera variable que comprenden ePTFE. Específicamente, las figuras 3A y 3C muestran respectivamente la funda externa 1 y la funda externa 2 cuando estas construcciones de elución de agentes están en su primer estado no expandido. Como se observa en 3A y 3C, las microestructuras de estas fundas externas son relativamente compactas con fibrillas y nudos colocados cerca de otros. Hay muy pocos microporos y/o muy pequeños en estas estructuras.

Las figuras 3B y 3D muestran la funda externa 1 y la funda externa 2 de las figuras 3A y 3C, respectivamente, en su segundo estado expandido. Como se muestra en estas micrografías, las microestructuras ahora son considerablemente más abiertas que las observadas en las figuras 3A y 3C. En otras palabras, la distancia entre nudos y/o la distancia entre fibrillas ha aumentado. Como puede observarse en estas figuras, la distancia entre nudos ha aumentado y la orientación de las fibrillas ha cambiado. Como resultado, los microporos son más grandes (en comparación con las figuras 3A y 3C). Como los microporos de las figuras 3B y 3D son más grandes que los microporos de las figuras 3A y 3B, el líquido puede penetrar y (al menos parcialmente) desplazar el aire dentro de los microporos. Cuando esto sucede, la funda externa se humedece.

Los materiales más microporosos finalmente se impregnarán con líquidos corporales después del implante. Sin embargo, este proceso puede requerir un tiempo significativo (de horas a días). En el caso de algunos fluoropolímeros, tales como ePTFE, su naturaleza hidrófoba puede ralentizar enormemente el proceso de remplazar el aire con líquido, que puede ralentizar o restringir completamente la liberación de agente terapéutico desde un miembro expandible recubierto, por ejemplo, globo, subyacente bajo la funda externa. Sin embargo, si el ePTFE se humedece demasiado rápidamente, lo que puede suceder cuando los microporos son demasiado grandes, entonces puede producirse liberación prematura del fármaco antes de que el catéter de globo esté colocado en la ubicación deseada.

En una realización, este dilema se aborda mediante el uso de un mecanismo "conmutador" que controla la elución del fármaco como una función de la expansión del miembro expandible. Este mecanismo conmutador de control es el resultado de la combinación novedosa de un material microporoso expandible en la funda externa con un recubrimiento hidrófilo deshidratado por debajo de la funda externa. En una realización, una vez que el recubrimiento hidrófilo empieza a quedar hidratado, o está completamente hidratado, la apretada porosidad de la funda externa en su primer estado, como se muestra en las figuras 3A y 3C, servirá como barrera a la transferencia fluida en masa al recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado y/o el agente terapéutico asociado con el mismo. Sin embargo, tras la expansión (es decir, inflado del globo médico), la combinación de la abertura de los microporos, como se muestra en las figuras 3B y 3D, con la expansión accionada por presión y el recubrimiento hidrófilo hidratado o parcialmente hidratado que desplaza rápidamente el aire dentro de al menos una parte de la funda externa (es decir, el recubrimiento impregna la funda externa), se produce transferencia del recubrimiento o el recubrimiento y agente terapéutico. Dicha transferencia se produce sin particulación. Al mismo tiempo, según se expande la funda externa, los líquidos corporales también desplazarán el aire dentro de la funda externa permitiendo un flujo entrante de líquidos corporales que hidratará adicionalmente el recubrimiento y que, a su vez, ayudará al recubrimiento a desplazar el aire en la funda externa. En esta realización, el recubrimiento hidrófilo se selecciona de un grupo que, aunque es hidrófilo, también es compatible con el material de la funda para lograr el humedecimiento de la funda y posteriormente proporcionar una transferencia de recubrimiento eficaz al interior y a través de la microestructura de la funda. Dicha compatibilidad del recubrimiento con el material o materiales de la funda puede adaptarse para cumplir las características de humedecimiento deseadas (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5874165).

Este fenómeno de "conmutación" es posible debido a una combinación única de un recubrimiento hidrófilo deshidratado que contiene un agente terapéutico combinado con una funda externa permeable de manera variable y expandible. La combinación produce una construcción de elución de agentes que evita la transferencia de agente terapéutico en el primer estado, pero que permite la transferencia de agente terapéutico en su segundo estado, donde la construcción de elución de agentes muestra un aumento en el tamaño de poros de la funda externa. Sin limitarse a teoría particular alguna, la transferencia de agente terapéutico puede estar relacionada con dos accionadores principales: el recubrimiento hidrófilo que actúa como agente de humedecimiento; y las fuerzas de cizalla en las superficies de contacto de la funda externa y el recubrimiento según se produce la expansión.

El mecanismo conmutador representa una continuidad dinámica ya que la microestructura permeable de manera variable de la funda externa cambia en respuesta al humedecimiento y/o una fuerza de expansión. Cuando la microestructura se abre en respuesta a dicha fuerza de expansión, también hay suficiente fuerza para accionar la transferencia fluida. Cuando esto sucede, se dice que la construcción de elución de agentes de la invención se "conmuta" de un estado "inactivo" en que el agente terapéutico y/o el recubrimiento no pueden pasar a través de la funda a un estado "activo" en que pueden. Se entenderá que la construcción de elución de agentes de la invención no es binaria en su funcionamiento. En su lugar, aunque la transferencia fluida puede iniciarse en un punto diferenciado en el tiempo, las tasas de transferencia variarán de acuerdo con el grado (y periodo de tiempo) al que la microestructura de la funda externa cambia, por ejemplo, se abre y/o se cierra, se humedece o permanece parcialmente humedecida, etc. Dichos cambios pueden controlarse, por ejemplo, variando la presión de un miembro expandible semiadaptable.

Dichas tasas de transferencia también pueden distribuirse de manera variable a través de la superficie de la funda externa. Por ejemplo, seleccionando un material de funda externa que ofrece diferentes tamaños de poro o densidades de poro en una región en comparación con otra, las tasas de transferencia entre cada región serán diferentes. En otro ejemplo, la funda externa puede comprender un material compuesto o combinación de materiales, cada uno con sus propias características de poro. Una funda externa con tamaño y densidad de poroso esencialmente uniformes también puede modificarse para proporcionar transferencia distribuida de manera variable, por ejemplo, formando microagujeros en una región superficial de la funda mientras se dejan las regiones restantes sin modificar. Los microagujeros, como se usa en la presente memoria, son agujeros formados que van recto a través de la funda y pueden formarse por cualquier técnica conocida, por ejemplo, perforación con láser. En comparación, los microporos son típicamente serpenteantes y son parte de la microestructura del material.

En la realización en que el miembro expandible es un globo y la funda externa comprende ePTFE, cuando el globo está en su primer estado, la funda externa que comprende ePTFE tiene una microestructura sustancialmente cerrada, como se muestra en las figuras 3A y 3C, porque dicha funda se hunde alrededor de dicho globo. Por tanto, los microporos son muy pequeños y no permitirán fácilmente: que los líquidos corporales atraviesen sustancialmente la funda externa, la transferencia fluida del recubrimiento subyacente (incluso si está hidratado o parcialmente hidratado) o la particulación del agente terapéutico y/o el recubrimiento durante el transcurso de tiempo de uso clínico típico de la intervención terapéutica. (Como se describirá a continuación, puede haber hidratación parcial y/o completa del recubrimiento subyacente debido a la transferencia fluida de una pequeña cantidad hacia el interior a través de la funda potenciada mediante la adición de uno o más agentes humectantes a la funda externa). Una vez que el globo de suministro de fármacos de la invención está en la ubicación deseada en el organismo de paciente, el globo se infla, expandiendo, por tanto, la funda externa hasta una microestructura abierta, como se muestra en las figuras 3B y 3D. Según se expande la microestructura, los microporos se hacen más grandes, los líquidos corporales (por ejemplo, sangre, serosidad) desplazan el aire en la microestructura y estos líquidos empiezan a fluir hacia el interior a través de la funda externa. El recubrimiento hidrófilo subyacente ahora está expuesto a un flujo entrante de dichos líquidos corporales. Según los líquidos corporales hidratan el recubrimiento hidrófilo, el recubrimiento, a su vez, facilitará el rápido humedecimiento de la funda externa por lo líquidos corporales. Sin limitarse a teoría particular alguna, este mecanismo proporciona un bucle de retroalimentación que confiere impregnación rápida de la funda externa e hidratación del recubrimiento hidrófilo. Según se impregna la funda externa y se hidrata el recubrimiento hidrófilo, el agente terapéutico se transporta a través de la funda externa por flujo de líquidos en masa del recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado según se infla el globo. Esto, a su vez, provocará mayor humedecimiento del ePTFE y reducirá adicionalmente la barrera contra la transferencia del agente terapéutico. Esta realización posibilita el suministro de fármacos a demanda constante y controlado a un sitio diana (por ejemplo, un vaso corporal). En otra realización, el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado se impulsará a través de la funda externa mediante la presión aplicada por el globo en expansión.

En otras realizaciones, el espacio entre la funda externa y el miembro expandible puede estar en comunicación fluida con una luz de infusión. En dichas realizaciones, dicho recubrimiento puede hidratarse o solvatarse por un líquido infundido en lugar de, o además de, la transferencia fluida hacia el interior a través de la funda desde los líquidos corporales circundantes. En diversas realizaciones, una capa estructural puede comprender un material de adsorción capilar como se describe en la presente memoria para facilitar la distribución de líquido de infusión sobre la superficie externa del miembro expandible. Además, puede suministrarse un agente terapéutico mediante dicha luz de infusión. En otra realización, el líquido puede comprender un gel o liquido viscoso que comprende un agente terapéutico.

En otra realización, una cubierta puede rodear la totalidad o una parte del catéter de globo de elución de fármacos de la presente invención. Dichas cubiertas pueden funcionar aislando la superficie del catéter de globo del entorno externo durante el transporte y almacenamiento o durante el uso, por ejemplo, durante el rastreo del catéter hasta un sitio de tratamiento. En una realización, la cubierta comprende una cubierta de película mantenida en su sitio por cosido, por ejemplo, el cosido como se divulga en la patente de Estados Unidos 6352553. En otra realización, la cubierta comprende una película que puede someterse a eversión del globo de elución de fármacos.

En otro ejemplo, un dispositivo expandible, tal como un *stent* o *stent* cubierto, puede montarse en la construcción de elución de agentes de la invención, suministrarse a un sitio dentro del organismo donde el dispositivo expandible se expande y se coloca. La ventaja de esta solicitud es que puede suministrarse un agente terapéutico al sitio de tratamiento al mismo tiempo que dicho dispositivo expandible se está suministrando. Esto evita que los médicos tengan que cambiar entre un globo de suministro de *stent* y un globo de suministro de fármacos. En un ejemplo, dicho *stent* está hecho de un material expandible de globo, tal como acero inoxidable. En otro ejemplo, dicho *stent* está hecho de un material de autoexpansión, tal como Nitinol. En otro ejemplo, dicho *stent* está hecho de un material biodegradable, tal como un polímero biodegradable, metal o aleación de metal. En otro ejemplo, dicho *stent* comprende una cobertura. En otro ejemplo, dicha cobertura comprende ePTFE.

En otra realización, un recubrimiento hidrófilo o un recubrimiento hidrófilo en combinación con un agente terapéutico se aplica a solamente una parte de un miembro expandible, por ejemplo, la superficie del globo, de una manera discontinua. Tras la "conmutación" el recubrimiento y/o el agente terapéutico se suministran a un sitio diferenciación o más localizado externo a la funda externa. Por el contrario, cuando el recubrimiento y/o el agente terapéutico se aplican en una distribución uniforme a la superficie completa del miembro expandible, la expansión (por ejemplo,

"conmutación") posibilita el suministro uniforme del recubrimiento y/o agente terapéutico desde la circunferencia completa del miembro expandible.

Como se describe en los ejemplos a continuación, la transferencia fluida a través de la funda externa también se ve asistida por el contacto de la funda externa en expansión contra la pared del vaso. En esta situación, el contacto de la funda externa con el vaso puede provocar que la presión de líquido corporal circundante exceda la presión de entrada de líquido de la funda externa. En otras palabras, el vaso puede empujar el líquido externo a la funda externa al interior de los microporos de la funda. Por tanto, en un ejemplo, la transferencia fluida de la funda externa se facilita cuando dicha funda está en contacto con la pared del vaso.

Como también se describe en los ejemplos a continuación, la funda externa puede prepararse con un segundo diámetro que es menor o mayor que el diámetro nominal del miembro expandible subyacentes para ayudar a modular la transferencia fluida. Por ejemplo, el segundo diámetro de la funda externa puede ser menor que el diámetro nominal del miembro expandible subyacente. Por tanto, la funda externa puede proporcionar una resistencia al crecimiento por encima del diámetro nominal del miembro expandible subyacente, por ejemplo, el globo. Esto puede ayudar, a su vez, a facilitar el humedecimiento rápido de la funda externa, que ayuda en la transferencia de líquidos/recubrimiento/agente terapéutico a través de la funda externa. Por tanto, en una realización, según se infla el globo hasta el diámetro nominal, el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado se queda atrapado entre un globo subyacente que está creciendo y una funda externa que está resistiendo dicho crecimiento. Esto proporciona algo de fuerza accionadora para la transferencia fluida en masa del recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado a través de la funda externa. En otras realizaciones, la adaptabilidad del material de la funda externa también puede variarse para modular la transferencia fluida.

Asimismo, un dispositivo médico puede configurarse para proporcionar tensión a lo largo de la longitud de la funda externa. Antes, durante o después del inflado del miembro expandible, puede aplicarse tensión (por ejemplo, tensión axial) a la funda externa, que puede disminuir su dimensión radial proporcionando una sobrecarga aumentada al globo subyacente. Esta sobrecarga aumentada puede ayudar adicionalmente en la transferencia del líquido/recubrimiento/agente terapéutico a través de la funda externa, debido a presiones aumentadas entre el miembro expandible y la funda sometida a tensión. Por ejemplo, en una realización, los extremos proximal y distal de la funda externa pueden fijarse a dos miembros alargados diferentes. Estos dos miembros alargados son coaxiales y deslizables uno con respecto al otro. Esta construcción puede usarse para aplicar tensión a través de la funda externa prolongando el miembro alargado interno con respecto al miembro alargado externo. En otras realizaciones, la funda externa puede configurarse para "estrecharse" tras la aplicación de tensión axial. Por ejemplo, la funda externa puede comprender un miembro trenzado o dos envolturas helicoidales orientadas de forma opuesta. Tas la aplicación de tensión, el ángulo entre los elementos trenzados o las envolturas helicoidales y el eje longitudinal disminuirá, creando una disminución correspondiente en el diámetro.

Además, debido a las dimensiones de la microestructura de la funda externa según se rastrea el globo hasta el sitio de tratamiento y durante el inflado, sustancialmente ninguna partícula de recubrimiento mayor de aproximadamente 25 µm se libera. En otra realización, una cantidad muy pequeña de partículas de recubrimiento mayores de aproximadamente 5 µm, aproximadamente 10 µm, aproximadamente15 µm o aproximadamente 25 µm se libera a través de la funda externa. Por tanto, la particulación del fármaco y/o la matriz de recubrimiento se minimiza. En otra realización, dicha funda externa se expande, pero no se rasga o rompe.

Por tanto, el sistema de suministro de fármacos puede comprender un miembro expandible, tal como un globo, que puede comprender una capa estructural y/o un sustrato, al menos un recubrimiento hidrófilo deshidratado por parcialmente deshidratado que contiene al menos un agente terapéutico, dicho recubrimiento localizado en el miembro expandible o capa estructural y/o sustrato, y una funda externa con una microestructura permeable de manera variable que es expandible por el miembro expandible. En su estado no expandido, la funda es una menor permeabilidad. Según se expande, se vuelve más permeable. En una realización, el recubrimiento hidrófilo queda al menos parcialmente hidratado antes de que se expanda la funda, pero el recubrimiento y el agente terapéutico no pasan (o pasan sustancialmente) a través de la funda no expandida externa. En otra realización, es necesaria una fuerza accionadora suficiente para la transferencia del recubrimiento a través de la funda. En otra realización, según se expande la funda y se abre su microestructura, el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado reduce la presión de entrada de líquidos de la funda y esto, en combinación con el tamaño de poros creciente de la funda y una mayor fuerza accionadora aportada por el miembro expandible, provoca la transferencia fluida del recubrimiento y/o el agente terapéutico a través de la funda. Una vez que el recubrimiento hidrófilo hidratado o parcialmente hidratado pasa a través de la funda, el agente terapéutico en el recubrimiento se suministra al sitio de tratamiento. En otra realización de la invención, la reducción de la presión de entrada de líquidos de la funda se logra mediante humedecimiento de la funda externa por un agente humectante aplicado a dicha funda externa. En otra realización, el agente humectante en dicha funda externa comprende poli(alcohol vinílico) (PVA) o un recubrimiento de heparina.

En otra realización de la invención, la presión de entrada de líquidos de la funda puede determinarse mediante una selección de un material hidrófilo y poroso adecuado que no requiera un agente humectante para funcionar de acuerdo con la invención. Por ejemplo, pueden usarse membranas hidrófilas que comprenden un copolímero de TFE funcional expandido para construir la funda. Dichas membranas se divulgan en la publicación de patente de Estados Unidos 2012/0035283.

Un fármaco hidrófobo puede secuestrarse o formar complejos con uno o más agentes solubilizantes de modo que cuando se suministre al sitio de tejido pretendido el fármaco se disocie del agente solubilizante y se una al tejido. En diversas realizaciones, el recubrimiento puede comprender un agente solubilizante, tal como un secuestrante, un tensioactivo, un hidrótropo o un agente humectante. Los agentes solubilizantes son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 2008/0118544).

De acuerdo con la invención, con referencia a la figura 4A y 4B, el miembro expandible subyacente 1404 o capa estructural 1440 puede configurarse para que asuma una superficie tridimensional tras el inflado hasta un primer diámetro, comprendiendo dicha superficie al menos una protuberancia 1406 y regiones que rodean o están entre la una o más protuberancias ("canales" 1408) en que el recubrimiento puede acumularse cuando se hidrata o cuando está hidratado. La superficie tridimensional puede formarse revistiendo el miembro expandible 1404 o capa estructural 1440 con una pluralidad de limitaciones (por ejemplo, fibras o hilos) o una plantilla 1407 que defina aberturas a través de las que sobresaldrá el globo subyacente 1404 o la capa estructural 1440 durante el inflado. Dichas limitaciones o plantillas 1407 típicamente serán menos adaptables que el miembro expandible subyacente 1404. En una realización, la presión dentro del miembro expandible 1404 puede aumentarse hasta un determinado umbral de presión, en que la fuerza restrictiva de las limitaciones o plantilla 1407 se supera, causando por tanto que las protuberancias 1406 se reduzcan o eliminen según aumentan de tamaño las regiones limitadas. El líquido acumulado en los canales entonces se dirigirá a través de la funda externa 1420. La plantilla o limitaciones 1407 pueden construirse, por ejemplo, de un material frangible configurado para liberarse a un determinado umbral de presión, eliminando de ese modo las protuberancias. En una realización, la plantilla o limitaciones 1407 pueden construirse para liberarse a diferentes presiones de inflado. En una realización, el recubrimiento que se mantiene sobre la superficie del miembro expandible 1404 en la ubicación por encima de estas limitaciones 1407 se suministrará tras la liberación de las limitaciones 1407, permitiendo un suministro secuencial del agente terapéutico. En otra realización, puede aplicarse tensión a la funda externa1420, como se describe en la presente memoria, provocando que la altura de las protuberancias 1406 se reduzca o elimine y se libere el recubrimiento.

Otro ejemplo de un dispositivo médico comprende un miembro expandible, un recubrimiento que comprende un agente terapéutico dispuesto alrededor de dicho miembro expandible, una funda dispuesta alrededor de dicho recubrimiento, en el que dicha funda tiene una microestructura permeable de manera variable que inicialmente evita o limita la transferencia no pretendida de agente terapéutico a través de dicha funda, en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico están dispuestos entre la superficie del miembro expandible y la funda, y en el que, cuando dicho miembro expandible y funda se expanden, dicha funda permite la transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico a una zona externa a dicha funda mientras se evita la transferencia de partículas fuera de dicha funda mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño. Por ejemplo, el tamaño de poro eficaz máximo de la microestructura en segundo diámetro es menor de o igual a aproximadamente 25 micrómetros. En otros ejemplos, partículas mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño pueden transferirse a través de dicha funda. En un ejemplo, dicho miembro expandible es un globo médico. En otro ejemplo, dicho dispositivo médico comprende un catéter. En otro ejemplo, dicha funda se humedece rápidamente durante la expansión, y dicha funda permite la rápida transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otro ejemplo, dicha funda experimenta humedecimiento microscópico en un vaso mientras dicho globo y funda están en el estado no expandido y se están suministrando en una ubicación deseada dentro de un vaso. En otro ejemplo, los líquidos corporales impregnan sustancialmente la funda cuando dicha funda se está expandiendo. En otro ejemplo, dicho componente hidrófilo también humedece la funda cuando dicha funda se está expandiendo. En otro ejemplo, sustancialmente la totalidad de dicha funda está húmeda en el momento en que dicha funda está completamente expandida. En otro ejemplo, se permite que el líquido externo a dicha funda fluya a través de dicha funda y entre en contacto con dicho agente terapéutico. En otro ejemplo, dicho humedecimiento de dicha funda se facilita cuando dicha funda está en contacto con la pared del vaso. En otro ejemplo de la invención, el humedecimiento de la funda externa se facilita mediante un agente humectante aplicado a dicha funda externa. En otro ejemplo, el agente humectante de dicha funda comprende poli(alcohol vinílico) (PVA) o un recubrimiento de heparina. En otro ejemplo, dicha funda comprende un fluoropolímero. En otro ejemplo, la funda comprende una microestructura compuesta de nudos interconectados por fibrillas. En otro ejemplo, dichos nudos están alineados longitudinalmente en el eje longitudinal de dicho catéter de globo y dichas fibrillas están alineadas de manera circunferencial en dicho eje. En otro ejemplo, dichos nudos están alineados de manera circunferencial en el eje longitudinal de dicho catéter de globo y dichas fibrillas están alineadas longitudinalmente en dicho eje. En otro ejemplo, dichos nudos se dispersan según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, la orientación de dichos nudos cambia según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, dichas fibrillas se dispersan según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, dichas fibrillas se despliegan, se enderezan o se reorientan según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, dicho recubrimiento comprende un componente hidrófilo. En otro ejemplo, dicho recubrimiento comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzetonio, poloxámero-188, polietilenglicol, salicilato de sodio e hidroxipropil-β-ciclodextrina. En otro ejemplo, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otro ejemplo, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otro ejemplo, dicho agente terapéutico es paclitaxel o un fármaco de unión a dominio de taxano. En otro ejemplo, dicho miembro expandible comprende además una capa estructural. En otro ejemplo, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otro ejemplo, la microestructura de la funda cambia según se expande dicho miembro expandible.

En algunas realizaciones, si la funda y/o la capa estructural están compuestas de una película delgada, en la que dicha película comprende una microestructura de nudos interconectados por fibrillas, entonces, a diferencia de los tubos extruidos, dichos nudos no pasarán a través del grosor completo de dicha capa estructural y/o funda. Dichos nudos son solamente tan gruesos como la película. Por consiguiente, a lo largo del grosor de un tubo de película (es decir, un tubo hecho de envoltura de película) en que hay varios peses de película, habrá un número de nudos solamente tan grueso como la película y colocados aleatoriamente a lo largo del grosor de dicho tubo de película. Para los propósitos de esta invención, la expresión "nudos alineados de manera circunferencial" significa que, si una mayoría de nudos tiene una longitud que es más larga que la anchura de dicho nudo, entonces la longitud de dicho nudo se alineará en la dirección circunferencial de una construcción tubular envuelta, tal como una capa estructural y/o funda (véase, por ejemplo, la figura 3C). Para los propósitos de esta invención, la expresión "nudos alineados longitudinalmente" significa que, si una mayoría de nudos tiene una longitud que es más larga que la anchura de dicho nudo, entonces la longitud de dicho nudo se alineará sobre el eje longitudinal de una construcción tubular envuelta, tal como una capa estructural y/o funda. En otra realización, si una construcción tubular hecha de una película en la que dicha película comprende una microestructura de nudos interconectados por fibrillas y dichos nudos se alinean en una dirección circunferencial, entonces tras la expansión radial de dicho tubo, dichos nudos aumentan en longitud. Los métodos de fabricación de tubos hechos de películas se describen a continuación.

La microestructura permeable de manera variable puede seleccionarse de modo que en un segundo diámetro hay una resistencia disminuida al flujo. En diversas realizaciones, la microestructura permeable de manera variable en el segundo diámetro puede tener un área superficial menor por área de cubierta, disminuyendo de ese modo la resistencia al flujo en masa de un agente terapéutico. Según la microestructura permeable de manera variable se abre tras la expansión y se estira, el área superficial específica por área de cubierta se reduce.

Una funda dispuesta alrededor de un recubrimiento dispuesto sobre un miembro expandible puede tener un diámetro infradimensionado o sobredimensionado a propósito para modular adicionalmente la transferencia fluida a través de la funda externa. Por "infradimensionado" se entiende una funda que no se expandirá más del diámetro nominal del miembro expandible subyacente sin extenderse. Esto es útil porque puede evitar que el globo estalle y también limita el volumen de recubrimiento y/o agente terapéutico, ayudando a dirigir la transferencia del recubrimiento y/o agente terapéutico a través de la funda externa. Por "sobredimensionado" se entiende una funda expandible más allá (o construida para que sea) de un diámetro más grande que el diámetro nominal del miembro expandible subyacente.

En otra realización, la microestructura permeable de manera variable de la funda externa puede seleccionarse o controlarse para modificar la manera en que la presión de inflado afecta a la liberación del agente terapéutico. Por ejemplo, puede seleccionarse una funda que permite la transferencia del recubrimiento y/o agente terapéutico sobre un intervalo estrecho de presiones de inflado. A la inversa, la funda puede construirse para proporcionar transferencia sobre un intervalo más grande de presiones de inflado. Además, la funda puede construirse para adaptar el transporte junto con cambios en el diámetro del dispositivo de elución de agentes debido a cambios en la presión de inflado. La variabilidad deseada puede conseguirse, por ejemplo, usando diferentes materiales para la funda externa y/o diferente grosor de dichos materiales y/o diferentes orientaciones de dichos materiales y/o diferente procesamiento de dichos materiales.

Como se usa en la presente memoria, los términos "rápido" y "rápidamente" se refieren a un tramo de tiempo clínicamente pertinente, por ejemplo, menos de aproximadamente 5,0 minutos. En otra realización, los términos "rápido" y "rápidamente" se definen en la presente memoria significando aproximadamente 90, aproximadamente 60, aproximadamente 50, aproximadamente 45, aproximadamente 30, aproximadamente 20 o aproximadamente 10 segundos.

En algunas realizaciones, la funda externa no se impregnará completamente. Como se describe adicionalmente a continuación, zonas microscópicas muy pequeñas de la funda externa pueden impregnarse. Como se usa en la presente memoria, la expresión "humedecimiento microscópico" se refiere a zonas pequeñas de la funda externa que se humedecen (es decir, el aire se remplaza por fluidos líquidos), pero estas zonas húmedas son demasiado pequeñas de modo que el humedecimiento, que puede indicarse por translucidez del material humedecido (dependiendo del material), no será visible a simple vista. En una realización, la funda externa está compuesta de ePTFE que puede experimentar humedecimiento microscópico y, por tanto, la funda externa no llegará a ser translúcida. El humedecimiento microscópico puede producirse cuando la funda externa está en su primer diámetro y puede contribuir a la prehidratación del recubrimiento. Como se describirá adicionalmente a continuación, el humedecimiento se produce en zonas de la funda externa donde los microporos son suficientemente grandes para permitir el desplazamiento del aire por líquidos.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "humedecimiento macroscópico" es cuando la funda externa está húmeda y el humedecimiento puede detectarse a simple vista, por ejemplo, por al menos una parte de una funda externa que comprende ePTFE que se vuelve traslúcida.

En algunos casos, la funda externa, mediante el diseño o debido a variaciones en la fabricación, puede tener poros que permitan el humedecimiento microscópico por líquidos. Esto permite que los líquidos entren a través de la funda externa y hasta el recubrimiento, prehidratando, por tanto, el recubrimiento. Por lo tanto, según se rastrea la construcción de elución de agentes de la invención hasta la ubicación deseada, los líquidos corporales pueden

prehidratar el recubrimiento hidrófilo deshidratado o parcialmente deshidratado. Los ejemplos a continuación sugieren que puede ser de ayuda prerremojar la construcción de globo de la invención para conseguir una impregnación rápida y completa de la funda externa. Por tanto, una realización de la invención proporciona la prehidratación del recubrimiento hidrófilo proporcionada por líquidos corporales según se rastrea la construcción de elución de agentes de la invención hasta el sitio diana. Como se usa en la presente memoria, el término "prehidratación" significa que el recubrimiento hidrófilo está hidratado o parcialmente hidratado mientras el miembro expandible y la funda externa están en su primer estado no expandido. En esta realización, en su primer estado no expandido, el recubrimiento y/o el agente terapéutico no se liberarán a una zona externa a la funda externa en cantidades significativas. Un experto en la materia apreciará que la prehidratación podría conseguirse en su totalidad o en parte durante la preparación del dispositivo antes de su introducción en un paciente.

Como se analiza, puede ser beneficioso tener algo de transferencia fluida al interior y a través de la funda externa para tener prehidratación del recubrimiento hidrófilo dependiendo, entre otras cosas, del recubrimiento y/o la formulación de agente terapéutico. Sin embargo, dependiendo de los poros debidos a la variabilidad en la fabricación de una estructura microporosa, tal como ePTFE, puede no ser suficiente inducir prehidratación del recubrimiento hidrófilo e impregnación rápida de la funda externa durante la expansión. Por tanto, en una realización, una parte de la funda externa (zona exterior) se trata con un agente humectante. Los agentes humectantes adecuados incluyen un recubrimiento hidrófilo u otros bien conocidos en la técnica. Esa parte de la funda "absorbida," "rellena" o tratada por el agente humectante se impregnará instantáneamente (es decir, en menos de aproximadamente 10 segundos) cuando entre en contacto con los líquidos corporales ("humedecimiento puntual"). A su vez, esto permite que dichos líquidos corporales pasen a través de la funda y al interior del recubrimiento hidrófilo, causando, por tanto, que dicho recubrimiento se hidrate o se hidrate parcialmente. En otra realización, el recubrimiento hidrófilo se hidratará completamente, incluso si se emplea dicho "humedecimiento puntual". Esto es porque, incluso cantidades pequeñas de líquidos corporales en contacto con el recubrimiento, se transportan rápidamente por todo el recubrimiento, hidratando el recubrimiento en algún grado. Como el resto de la funda permanece sin expandirse y/o sin humedecerse, el recubrimiento ahora hidratado o parcialmente hidratado permanece sustancialmente en el interior de la funda externa hasta que se expande por mecanismo descritos anteriormente. En otra realización, dicho fluido es un vapor que puede pasar a través de la funda externa y condensarse en el recubrimiento deshidratado. En esta realización, la funda externa puede no llegar a estar húmeda, pero permite la hidratación del recubrimiento. En otra realización, el acondicionado de la funda externa con un agente humectante puede variarse y/o estamparse a lo largo de la longitud y área superficial de la funda externa de modo que el humedecimiento de dicha funda externa sea desigual. Esto puede ayudar a ajustar la tasa de humedecimiento, la tasa de suministro y/o la cantidad de dicho agente terapéutico/recubrimiento suministrado. En una realización, la funda externa se acondiciona parcialmente con un agente humectante en un patrón a lo largo de la superficie de la funda externa para permitir el humedecimiento "casi instantáneo" (es decir, en menos de aproximadamente 20 segundos).

En otras realizaciones, la funda externa completa se trata, recubre, absorbe y/o rellena con un agente humectante que puede reticularse para permitir el humedecimiento instantáneo (es decir, en menos de aproximadamente 10 segundos) de la funda externa después del contacto con un medio acuoso, como se describe en la patente de Estados Unidos 7871659 y la patente de Estados Unidos 5897955. En una realización, dicho agente humectante incluye, aunque sin limitación poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, heparina, recubrimientos de heparina (tales como los descritos en la patente de Estados Unidos 6461665), polipropilenglicol, dextrano, agarosa, alginato, poliacrilamida, poliglicidol, poli(alcohol vinílico-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), poli(acetato de vinilo-co-alcohol vinílico), poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamidina), poli(ácido acrílico), polilisina, polietilenimina, polivinilpirrolidona, polihidroxietilmetacrilato y polisulfona, y sus copolímeros, en solitario o en combinación. En otra realización, dicho agente humectante incluye glicoles, sales de ácidos graso y alcoholes grasos, y combinaciones de los mismos. Sin embargo, el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado y/o el agente terapéutico no se transferirán sustancialmente (o solamente una pequeña cantidad puede transferirse) a través de la funda externa en su primer estado no expandido porque la funda externa tiene microestructura cerrada y/o porque no hay contrapresión que impulse el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado para que se transfiera (por ejemplo, se empuje) hacia el exterior.

En otras realizaciones, una funda externa que se trata, recubre, absorbe y/o rellena con un agente humectante mostrará un grosor disminuido del material de la funda antes de la aplicación de un agente humectante.

En otra realización, dicha funda externa tiene pequeñas perforaciones, agujeros, ranuras, poros más grandes o cualquier otra imperfección que permita que los líquidos corporales prehidraten el recubrimiento hidrófilo, sin permitir sustancialmente que algo de agente terapéutico o partículas de recubrimiento se libere al torrente sanguíneo mientras el globo está en el primer estado. En otra realización, la liberación controlada del medio de inflado del globo subyacente puede servir también para prehidratar el recubrimiento. En otra realización, la prehidratación se produce debido a la filtración intencionada de un precinto entre el miembro expandible y la funda externa. En otra realización, dicha funda externa no se rasga o desprende durante la expansión. Como se explica anteriormente y se sugiere por los datos de los ejemplos, la prehidratación puede ayudar al humedecimiento rápido y completo de la funda externa según se expande. Sin embargo, esto puede depender de la formulación del recubrimiento.

En otra realización, la naturaleza microporosa y/o la "humectabilidad" de la funda externa pueden distribuirse sobre solamente una parte o partes de la funda externa. Por ejemplo, determinadas ubicaciones en la superficie del material

microporoso de la funda pueden rellenarse con otro material (por ejemplo, silicona y/o poliuretano) y hacerse no microporoso y/o no humectables, pero dejando las zonas no rellenadas microporosas. Asimismo, también puede haber cambios en la estructura superficial de la funda (por ejemplo, por "estampado" de la superficie) ubicados selectivamente para crear regiones de la funda que no sean humectables. Dichas modificaciones a la funda pueden ser útiles en casos donde el transporte de los agentes terapéuticos a través de la funda se produce solamente desde determinadas ubicaciones de la funda. En una realización, esta estrategia puede usarse para suministrar agentes terapéuticos desde solamente una parte de la funda, por ejemplo, para tratar solamente una parte del diámetro radial de un vaso sanguíneo que es especialmente útil cuando hay lesiones excéntricas presentes. Dichas lesiones representan aproximadamente un 70 % de todas las lesiones intravasculares limitantes del flujo. En otra realización, dicha humectabilidad distribuida puede controlar la tasa a la que dicha funda externa queda húmeda. Por tanto, dicha funda externa puede modificarse para que tenga permeabilidad diferencial por toda la funda externa completa o puede estamparse de tal manera que permita permeabilidad diferencial en diferentes ubicaciones por toda la funda externa. Esta realización permite un suministro desigual y/o en patrón de agentes terapéuticos y/o recubrimientos.

En otra realización, la funda externa se impregna mediante un procedimiento preparatorio estipulado antes de insertarse en el paciente. En esta realización, dicha construcción de elución de agentes se prehumedece en un líquido estéril (por ejemplo, solución salina) aportado con dicha construcción o en la propia sangre del paciente.

La figura 5 representa una sección transversal de una construcción de elución de agentes en su primer estado no expandido. La construcción comprende un globo 404, un sustrato o capa estructural o cubierta 440, un recubrimiento hidrófilo 450 en el globo 404 y una funda externa 420. El recubrimiento hidrófilo 450 comprende además al menos un agente terapéutico 430. También se representa la luz de aguja guía 410 que se prolonga a través de la longitud del globo. La capa estructural 440 puede cumplir muchas funciones. Una de sus funciones puede ser servir como sustrato para aplicar uniformemente el recubrimiento hidrófilo 450 al globo subyacente 404. Como algunos materiales de globo pueden no ser propicios para recubrirlos uniformemente, la capa estructural puede servir como armazón para conseguir un recubrimiento uniforme. Además, si la capa estructural comprende un elastómero, la capa estructural puede ayudar con la recompactación del globo subyacente (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6120477, Campbell, *et al.*). La capa estructural pude recubrirse con dicho recubrimiento hidrófilo y dicho agente terapéutico antes de la colocación en un miembro expandible. Con dicha construcción de recubrimiento prefabricada, cualquier globo puede convertirse en una construcción de elución de agentes. Por tanto, un ejemplo comprende usar una capa estructural recubierta y colocarla sobre cualquier "globo existente" o globo OEM para hacer del globo un globo de suministro de fármacos. En otro ejemplo, el recubrimiento hidrófilo se recubre sobre la capa estructural 440 y después se deshidrata o deshidrata parcialmente. En otro ejemplo, dicho recubrimiento hidrófilo deshidratado o parcialmente deshidratado comprende al menos un agente terapéutico. En otro ejemplo, la capa estructural 440 y/o la funda externa 420 se envuelven o pliegan en un primer diámetro desinflado.

Una capa estructural, por ejemplo, una hecha de acuerdo con los ejemplos a continuación, también proporciona un tubo uniforme a recubrir en el primer estado que se expandirá concéntricamente/uniformemente hasta un segundo estado. Por el contrario, los globos convencionales de angioplastia transluminal percutánea (PTA) deben recubrirse en el segundo estado (en su forma moldeada) y después compactarse hasta un primer estado. Una capa estructural puede recubrirse por separado del catéter o globo en un mandril, y ensamblarse después en el globo con rendimientos de fabricación aumentados, costes inferiores y mayor uniformidad. Como se describe anteriormente, el recubrimiento sobre dicha capa estructural se cubrirá por una funda externa. Según se infla el globo hasta su segundo estado, el recubrimiento quedará hidratado o parcialmente hidratado. El recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado puede fluir alrededor de dicha capa estructural según se infla el globo.

La capa estructural puede fabricarse de cualquier material que sea compatible con el recubrimiento y que pueda expandirse para albergar la expansión del globo. Estos materiales incluyen, aunque sin limitación ePTFE, fluoropolímeros, polietileno expandido, poli(cloruro de vinilo), poliuretano, silicona, polietileno, polipropileno, poliuretano, poli(ácido glicólico), poliésteres, poliamidas, elastómeros y sus mezclas, combinaciones y copolímeros, son todos adecuados. En una realización, dicha capa estructural comprende ePTFE. En otra realización, dicho ePTFE se absorbe con un elastómero, tal como un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno y éter perfluoroalquilvinílico, que puede estar libre de monómeros de reticulación y agentes de curado como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 8048440.

La una o más superficies o la configuración hacia el exterior de la capa estructural (o miembro expandible si no se usa una capa estructural) puede comprender texturas, pliegues, solapas, invaginaciones, ondulaciones, plisados, protuberancias, puntas, ranuras, depresiones, surcos, poros, recubrimientos, partículas y similares o combinaciones de los mismos. Dichas depresiones, ondulaciones, plisados, surcos y/o poros pueden usarse para aumentar el área superficial eficaz sobre la que puede colocarse el recubrimiento. Dichas superficies pueden grabarse para aumentar el área superficial eficaz. La capa estructural puede comprender una microestructura fibrilada. Las fibrillas pueden comprender pliegues/microplisados para aumentar el área superficial eficaz. Esto puede ayudar a potenciar el ciclo de solvatación o hidratación. También puede ayudar en la reducción de la longitud o el perfil del dispositivo médico global. La capa estructural puede comprender un material de adsorción capilar. El material de adsorción capilar puede facilitar la hidratación del recubrimiento. Según se produce el microhumedecimiento, el material de adsorción capilar puede distribuir el líquido. El material de adsorción capilar puede exponerse parcialmente, es decir, no se cubre por la funda externa, en uno o más sitios a lo largo del dispositivo médico. Los sitios expuestos permiten que los líquidos corporales

migren al material de adsorción capilar e hidraten el recubrimiento. La capa de adsorción capilar puede ayudar a transportar un líquido al recubrimiento desde una fuente externa al miembro expandible, por ejemplo, desde un eje de catéter. La capa de adsorción capilar puede comprender un material que tiene una membrana de poro abierto de PTFE, tal como la descrita en la patente de Estados Unidos n.º 5814405 de Branca *et al*. titulada "Strong, Air Permeable Membranes of Polytetrafluoroethylene". Otros materiales adecuados pueden incluir espuma de poliuretano de celda abierta, espuma de silicona de celda abierta, fluoropolímeros de celda abierta o cualquier otro material maleable que comprenda micro o macrocanales para permitir la infusión. El material de adsorción capilar puede contener un agente humectante como se describe en la presente memoria para mejorar la distribución del líquido. El material de adsorción capilar puede servir como una esponja que aloja el agente terapéutico hasta que una presión suficiente entre una superficie corporal y el miembro expandible expulsa el agente terapéutico del material de adsorción capilar, impulsándolo a través de la funda externa.

Con referencia a la figura 6, la capa estructural 640 puede comprender un recubrimiento (no mostrado), y opcionalmente la funda externa 620 puede comprender una longitud mayor que la del miembro expandible 604, en la que el exceso de longitud puede almacenarse en una ubicación proximal o distal del miembro expandible 604 y el médico puede deslizarla a su posición sobre la longitud de trabajo del miembro expandible 604 según lo necesario. De esta manera, una vez que una sección de la capa estructural recubierta ha aplicado un agente terapéutico a un tejido circundante, la sección usada de la capa estructural 640 puede remplazarse con una nueva sección por desplazamiento axial de la capa estructural 640. Como se representa en la figura 6, el exceso de longitud 641 puede almacenarse en una ubicación distal del miembro expandible 604 y una rueda de retracción 609 o cualquier otro mecanismo de retracción puede tirar de la capa estructural en una dirección proximal. El exceso de longitud puede almacenarse en una ubicación proximal del miembro expandible, y un miembro alargado coaxial deslizable puede prolongarse en una dirección distal para tirar de la capa estructural en la dirección distal.

Como alternativa a recubrir una capa estructural, que se combina posteriormente con un miembro expandible, el propio material de recubrimiento puede formarse en un componente estructural que se combina con un miembro expandible. Dichas construcciones eliminan la necesidad de una capa estructural *per se*, aunque conservan completamente las funciones clave proporcionadas por los recubrimientos de la invención. Dichas construcciones también pueden mejorar la fabricabilidad y pueden combinarse con casi cualquier miembro expandible, tal como un globo. Por ejemplo, cuando el miembro expandible comprende un globo, puede moldearse una forma tubular o formarse de otro modo a partir de uno o más materiales del recubrimiento descrito y disponerse sobre el globo antes de la colocación de la funda externa. Dichas formas tubulares pueden fabricarse solvatando el uno o más materiales de recubrimiento en un estado viscoso y a través de procesos conocidos en la técnica tales como extrusión de gel, moldeo por vaciado, moldeo o moldeo por vaciado/conformación en solución en la forma tubular deseada. El uno o más disolventes usados se eliminan posteriormente para secar o secar parcialmente el tubo y hace que sea fácil de disponer sobre el globo. Durante el uso, el tubo se rehidrata muy parecido a los recubrimientos usados con la invención y descritos en la presente memoria.

La capa estructural puede tratarse, recubrirse, absorberse y/o rellenarse con un agente humectante que puede reticularse para permitir el macrohumedecimiento rápido (por ejemplo, en menos de aproximadamente 10 segundos) de la funda externa después del contacto con un medio acuoso. Dichos agentes humectantes incluyen los descritos en la patente de Estados Unidos 7871659 y la patente de Estados Unidos 5897955. En un ejemplo, dicho agente humectante incluye, aunque sin limitación poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, heparina, recubrimientos de heparina (tales como los descritos en la patente de Estados Unidos 6461665), polipropilenglicol, dextrano, agarosa, alginato, poliacrilamida, poliglicidol, poli(alcohol vinílico-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), poli(acetato de vinilo-co-alcohol vinílico), poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamidina), poli(ácido acrílico), polilisina, polietilenimina, polivinilpirrolidona, polihidroxietilmetacrilato y polisulfona, y sus copolímeros, en solitario o en combinación. En otro ejemplo, dicho agente humectante incluye glicoles, sales de ácidos graso y alcoholes grasos, y combinaciones de los mismos.

La funda externa y/o la capa estructural pueden fabricarse a partir de cualquiera de los materiales apropiados divulgados anteriormente. Estas estructuras pueden fabricarse por extrusión o estratificación de cualquiera de los materiales descritos anteriormente, por ejemplo, ePTFE. Una capa se considera un grosor de un material que puede envolverse, plegarse, depositarse o tejerse sobre, alrededor, junto a o por debajo de otro grosor. Un pase longitudinal comprende una capa distintiva o serie de capas de material que se enrollan para formar una región o zona distinta de partes circundantes o adyacentes. Por ejemplo, un pase puede comprender múltiples capas de un material envuelto en un ángulo deseado con respecto al eje longitudinal. Este pase ejemplar después puede flanquearse por capas de material del globo envueltas en ángulos diferentes en relación con el eje longitudinal, definiendo, por tanto, el límite del pase. Estas capas pueden orientarse de manera helicoidal o de manera circunferencial (o a 90 grados del eje longitudinal). Además, la funda o capa estructural puede envolverse de manera helicoidal a un ángulo bajo o alto. Una envoltura de ángulo bajo puede producir una construcción envuelta más distensible que una envoltura de ángulo alto, siendo iguales todas las demás. El ángulo de la envoltura también puede variar la cantidad de longitud/acortamiento almacenado. Un método para fabricar la capa estructural y la funda externa se describe a continuación en los ejemplos. Dicha capa estructural y/o funda externa pueden variar en grosor a lo largo de sus ejes longitudinales. Esto permitirá diferentes formas en el segundo diámetro inflado, y también puede variar la cantidad y/o tasa de recubrimiento y/o agentes terapéuticos que se transfieren a través de la funda externa. La dirección de mecanizado de dicha capa de ePTFE puede orientarse a lo largo del eje longitudinal del dispositivo médico. En otro ejemplo, el grosor de la capa

estructural y/o la funda externa está compuesto de diferentes materiales para adaptar la elución del agente terapéutico y el rendimiento del sistema global. En otro ejemplo, la construcción de la capa estructural y/o la funda externa es discontinua a lo largo del eje longitudinal de los componentes, por ejemplo, una sección de la funda externa es más gruesa o comprende un material diferente, o es más delgada que otra sección. En otro ejemplo, los extremos de la capa estructural y/o la funda externa se modifican para disminuir el perfil del dispositivo de elución de agente en los puntos sobre el catéter subyacente donde la capa estructural y/o la funda externa están fijadas. Por ejemplo, si la capa estructural y/o la funda externa se construyen como tubos, una parte de la circunferencia de sus extremos puede biselarse para dilatar el tubo, es decir, hacer que los extremos del tubo estén en solamente una parte de su circunferencia completa original. Estas "pestañas" finales entonces se fijan al catéter (usando un método detallado a continuación). Como estas pestañas comprenden menos material, el perfil en la región de su fijación se disminuye. En otro ejemplo, se crean perforaciones diferenciadas en la funda externa, modulando adicionalmente su capacidad de eluir un recubrimiento y/o agente terapéutico.

En diversas realizaciones, la capa estructural puede comprender materiales de refuerzo que puedan resistir altas presiones. Las hebras de refuerzo, tales como fibras, filamentos o hilos pueden incorporarse en la capa estructural para evitar fallos durante el uso, particularmente en procedimientos PTA a alta presión.

En diversas realizaciones, la funda externa opcionalmente puede fijarse a la capa estructural en una ubicación deseada. Los sitios de fijación pueden definir un límite para la región de suministro de fármacos en el miembro expandible. Por ejemplo, la funda externa puede fijarse a la capa estructural o un globo en su extremo proximal y un extremo distal, en o cerca del sitio donde se forman los apoyos (o "conos") del globo durante el inflado. Dicha construcción puede restringir la ubicación de fármaco solubilizado sobre la longitud de trabajo del globo y limitar o eliminar su flujo al interior y fuera de la funda que superpuesta en las regiones de apoyo. En otra realización, los sitios de fijación pueden definir una pluralidad de zonas de contención diferenciadas o "bolsillos" donde se prefiere el suministro de fármaco. Por ejemplo, la funda externa puede fijarse a lo largo de una sección intermedia de un globo y en o cerca del sitio donde se forman los apoyos del globo durante el inflado, formando zonas de suministro de fármaco en las regiones proximal y distal de la longitud de trabajo del globo. Dichas construcciones pueden ser útiles para garantizar el suministro uniforme de fármacos a tejidos o ubicaciones corporales que sean estructura y anatómicamente variadas, por ejemplo, zonas de condiciones de los vasos no uniformes, tales como estrechamientos, estenosis, lesiones excéntricas, placas asimétricas y similares. A diferencia de las realizaciones en que el recubrimiento hidratado ocupa un anillo entre el miembro expandible y la funda externa, o entre una cubierta estructural y la funda externa, el recubrimiento en estas realizaciones se secuestra en zonas más pequeñas. Tras la expansión de la construcción de elución y el contacto con tejidos diana que tiene formas variables, en lugar de que el recubrimiento se mueva a zonas de menos presión de contacto (por ejemplo, de manera distal y proximal cuando el centro de la construcción está ubicado en una lesión), el recubrimiento se retiene más próximo a los tejidos diana, especialmente en zonas de presiones de contacto con tejido relativamente altas. En otras realizaciones, la fijación a la capa estructural en diversas ubicaciones preferidas puede ayudar en la recompactación de la funda externa (por ejemplo, cuando la capa estructural comprende un elastómero), facilitando, por tanto, un perfil de retracción más pequeño. En diversas realizaciones, puede usarse un adhesivo elastomérico para crear los sitios de fijación, por ejemplo, un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno y éter perfluoroalquilvinílico. En otras realizaciones, la fijación selectiva de la capa estructural a la funda externa puede proporcionar ventajas de fabricación ya que el recubrimiento y/o el fármaco pueden encapsularse dentro de un subensamblaje que comprende una cubierta estructural, fármaco y/o recubrimiento y funda. Este subensamblaje entonces puede fijarse a un catéter que puede ofrecer varios beneficios. Por ejemplo, dicha estrategia de fabricación puede permitir esterilización aproximada que difiere para el subensamblaje y el catéter, seguida de ensamblaje aséptico de los mismos en un producto acabado.

Para fabricar la construcción de elución de agentes divulgada en la presente memoria, se forma una capa hidrófila en un miembro expandible o una capa estructural aplicando una sustancia hidrófila que comprende un agente terapéutico. La capa hidrófila se aplica a la superficie del globo o una capa estructural. La sustancia hidrófila después puede unirse opcionalmente en su sitio, tal como a través de reticulación. Para una superficie porosa, la capa hidrófila puede adsorberse opcionalmente dentro de los espacios vacíos porosos de la superficie. Se describen determinados métodos de recubrimiento de un globo o capa estructural en detalle en los ejemplos a continuación.

Los componentes adecuados para el recubrimiento hidrófilo incluyen, aunque sin limitación, tensioactivos iónico que incluyen cloruro de benzetonio (por ejemplo, HYAMINE®), cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de cetalconio, bromuro de laurtrimonio, bromuro de miristiltrimetilamonio, cetrimida, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearalconio, n,n-dietilnicotinamida, colesterol, salicilato de calcio, salicilato de metilo, salicilato de sodio, benzoato de sodio, ácido benzoico, α-tocoferol, tiamina, niacinamida, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, poloxámeros (tales como 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 y 407), monolaurato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, octoxinoles (tales como Triton X-100 y Triton X-405), polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polietilenglicol (PEG, intervalos de peso molecular de 400-50 000, con preferidos de 700-15 000), PEG-amina, productos biofarmacéuticos y/o moléculas modificados con PEG, PEG aminas (que incluyen azido PEG aminas y PEG diaminas), JEFFAMINES® que son polioxialquilenaminas, compuestos de amonio cuaternario, 1,2-ditetradecanoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo-*rac*-(1-glicerol), 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina, polipropilenglicol, heparina o derivados de heparina, dextrano, ácido láctico, ácido cítrico, palmitato de ascorbilo, manitol, ácido palmítico, poli(ácido acrílico) (Carbomer), ácido

gentísico, ácido desoxicólico, ácido glucurónico, aminoácidos (tales como histidina, lisina, arginina, glutamato, etc.), cadenas poliméricas de aminoácidos (tales como poliarginina, poliglutamato), gluconolactona, agarosa, ácido esteárico, alcohol estearílico, edentato deshidratado de edetato de disodio, Hetastarch, fosfolípidos, colesterol, liposomas, complejos de inclusión tales como oligosacáridos cíclicos como ciclodextrina y sus derivados, incluyendo hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD), Captisol® (una marca registrada de CyDex Pharmaceuticals, Inc.), dimetil-β-ciclodextrina, α-ciclodextrina (αCD), alginato, poliacrilamida, poliglicidol, poli(alcohol vinílico-co-etileno), poli(etileneglicol-co-propilenglicol), poli(acetato de vinilo-co-alcohol vinílico), poli(tetrafluoroetileno co-alcohol vinílico), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamida), poli(ácido acrílico), polilisina, polietilenimina, polivinilpirrolidona, polihidroxietilmetacrilato, ciclodextrinas, γ-ciclodextrina, sulfobutiléter-β-ciclodextrina y polisulfona, polisacáridos, y sus copolímeros, ácido Shellolic, iopromida, urea, en solitario o en combinación. Otros recubrimientos son conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 20100233266. Dicho recubrimiento hidrófilo puede ser un recubrimiento de heparina, tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos 4810784 y 6559131.

En otra realización, pueden incorporarse sustancias higroscópicas en el recubrimiento para acelerar la captación de líquidos. Estos materiales incluyen, aunque sin limitación, sacáridos, dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, poli(alcohol vinílico), glicerol, muchas sales incluyendo, aunque sin limitación, cloruro de sodio, cloruro de cinc y cloruro de calcio. Dichas sustancias higroscópicas atraerán y mantendrán moléculas de agua del entorno circundante a través de absorción o adsorción y ayudarán a hidratar dicho recubrimiento deshidratado. Dichas sustancias higroscópicas pueden combinarse con cualquiera de los excipientes descritos en la presente memoria y/o habitualmente conocidos en la técnica.

En otra realización, el recubrimiento puede comprender agentes de unión a fármacos que actúan uniendo a partículas de fármaco entre sí.

En otra realización, el recubrimiento puede comprender un potenciador de captación en tejidos para aumentar el tiempo de permanencia del agente terapéutico en tejidos, la captación en tejidos del agente terapéutico o la eficacia del fármaco. Los potenciadores de captación en tejidos incluyen integrinas, lectinas, agentes osmóticos, alteradores de membrana, vasodilatadores o conjugados de polietilenglicol. Dichos potenciadores de captación también pueden incluir, aunque sin limitación, manitol, decilmetilsulfóxido, dimetilsulfóxido, histidina, lisina, acetato de lisina, arginina, poliarginina, poliglutamato, poli(glutamato-PEG), monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, palmitato de ascorbilo, ácido palmítico, poli(ácido acrílico) (Carbomer), ácido desoxicólico, ácido glucurónico. En otra realización, un agente terapéutico puede formar complejos con o unirse a un potenciador de captación en tejidos.

En otras realizaciones, el recubrimiento puede comprender un agente tixotrópico, mucoadhesivo u otro agente para potenciar la cantidad de tiempo que el recubrimiento permanece en contacto con tejidos diana, es decir, el "tiempo de permanencia". Dichos agentes tixotrópicos o agentes mucoadhesivos pueden incluir, aunque sin limitación, Hetastarch, alginato, poli(ácido acrílico) (Carbomer), polivinilpirrolidona (PVP), complejos de inclusión de PEG y una ciclodextrina, y PEG bioquímicamente reactivo. En otra realización, los agentes pueden incorporarse en el recubrimiento, que sirve para unir las partículas de un agente terapéutico a un tejido diana.

En otra realización, el recubrimiento puede comprender un agente estabilizante para prolongar la "vida útil" de un dispositivo, tal como antioxidantes u otros conservantes conocidos.

Puede usarse calorimetría diferencial de barrido (DSC) para identificar y caracterizar complejos y otros estados físicos del recubrimiento. También puede utilizarse espectroscopia de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR) o resonancia magnética nuclear (RMN) para caracterizar adicionalmente la formación de complejos, la formación de micelas, hidrótropos y otras formaciones, que alteran la morfología del agente terapéutico, y para caracterizar el recubrimiento.

Un "agente terapéutico", como se usa en la presente memoria, que se usa indistintamente con el término "fármaco", es un agente que induce una respuesta bioactiva. Dichos agentes incluyen, aunque sin limitación, cilostazol, everólimus, dicumarol, zotarólimus, carvedilol, agentes antitrombóticos tales como heparina, derivados de heparina, urocinasa y dextrofenilalanina prolina arginina clorometilcetona; agentes antinflamatorios tales como dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina, sirólimus y everólimus (y análogos relacionados), agentes antineoplásicos/antiproliferativos/antimitóticos tales como fármacos de unión a dominio de taxano principales, tales como paclitaxel y análogos del mismo, epotilona, discodermolida, docetaxel, partículas de unión a proteína de paclitaxel tales como ABRAXANE® (ABRAXANE es una marca registrada de ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC), paclitaxel en complejo con una ciclodextrina apropiada (o molécula similar a ciclodextrina), rapamicina y análogos de la misma, rapamicina (o análogos de rapamicina) en complejo con una ciclodextrina apropiada (o molécula similar a ciclodextrina), 17β-estradiol, 17β-estradiol en complejo con una ciclodextrina apropiada, dicumarol, dicumarol en complejo con una ciclodextrina apropiada, β-lapachona y análogos de la misma, 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina, angiopeptina, anticuerpos monoclonales que pueden bloquear la proliferación de células de músculo liso, e inhibidores de timidina cinasa; agentes líticos; agentes anestésicos tales como lidocaína, bupivacaína y ropivacaína; anticoagulantes tales como D-Phe-Pro-Arg clorometil cetona, un compuesto que contiene péptido RGD, AZX100 un péptido celular que imita HSP20 (Capstone Therapeutics Corp., EE. UU.), heparina, hirudina, compuestos antitrombina, antagonistas del receptor de

plaquetas, anticuerpos antitrombina, anticuerpos antirreceptor de plaquetas, aspirina, inhibidores de prostaglandina, inhibidores de plaquetas y péptidos antiplaquetas de garrapata; promotores del crecimiento de células vasculares tales como factores de crecimiento, activadores transcripcionales y promotores traduccionales; inhibidores del crecimiento de células vasculares tales como inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, represores transcripcionales, represores traduccionales, inhibidores de la replicación, anticuerpos inhibidores, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento, moléculas bifuncionales que consisten en un factor de crecimiento y una citotoxina, moléculas bifuncionales que consisten en un anticuerpo y una citotoxina; inhibidores de proteína cinasa y tirosina cinasa (por ejemplo, tirfostinas, genisteína, quinoxalinas); análogos de prostaciclina; agentes reductores del colesterol; angiopoyetinas; agentes antimicrobianos tales como triclosán, cefalosporinas, aminoglucósidos y nitrofurantoína; agentes citotóxicos, agentes citostáticos y perturbadores de la proliferación celular; agentes vasodilatadores; agentes que interfieren con los mecanismos vasoactivos endógenos; inhibidores del reclutamiento de leucocitos, tales como anticuerpos monoclonales; citocinas; hormonas o una combinación de los mismos. En una realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otra realización, dicho agente terapéutico es paclitaxel.

En otra realización, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrófilo que eleva el punto de solubilidad de un agente terapéutico hidrófobo. Como se usa en la presente memoria, la expresión "eleva el punto de solubilidad de un agente terapéutico hidrófobo" significa que hay un aumento de concentración de un agente terapéutico hidrófobo al menos un 10 % por encima a la solubilidad máxima para dicho agente terapéutico en agua DI neta a temperatura ambiente y condiciones atmosféricas normales. Esto se debe habitualmente a la presencia de un agente adicional que permite solubilidad potenciada (es decir, un componente hidrófilo en dicho recubrimiento). Esto además permite que una parte del agente terapéutico no se disuelva en el agua. Por ejemplo, el paclitaxel a temperatura ambiente en agua DI neta tiene un límite de solubilidad de aproximadamente 0,4 µM en agua. La adición de hidroxipropil-β-ciclodextrina a una concentración de un 60 % (p/v en agua) eleva la concentración solubilizada de paclitaxel en solución hasta aproximadamente 4 mM, muy por encima de un 10 % de aumento en la solubilidad (Sharma *et al*., Journal of Pharmaceutical Sciences 84, 1223 (1995)).

Como se usa en la presente memoria, el porcentaje ponderal (% en peso) es el peso seco de un recubrimiento y/o agente terapéutico después de la eliminación del disolvente. En una realización, las formulaciones que comprenden cloruro de benzetonio y un agente hidrófobo, tal como paclitaxel, el intervalo preferido para dicho agente hidrófobo es de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 70 % en peso. En otra realización, dicho agente hidrófobo, tal como paclitaxel, varía de aproximadamente un 40 % en peso a aproximadamente un 70 % en peso. En otra realización, dicho agente hidrófobo, tal como paclitaxel, varía de aproximadamente un 20 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso. En otra realización, dicho agente hidrófobo, tal como paclitaxel, varía de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso. En otra realización, dichas formulaciones de cloruro de benzetonio y un agente hidrófobo, tal como paclitaxel, es de menos de un 20 % en peso de dicho agente hidrófobo, tal como paclitaxel. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, las formulaciones de poloxámero y de un agente hidrófobo, tal como paclitaxel, varían de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 70 % en peso, de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 50 % en peso, de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso, de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso de dicho agente hidrófobo, tal como paclitaxel.

En otra realización, las formulaciones de poloxámero, PEG y de un agente hidrófobo, tal como paclitaxel, varían de: aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 70 % en peso, aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 50 % en peso o aproximadamente un 8 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso de un agente hidrófobo, tal como paclitaxel; aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 55 % en peso, aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso o aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso de PEG; y aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 70 % en peso, aproximadamente un 20 % en peso a aproximadamente un 70 % en peso, aproximadamente un 20 % en peso a aproximadamente un 60 % en peso de poloxámero, por ejemplo, poloxámero-188. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En una realización, la construcción de elución de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende cloruro de benzetonio, y un agente terapéutico hidrófobo, en la que dicho agente terapéutico hidrófobo es de menos de un 40 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso del recubrimiento seco y el cloruro de benzetonio es de aproximadamente un 80 % en peso a aproximadamente un 90 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, la construcción de elución de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende poloxámero-188, y un agente terapéutico hidrófobo, en la que dicho agente terapéutico hidrófobo es de menos de un 60 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo es de aproximadamente

un 10 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso del recubrimiento seco y dicho poloxámero-188 es de aproximadamente un 60 % en peso a aproximadamente un 75 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, la construcción de elución de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende poloxámero-188 y PEG, y un agente terapéutico hidrófobo, en la que dicho agente terapéutico hidrófobo es de menos de un 50 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo es de menos de un 50 % en peso del recubrimiento seco y el PEG es de menos de un 30 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso del recubrimiento seco y el PEG es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso, el PEG es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso y el poloxámero-188 es de aproximadamente un 50 % en peso a aproximadamente un 65 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, la construcción de elución de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende cloruro de benzetonio y PEG, y un agente terapéutico hidrófobo, en la que dicho PEG es de menos de un 30 % en peso del recubrimiento seco y dicho agente terapéutico hidrófobo es de menos de un 50 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho PEG es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso del recubrimiento seco y dicho agente terapéutico hidrófobo es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho PEG es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso del recubrimiento seco, dicho agente terapéutico hidrófobo es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso del recubrimiento seco y el cloruro de benzetonio es de aproximadamente un 50 % en peso a aproximadamente un 65 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, la construcción de elución de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende cloruro de benzetonio y poloxámero-188, y un agente terapéutico hidrófobo, en la que el poloxámero-188 es de menos de un 30 % en peso y dicho agente terapéutico hidrófobo es de menos de un 50 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, el poloxámero-188 es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso del recubrimiento seco y dicho agente terapéutico hidrófobo es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 35 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho poloxámero-188 es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso, dicho agente terapéutico hidrófobo es de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso y el cloruro de benzetonio es de aproximadamente un 50 % en peso a aproximadamente un 65 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, la construcción de elución de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende hidroxipropil-β-ciclodextrina y un agente terapéutico hidrófobo, en la que dicha hidroxipropil-β-ciclodextrina es igual a o de menos de un 98 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicha hidroxipropil-β-ciclodextrina es de menos de un 80 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, la construcción de elución de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende salicilato de sodio y un agente terapéutico hidrófobo, en la que dicho salicilato de sodio es de aproximadamente un 75 % en peso a aproximadamente un 95 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho salicilato de sodio es de menos de un 80 % en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

Los agentes terapéuticos útiles junto con el sistema de la invención pueden suministrarse al tejido en diversas formas estructurales incluyendo, aunque sin limitación, micelas, liposomas, microagregados, nanoesferas, microesferas, nanopartículas, micropartículas, cristalitos, complejos de inclusión, emulsiones, geles, espumas, cremas, suspensiones, líquidos y soluciones o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el agente se suministra al tejido en una forma solubilizada. En otra realización, el agente se suministra a tejido en un gel. En otra realización, el agente se suministra al tejido en una forma solubilizada que precipita en solución en una forma sólida. En otra realización, el agente se suministra al tejido como una combinación de formas solubilizadas y sólidas.

El "miembro expandible" de acuerdo con la presente invención puede ser un globo, catéter expandible, *stent*, *stent* cubierto, una construcción de autoexpansión, una construcción expandible de globo, una combinación de construcciones de autoexpansión y expandibles de globo, un injerto de vaso sanguíneo o un dispositivo de expansión radial mecánica que puede expandirse, por ejemplo, mediante la aplicación de una fuerza de torsión o longitudinal. Los miembros expandibles también pueden incluir aquellos que se expanden debido a presión neumática o hidráulica,

aquellos que se expanden debido a fuerzas magnéticas, aquellos que se expanden debido a la aplicación de energía (por ejemplo, energía eléctrica o ultrasónica (piezoeléctrica)) y aquellos que se expanden debido a ósmosis. Los miembros expandibles pueden colocarse temporalmente en cualquier luz (por ejemplo, un vaso) expandiendo dicho dispositivo y después retirarse hundiendo dicho dispositivo por una fuerza de torsión o longitudinal. En una realización, una capa estructural y funda externa se coloca en el dispositivo de modo que, cuando se expande, se suministrará un agente terapéutico. En otra realización, dicho miembro expandible permite perfusión sanguínea a la vasculatura posterior mientras se implanta en dicho vaso. Esta característica permite duraciones de implante más largas. En una realización, los miembros expandibles pueden desprenderse *in vivo,* y opcionalmente recuperarse, de dispositivos de colocación (por ejemplo, catéteres). Pueden encontrarse ejemplos en las patentes de Estados Unidos 3996938, 4650466, 5222971 y 6074339. En una realización, el miembro expandible es un globo médico. Los globos útiles en la invención pueden moldearse por soplado, pueden ser adaptables o semiadaptable o no adaptables y pueden ser de diversas formas, por ejemplo, los llamados globos "conformables" o "de conformación" u "orientables". En otras realizaciones, los miembros expandibles pueden comprender globos que se construyen de películas envueltas, son de fibra hilada, son de longitud variable, están segmentados y/o tienen perfiles de inflado controlados o variables. Dichos perfiles de inflado pueden ser, por ejemplo, del centro hacia fuera, donde el centro del globo aumenta en diámetro en primer lugar, seguido de inflado hacia y finalmente incluyendo los extremos; distal a proximal donde el extremo distal se infla en primera lugar y el inflado progresa de manera proximal; proximal a distal donde el extremo proximal del globo se infla en primer lugar y el inflado progresa de manera distal; o de los extremos al centro donde ambos extremos del globo se inflan en primer lugar y el inflado progresa hacia el centro del globo. Los perfiles de inflado controlados o variables pueden funcionar transfiriendo líquido desde el exterior del globo a través de la funda de una manera preferente. Por ejemplo, con referencia a la figura 7A a 7C, un globo 700 que se infla en primer lugar en su región central longitudinal, y gradualmente seguido de los extremos proximal y distal de la región central. Dicha construcción tiene la ventaja de ocluir o limitar el flujo a través del vaso antes de que una parte sustancial del agente terapéutico pase a través de la funda. (En otras palabras, se crea un entorno "sin flujo" o "de flujo limitado" una vez que la parte central del globo acopla con el tejido circundante.) Además, esta construcción puede tener el efecto de impulsar algo del agente terapéutico solubilizado subyacente desde la sección intermedia hasta los bordes proximal y distal del globo 700 según se expande. La funda externa puede fijarse al globo subyacente o capa estructural en los bordes, creando una barrera. Por tanto, la cantidad de agente terapéutico suministrada a través de la funda externa es mayor en las secciones proximal y distal que en la sección intermedia. Centrar el suministro de esta manera puede ser útil en el caso de tratar reestenosis por *stent*, que normalmente se produce en los extremos del *stent*. En otras realizaciones, el recubrimiento puede estar ubicado únicamente en las regiones proximal y distal para centrar el suministro alrededor de estas regiones. Además, la funda externa puede fijarse al globo o capa estructural para crear zonas de contención como se describe en la presente memoria. Esta puede ser una aplicación más eficaz de fármaco porque el fármaco no se diluye tanto en los extremos del globo en comparación con un despliegue tradicional de los extremos al centro, ya que la sangre no está fluyendo durante la liberación del fármaco y la aplicación en los extremos del globo.

Con referencia a la figura 8A a 8C, un globo 800 puede inflarse preferentemente en la región distal o proximal, inflándose posteriormente la región opuesta. Dicha construcción proporciona las ventajas de ocluir o limitar el flujo a través del vaso antes de que una parte sustancial del agente terapéutico pase a través de la funda y concentrar el fármaco en un extremo del globo 800. (En otras palabras, se crea un entorno "sin flujo" o "de flujo limitado" una vez que la parte distal o proximal del globo 800 acopla con el tejido circundante.) Además, esto puede impulsar algo del agente terapéutico subyacente y/o recubrimiento desde la región del globo 800 que en primer lugar contacta con el vaso, hasta las regiones restantes del globo 800 según se expande. Esto tiene la ventaja de conservar y concentrar el agente terapéutico y/o recubrimiento en un extremo del globo 800, pero utilizando mayor superficie para la hidratación del recubrimiento y/o agente terapéutico. Esto puede reducir o bloquear la transferencia posterior del recubrimiento y/o agente terapéutico ya que el flujo de sangre próximo se limita o impide. Esto también conserva área superficial máxima del globo disponible para suministro adicional del fármaco dentro del mismo despliegue.

Pueden construirse globos con perfiles de inflado controlados o variables de la siguiente manera. Puede crearse una cubierta envolviendo una membrana de película alrededor del globo. El número de capas envueltas varía a lo largo de la longitud del globo con menos capas colocadas sobre el globo donde se desea que se produzca en primer lugar la expansión. Por ejemplo, un inflado del centro hacia fuera se consigue envolviendo un número mayor de capas en los extremos distal y proximal del globo, dejando menos capas en el centro del globo. La sobrecarga ejercida por el globo sobre las capas de cubierta durante el inflado de globo encuentra una resistencia menor en el centro del globo en este caso, lo que permite que el centro se expanda en primer lugar. Este mismo concepto puede aplicarse para controlar el inflado en las direcciones distal a proximal, proximal a distal o de los extremos al centro simplemente variando las capas que componen la cubierta en consecuencia, de modo que se usan menos capas cuando se desea inflado preferente.

El control del perfil de expansión del globo puede conseguirse preacondicionando una parte del globo. El preacondicionado puede producirse mediante moldeo por soplado repetido en moldes de diferente tamaño o puede producirse mediante uno o más inflados parciales o completos de una parte del globo. Las regiones preacondicionadas del globo se inflan preferentemente antes de las regiones no preacondicionadas ya que el preacondicionado atenúa la fuerza necesaria para iniciar un aumento en el diámetro. Pueden usarse limitaciones (por ejemplo, anillos metálicos rígidos) como auxiliares de fabricación para inhibir el preacondicionado de inflado en regiones seleccionadas del globo.

Dicha construcción de elución de fármacos puede configurar de modo que el control del perfil de expansión del globo pueda ser independiente del diámetro final (nominal) del globo. En un ejemplo, la capa estructural puede construirse de modo que, aunque puedan inflarse partes del globo en secuencias variables, todas las regiones del globo alcancen finalmente el mismo diámetro final. Por ejemplo, puede diseñarse una construcción de elución de fármacos con un perfil de inflado del centro hacia fuera de modo que la parte central del globo empiece a inflarse a dos atmósferas de presión. Los extremos de la misma construcción de elución de fármacos pueden diseñarse para aumentar de diámetro a cuatro atmósferas de presión. A ocho atmósferas, el globo puede construirse de modo que los extremos del globo alcancen un diámetro esencialmente igual al diámetro del centro. A dicha presión de inflado, el globo tiene esencialmente un diámetro igual a lo largo de su longitud. Esto puede conseguirse, por ejemplo, controlando el perfil de expansión mediante la capa estructural, pero usando el globo subyacente para controlar el diámetro final del inflado completo.

Las características físicas de dichos miembros expandibles también pueden modificarse, por ejemplo, pueden tener valores de coeficiente que difieran entre sí. El globo médico puede ser de longitud ajustable.

La construcción de elución de agentes que comprende una capa estructural y/o el miembro expandible de la invención comprende un recubrimiento (que comprende al menos un agente terapéutico) sobre dicha superficie de la misma. Dicho recubrimiento puede hacer que dicha construcción de elución de agentes sea muy rígida. Debido a su rigidez, dicha construcción de elución de agentes puede ser difícil de rastrear a través de estructuras anatómicas tortuosas. Por tanto, en una realización, después de aplicar recubrimiento a dicha capa estructural y/o miembro expandible, la funda externa se desliza sobre dicha capa estructural y/o miembro expandible y después el recubrimiento se agrieta por presobrecarga, tal como a través de inflado, doblado y/o torsión de dicha capa estructural y/o la construcción de miembro expandible-funda externa. El sustrato de recubrimiento, por ejemplo, la capa estructural, puede diseñarse para facilitar el agrietamiento proporcionando una superficie áspera o una superficie que ayude a concentrar la sobrecarga en zonas localizadas del recubrimiento tal como una cubierta con pequeñas regiones no distensibles o zonas de mayor distensión. Esto permite que dicha construcción de elución de agentes sea más adaptable, mientras que no permite que ninguna partícula escape de la funda externa antes del tratamiento. En otra realización, en lugar de recubrir completamente la capa estructural y/o el miembro expandible, dicho recubrimiento se aplica como "anillos" de recubrimiento, de modo que entre dichos "anillos" de recubrimiento la capa estructural y/o el miembro expandible sea adaptable y permita que dicha capa estructural y/o miembro expandible se doble en la región no recubierta (permita la flexión). Dichos anillos también pueden reducir el tiempo de hidratación del recubrimiento maximizando el área superficial del recubrimiento en contacto con un líquido hidratante. Un tiempo de hidratación reducido puede mejorar el rendimiento global del sistema (por ejemplo, tiempo hasta el suministro eficaz, grado de captación de fármaco, etc.). En otra realización, en lugar de "anillos", el recubrimiento y/o agente terapéutico se aplican a la capa estructural y/o el miembro expandible como una ornamentación continua, extruida, depositada de manera helicoidal. En otra realización, en lugar de "anillo", el recubrimiento y/o agente terapéutico se aplican a la capa estructural y/o el miembro expandible como puntos diferenciados u otras formas o patrones diferenciados. En otra realización, dichos anillos de recubrimiento pueden comprender el mismo agente terapéutico y/o diferente agente terapéutico y/o diferentes recubrimientos. En otra realización, el recubrimiento y/o los agentes terapéuticos se aplican a una capa estructural que tiene una microestructura porosa en su superficie externa. Cuando hay líquidos presentes para hidratar el recubrimiento, pueden viajar a través de esta microestructura para aumentar la hidratación desde debajo del recubrimiento. En una realización, la capa estructural comprende un material de ePTFE sobre el que se aplica el recubrimiento. En otra realización, el recubrimiento y/o agente terapéutico se aplican a la capa estructural y/o el miembro expandible de un modo discontinuo. Por ejemplo, la cantidad o grosor de recubrimiento puede variarse sobre la superficie del sustrato. En casos donde se desea el suministro de fármacos solamente en los extremos proximal y distal de un *stent*, por ejemplo, pueden ser deseables recubrimientos aplicados a solamente las partes proximal y distal de la capa estructural, el miembro expandible y/o la funda externa (dejando la parte central sin recubrir), especialmente para el tratamiento o prevención de estenosis final del *stent*. El recubrimiento y/o los compuestos de agente terapéutico pueden variar de manera similar en grosor y/o sobre el área de la capa estructural y/o el miembro expandible.

En otra realización, la viscosidad del recubrimiento y/o agente terapéutico se selecciona para adaptar la tasa de suministro de fármaco a través de la funda externa. Dicha viscosidad también puede variarse para aumentar o disminuir el tiempo de permanencia de un agente terapéutico en tejidos si se desea. En una realización, el recubrimiento puede comprender un agente espesante, por ejemplo, un agente gelificante. Además, la microestructura de la funda externa se configura para que se expanda durante la expansión hasta un segundo diámetro y permita la transferencia de un recubrimiento viscoso y/o gelificado.

En otra realización, dicha construcción de elución de agentes comprende un globo médico subyacente, una capa estructural (opcional), un recubrimiento que comprende un agente terapéutico y una funda externa en la que dichos componentes se montan en un catéter. En una realización, el diámetro expandido de dicho globo es de aproximadamente 4 mm, aproximadamente 5 mm, aproximadamente 6 mm, aproximadamente 7 mm, aproximadamente 8 mm, aproximadamente 9 mm o aproximadamente 10 mm de diámetro con longitudes que varían de aproximadamente 30 a aproximadamente 150 mm. En otra realización, dicho catéter de globo variará de longitud de aproximadamente 90 a aproximadamente 150 cm. En otra realización, dicho globo de elución de la invención es de aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9 o 10 French (Fr) de tamaño antes de su introducción en un vaso corporal, cavidad o conducto.

En otra realización, dicha construcción de elución de agentes comprende un globo médico subyacente, una capa estructural (opcional), un recubrimiento que comprende un agente terapéutico y una funda externa en la que dichos componentes se montan en un catéter, pero pueden desprenderse del catéter para implante a corto o largo plazo.

De acuerdo con la presente invención, dicho globo puede formarse usando cualquier material conocido por los expertos en la materia. Los materiales normalmente empleados incluyen los polímeros termoplásticos elastoméricos y no elastoméricos y los termoestables.

Ejemplos de materiales adecuados incluyen, aunque sin limitación, poliolefinas, poliésteres, poliuretanos, poliamidas, amidas de bloque de poliéter, poliimidas, policarbonatos, poli(sulfuros de fenileno), poli(óxidos de fenileno), poliéteres, siliconas, policarbonatos, polímeros estirénicos, copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos. Algunas de estas clases están disponibles como polímeros termoestables y también como polímeros termoplásticos. Véase, la patente de Estados Unidos n.º 5500181, por ejemplo. Como se usa en la presente memoria, el término "copolímero" debe usarse para hacer referencia a cualquier polímero formado a partir de dos o más monómeros, por ejemplo 2, 3, 4, 5 y así sucesivamente.

Las poliamidas útiles incluyen, aunque sin limitación, nailon 12, nailon 11, nailon 9, nailon 6/9 y nailon 6/6, El uso de dichos materiales se describe en la patente de Estados Unidos n.º 4906244, por ejemplo.

Ejemplos de algunos copolímeros de dichos materiales incluyen las amidas de bloque de poliéter, disponibles en Elf Atochem North America en Filadelfia, Pa. con la marca registrada PEBAX®. Otro copolímero adecuado es una polieteresteramida.

Los copolímeros de poliéster adecuados incluyen, por ejemplo, poli(tereftalato de etileno) y poli(tereftalato de butileno), éteres de poliéster y copolímeros elastoméricos de poliéster tales como los disponibles en DuPont en Wilmington, Del. con la marca registrada HYTREL®.

Pueden emplearse en la presente memoria elastómeros copoliméricos de bloque tales como los copolímeros que tienen bloques finales de estireno, y bloques intermedios formados a partir de butadieno, isopreno, etileno/butileno, etileno/propeno, y así sucesivamente. Otros copolímeros de bloque estirénicos incluyen copolímeros de bloque de acrilonitrilo-estireno y acrilonitrilo-butadienoestireno. Además, también pueden emplearse en la presente memoria copolímeros de bloque en los que los elastómeros termoplásticos copoliméricos de bloque particulares en que el copolímero de bloque está compuesto de segmentos duros de un poliéster o poliamida y segmentos blandos de poliéter.

Ejemplos específicos de copolímeros de bloque de poliéster/poliéter son polímeros de poli(tereftalato de butileno)-bloque-poli(óxido de tetrametileno) tales como ARNITEL® EM 740, disponible en DSM Engineering Plastics y polímeros HYTREL® disponibles en DuPont de Nemours & Co, ya mencionados anteriormente.

Materiales adecuados que pueden emplearse en la formación del globo se describen adicionalmente en, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6406457; la patente de Estados Unidos n.º 6284333; la patente de Estados Unidos n.º 6171278; la patente de Estados Unidos n.º 6146356; la patente de Estados Unidos n.º 5951941; la patente de Estados Unidos n.º 5830182; la patente de Estados Unidos n.º 5556383; la patente de Estados Unidos n.º 5447497; la patente de Estados Unidos n.º 5403340; la patente de Estados Unidos n.º 5348538; y la patente de Estados Unidos n.º 5330428.

Los materiales anteriores están pensados únicamente con fines ilustrativos, y no como limitación del alcance de la presente invención. Los materiales poliméricos adecuados disponibles para su uso son amplios y demasiado numerosos para enumerarlos en la presente memoria y son conocidos por los expertos en la materia.

La formación del globo puede realizarse de cualquier manera convencional usando técnicas conocidas de extrusión, moldeo por soplado y otras técnicas de moldeo. Típicamente, hay tres etapas principales en el proceso, que incluyen extruir una preforma tubular, moldear el globo y atemperar el globo. Dependiendo del material de globo empleado, la preforma puede extenderse axialmente antes de soplarlo. Se describen técnicas para la formación del globo en la patente de Estados Unidos n.º 4490421, el documento RE32983, el documento RE33561 y la patente de Estados Unidos n.º 5348538.

El globo puede fijarse al cuerpo tubular por diversos medios de unión conocidos por los expertos en la materia. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, unión en disolvente, soldadura láser, unión termoadhesiva y termocontracción o sellado. La selección de la técnica de unión depende de los materiales a partir de los que se preparan el elemento expandible y el cuerpo tubular. Se hace referencia a la patente de Estados Unidos n.º 7048713 de Wang para contenidos general sobre la unión de un globo a un catéter.

En otra realización, en lugar de un globo que actúe como elemento de expansión para realizaciones de la presente invención, pueden usarse otros dispositivos expandibles. Por ejemplo, puede haber un tubo de gel hinchable alrededor de un catéter. Entonces puede aplicarse un recubrimiento y/o agente terapéutico a la superficie externa del tubo de gel. Opcionalmente, puede haber una capa estructural ubicada entre el tubo de gel y el recubrimiento y/o agente terapéutico. Entonces se aplica una funda externa sobre la construcción y se fija de manera sellable al catéter. Se

proporciona un sistema para hidratar el tubo de gel en el momento apropiado durante el tratamiento. Tras la hidratación, el tubo de gel se expande en su diámetro y dirige el recubrimiento y/o agente terapéutico hidratado a través de la funda externa y en contacto con el tejido a tratar. En otra realización, la hidratación del tubo de gel también hidrata (o ayuda a la hidratación de) el recubrimiento y/o agente terapéutico, permitiendo que se transfiera a través de la funda externa.

Las construcciones de elución de agentes proporcionadas por la presente invención son adecuadas para una amplia gama de aplicaciones incluyendo, por ejemplo, una gama de aplicaciones de tratamiento médico dentro del organismo. Aplicaciones ejemplares incluyen su uso como un globo de catéter para transferir fármaco a o la colocación o "retoque" de injertos vasculares implantados, *stents*, *stents* cubiertos, una prótesis permanente o temporal u otro tipo de implante médico, tratar un tejido diana dentro del organismo y tratar cualquier cavidad corporal, espacio o vía orgánica hueca tal como vasos sanguíneos, las vías urinarias, el tubo intestinal, la cavidad nasal, la vaina neural, regiones intervertebrales, cavidades óseas, esófago, espacios intrauterinos, conductos pancreáticos y biliares, recto, y los espacios corporales intervenidos previamente que tienen injertos vasculares implantados, *stents*, próstesis u otros tipo de implantes médicos. Ejemplos adicionales incluyen un dispositivo de construcción de elución de agentes para la eliminación de obstrucciones tales como émbolos y trombos de los vasos sanguíneos, como un dispositivo de dilatación para restaurar la permeabilidad en una vía corporal ocluida, como un dispositivo de oclusión para suministrar selectivamente un medio para obstruir o rellenar una vía o espacio, y como un mecanismo de centrado para instrumentos transluminales como catéteres. En una realización, las construcciones de elución de agentes proporcionadas por la presente invención pueden usarse para tratar la reestenosis por *stent* o tratar sitios de tejido donde fracasaron construcciones de elución de fármacos previamente colocadas. Las construcciones de elución de agentes como se describen en la presente memoria pueden usarse para establecer o mantener sitios de acceso arteriovenoso, por ejemplo, los usados durante diálisis renal. En una realización, dicha construcción de elución de agentes comprende un globo médico usado para angioplastia transluminal percutánea (PTA) en pacientes con enfermedad obstructiva de las arterias periféricas. En otra realización, dicha construcción de elución de agentes comprende un globo médico usado para angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA). Las construcciones de elución de agente proporcionadas por la presente invención pueden usarse para tratar estenosis u obstrucciones coronarias.

Otra realización comprende un catéter de globo que comprende un globo que comprende un recubrimiento y un agente terapéutico dispuesto alrededor de la superficie externa de dicho globo, una funda dispuesta alrededor de dicho globo, en el que dicha funda tiene una microestructura compuesta de nudos interconectados por fibrillas que evita el humedecimiento macroscópico de dicha funda en el estado no expandido, en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico están dispuestos entre la superficie del globo y la funda, y en el que, cuando dicho globo y funda se expanden, sustancialmente la totalidad de dicha funda se impregna rápidamente y permite la transferencia rápida de dicho recubrimiento a través de la funda externa. En una realización, dicho recubrimiento se transfiere a través de dicha funda externa y en un tejido diana. En otra realización, dicho recubrimiento permanece sustancialmente adherido al tejido diana durante más de 1 minuto después de desinflarse el globo. En otra realización, dicha funda experimenta humedecimiento microscópico en un vaso mientras dicho globo y funda están en el estado no expandido y se están suministrando en una ubicación deseada dentro de un vaso. En otra realización, los líquidos corporales impregnan sustancialmente la funda cuando dicha funda se expande. En otra realización, dicho recubrimiento también humedece dicha funda cuando dicha funda se expande. En otra realización, sustancialmente la totalidad de dicha funda está húmeda en el momento en que dicha funda está completamente expandida. En otra realización, dicho humedecimiento de la funda se facilita cuando dicha funda está en contacto con la pared de un vaso. En otra realización, dicha funda contiene un agente humectante para facilitar el humedecimiento de la funda. En otra realización, dicha funda contiene el agente humectante poli(alcohol vinílico) para facilitar el humedecimiento de la funda. En otra realización, dicha funda comprende un fluoropolímero. En otra realización, dichos nudos están alineados longitudinalmente en el eje longitudinal de dicho catéter de globo y dichas fibrillas están alineadas de manera circunferencial en dicho eje. En otra realización, dichos nudos están alineados de manera circunferencial en el eje longitudinal de dicho catéter de globo y dichas fibrillas están alineadas longitudinalmente en dicho eje. En otra realización, dichos nudos se expanden (agrandan) según se expande dicha funda externa. En otra realización, dichos nudos se dispersan según se expande dicha funda externa. En otra realización, la orientación de dichos nudos cambia según se expande dicha funda externa. En otra realización, dichas fibrillas se dispersan según se expande dicha funda externa. En otra realización, dichas fibrillas se despliegan, se enderezan o se reorientan según se expande dicha funda externa. En otra realización, dicha funda comprende ePTFE. En otra realización, dicho recubrimiento comprende un componente hidrófilo. En otra realización, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzetonio, PEG, poloxámero, salicilato de sodio y hidroxipropil-β-ciclodextrina. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otra realización, dicho agente hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina. En otra realización, dicho globo comprende además una capa estructural. En otra realización, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra realización, la microestructura de la funda cambia según se expande dicho globo.

Un método de suministro de un agente terapéutico a una ubicación deseada dentro de un vaso comprende, insertar un catéter en un vaso, comprendiendo dicho catéter un miembro expandible que comprende un recubrimiento hidrófilo con un agente terapéutico, una funda dispuesta alrededor de dicho miembro expandible, en el que dicha funda tiene

una microestructura permeable de forma variable que evita sustancialmente la transferencia de dicho recubrimiento y dicho agente terapéutico a través de dicha funda en el estado no expandido, y en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico están dispuestos entre la superficie del miembro expandible y la funda, hacer avanzar dicho catéter hasta una ubicación deseada dentro de dicho vaso, y expandir el miembro expandible y la funda en la ubicación deseada dentro de dicho vaso, y en el que sustancialmente la totalidad de dicha funda expandida permite la transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico desde entre la superficie del miembro expandible y la funda hasta una zona externa a dicha funda mientras se evita la transferencia de partículas fuera de dicha funda mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño. Por ejemplo, el tamaño de poro eficaz máximo de la microestructura en segundo diámetro es menor de o igual a aproximadamente 25 micrómetros. En otros ejemplos, partículas mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño pueden transferirse a través de dicha funda. En un ejemplo, dicho miembro expandible es un globo médico. En otro ejemplo, dicha funda se humedece rápidamente durante la expansión y permite la rápida transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otro ejemplo, dicha funda experimenta humedecimiento microscópico en un vaso mientras dicho globo y funda están en el estado no expandido y se están suministrando en una ubicación deseada dentro de un vaso. En otro ejemplo, dicho humedecimiento de la funda se facilita cuando dicha funda está en contacto con la pared del vaso. En otro ejemplo, dicha funda contiene un agente humectante para facilitar el humedecimiento de la funda. En otro ejemplo, dicha funda contiene el agente humectante poli(alcohol vinílico) para facilitar el humedecimiento de la funda. En otro ejemplo, dicha funda comprende un fluoropolímero. En otro ejemplo, la funda comprende una microestructura compuesta de nudos interconectados por fibrillas. En otro ejemplo, dichos nudos están alineados longitudinalmente en el eje longitudinal de dicho catéter de globo y dichas fibrillas están alineadas de manera circunferencial en dicho eje. En otro ejemplo, dichos nudos están alineados de manera circunferencial en el eje longitudinal de dicho catéter de globo y dichas fibrillas están alineadas longitudinalmente en dicho eje. En otro ejemplo, dichos nudos se expanden (agrandan) según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, dichos nudos se dispersan según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, la orientación de dichos nudos cambia según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, dichas fibrillas se dispersan según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, dichas fibrillas se despliegan, se enderezan o se reorientan según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, dicha funda comprende ePTFE. En otro ejemplo, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otro ejemplo, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otro ejemplo, dicho agente hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina. En otro ejemplo, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzetonio, PEG, poloxámero, salicilato de sodio y hidroxipropil-β-ciclodextrina. En otro ejemplo, dicho miembro expandible comprende además una capa estructural. En otro ejemplo, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otro ejemplo, la microestructura de la funda cambia según se expande dicho miembro expandible.

Otro ejemplo de la invención comprende un catéter de globo que comprende un globo de perfusión que comprende un recubrimiento y un agente terapéutico dispuesto alrededor de la superficie externa de dicho globo de perfusión, una funda dispuesta alrededor de dicho globo de perfusión, en el que dicha funda tiene una microestructura compuesta de nudos interconectados por fibrillas que evita el humedecimiento macroscópico de dicha funda en el estado no expandido, en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico están dispuestos entre la superficie del globo y la funda, y en el que, durante la expansión del globo y la funda, la microestructura de la funda cambio y dicho globo perfunde un fluido de inflado. En un ejemplo, dicho recubrimiento se transfiere a través de dicha funda externa y en un tejido diana, que se facilita por el fluido de inflado que perfunde a través de dicho globo. En otro ejemplo, dicho globo no empieza a perfundir hasta que se alcanza o excede una presión umbral. Las presiones umbral pueden ser tan bajas como de aproximadamente 1-2 atm o tan altas como aproximadamente 60 atm. En un ejemplo, el globo de perfusión puede comprender macroporos presentes en un material de globo por lo demás impermeable. Como alternativa, el globo de perfusión puede comprender microporos o una membrana microporosa, por ejemplo, ePTFE. En otro ejemplo, dicha funda experimenta humedecimiento microscópico en un vaso mientras dicho globo y funda están en el estado no expandido y se están suministrando en una ubicación deseada dentro de un vaso. En otro ejemplo, los líquidos corporales impregnan sustancialmente la funda cuando dicha funda se expande. En otros ejemplos, el fluido de inflado perfunde a través de dicho globo para hidratar el recubrimiento. En otro ejemplo, dicho recubrimiento también humedece dicha funda cuando dicha funda se expande. En otro ejemplo, sustancialmente la totalidad de dicha funda está húmeda en el momento en que dicha funda está completamente expandida. En otro ejemplo, dicho humedecimiento de la funda se facilita cuando dicha funda está en contacto con la pared de un vaso. En otro ejemplo, dicha funda contiene un agente humectante para facilitar el humedecimiento de la funda. En otro ejemplo, dicha funda contiene el agente humectante poli(alcohol vinílico) para facilitar el humedecimiento de la funda. En otro ejemplo, dicha funda comprende un fluoropolímero. En otro ejemplo, dichos nudos están alineados longitudinalmente en el eje longitudinal de dicho catéter de globo y dichas fibrillas están alineadas de manera circunferencial en dicho eje. En otro ejemplo, dichos nudos están alineados de manera circunferencial en el eje longitudinal de dicho catéter de globo y dichas fibrillas están alineadas longitudinalmente en dicho eje. En otro ejemplo, dichos nudos se expanden (agrandan) según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, dichos nudos se dispersan según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, la orientación de dichos nudos cambia según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, dichas fibrillas se dispersan según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, dichas fibrillas se despliegan, se enderezan o se reorientan según se expande dicha funda externa. En otro ejemplo, dicha funda comprende ePTFE. En otro ejemplo, dicho recubrimiento comprende un componente hidrófilo. En otro ejemplo, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzetonio, PEG, poloxámero, salicilato de sodio y hidroxipropil-β-ciclodextrina. En otro ejemplo, dicho agente

terapéutico es un agente hidrófilo. En otro ejemplo, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otro ejemplo, dicho agente hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina. En otro ejemplo, dicho globo comprende además una capa estructural porosa que permite que el fluido de inflado pase a través de la capa. Además, la capa estructural puede comprender un material de adsorción capilar para ayudar a garantizar que el líquido se dispersa uniformemente alrededor del exterior del globo. En otro ejemplo, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico.

Las construcciones de elución de agentes de la invención pueden aplicarse en configuraciones distintas de las que son radialmente circulares. Por ejemplo, esta invención puede usarse junto con dispositivos planos tales como apósitos para heridas, parches implantables (incluyendo parches vasculares y para hernias), parches transdérmicos, filtros, diversos componentes de suministro del dispositivo, oclusores e implantes ortopédicos. La invención puede incorporarse en un cable implantable (por ejemplo, un cable cardiaco o de neuroestimulación), con la condición de que el cable sea compatible con un miembro expandible, por ejemplo, que plasme una luz o bolsillo en que se pueda colocar un miembro expandible.

Un catéter de globo divulgado en la presente memoria comprende: un globo que comprende un recubrimiento y un agente terapéutico dispuesto alrededor de la superficie externa de dicho globo; una primera funda externa dispuesta alrededor de dicho recubrimiento; y una segunda funda externa dispuesta alrededor de dicha primera funda externa, en el que dicha segunda funda no evita el humedecimiento macroscópico de dicha funda en un estado no expandido, en el que dicha primera funda tiene una microestructura compuesta de nudos interconectados por fibrillas y tiene características que evitan el humedecimiento macroscópico de dicha funda en el estado no expandido y cuando dicho globo y fundas están expandidas, dicha primera funda forma una abertura que expone secciones del recubrimiento subyacente y permite la transferencia rápida de dicho recubrimiento a través de la funda externa. En un ejemplo, dicha primera funda está configurada para separarse o rasgarse para formar aberturas. En otro ejemplo, dicha primera funda puede plegarse o configurarse de otro modo en el globo de tal manera que no se exponga una pluralidad de aberturas a través del grosor hasta inflarse. En un ejemplo, dicho recubrimiento se transfiere a través de dicha segunda funda y sobre o en un tejido diana. En un ejemplo, tras la expansión, dicho recubrimiento se transfiere a través de dicha segunda funda en un estado hidratado o parcialmente hidratado. En otro ejemplo, dicho recubrimiento permanece sustancialmente adherido al tejido diana durante más de 1 minuto después de que el contacto entre el globo y el sitio de tratamiento se haya eliminado sustancialmente. En otro ejemplo, dichas fundas experimentan humedecimiento microscópico en un vaso mientras dicho globo y fundas están en el estado no expandido y se están suministrando en una ubicación deseada dentro de un vaso. En un ejemplo, dicha transferencia de los recubrimientos hidratados o parcialmente hidratados se facilita cuando dicha segunda funda está en contacto con la pared de un vaso. En otro ejemplo, dicha primera funda comprende un fluoropolímero. En otro ejemplo, dicha segunda funda también comprende un fluoropolímero. En otro ejemplo, dichos nudos están alineados longitudinalmente en el eje longitudinal de dicho catéter de globo y dichas fibrillas están alineadas de manera circunferencial en dicho eje. En otro ejemplo, dichos nudos están alineados de manera circunferencial en el eje longitudinal de dicho catéter de globo y dichas fibrillas están alineadas longitudinalmente en dicho eje. En otro ejemplo, dicha primera funda comprende ePTFE. En otro ejemplo, dicho recubrimiento comprende un componente hidrófilo. En otro ejemplo, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otro ejemplo, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otro ejemplo, dicho agente terapéutico es paclitaxel. En otro ejemplo, dicho globo comprende además una capa estructural. En otro ejemplo, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico.

Se contempla que puede fijarse una pluralidad de ejemplos descritos a un solo catéter para facilitar una pluralidad de acontecimientos de suministro de fármaco o dosificaciones que pueden suministrarse con el uso de un solo dispositivo. En el caso de un globo, un catéter puede comprender luces de inflado diferenciadas para cada globo, o algún otro mecanismo para limitar y controlar el inflado en un globo particular.

Opcionalmente, las realizaciones descritas pueden configurarse para aplicar energía vibratoria terapéutica, energía de radiofrecuencia o similares para potenciar el suministro de fármacos. Asimismo, puede usarse iontoforesis para ayudar en la transferencia del agente terapéutico a través de la funda externa y en el tejido circundante. En diversas realizaciones, los niveles de presión dentro del miembro expandible pueden impulsarse para crear múltiples acontecimientos de presión aumentada, que pueden facilitar la transferencia del agente terapéutico y/o crear múltiples acontecimientos de suministro de fármaco.

La invención comprende un recubrimiento hidrófilo que comprende al menos un agente terapéutico aplicado a al menos una parte de la superficie exterior de un catéter expandible, *stent*, *stent* cubierto o injerto de vaso sanguíneo sobe el que se coloca una funda externa con una microestructura permeable de manera variable. Durante el suministro o cuando el catéter expandible, *stent*, *stent* cubierto o injerto de vaso sanguíneo se expone a un líquido corporal, se produce microhumedecimiento del recubrimiento. Tras la expansión del catéter, *stent*, *stent* cubierto o injerto, la funda externa dispuesta sobre el dispositivo expandible se transforma de una microestructura cerrada en una microestructura abierta y un recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado se transporta hacia el exterior. En una realización, el recubrimiento puede estar ubicado en las secciones proximal y distal del catéter expandible, *stent*, *stent* cubierto o injerto de vaso sanguíneo, por ejemplo, para ayudar a disminuir la frecuencia de o evitar la reestenosis en el borde.

En otra realización, el dispositivo médico expandible de la invención se combina con un dispositivo de oclusión tal como un globo ubicado próximo al dispositivo. Dicho dispositivo de oclusión puede mitigar el movimiento de fármaco

desde el sitio de tratamiento. En una realización, los líquidos corporales aislados por este sistema pueden extraerse del organismo por aspiración antes de la retirada del sistema.

Un kit puede comprender una capa estructural que comprende un recubrimiento deshidratado o parcialmente deshidratado (que comprende además un agente terapéutico) y una funda externa sobre dicha capa estructural. Dicho kit puede convertir un catéter de globo o un catéter existente en una construcción de elución de agentes. Dicho kit puede comprender un adhesivo (incluyendo telas adhesivas y adhesivos líquidos) para unir dicha capa estructural y funda externa a un catéter de globo o catéter. En otro ejemplo, dicha capa estructural, funda externa y adhesivo se colocan estériles en un recipiente con un folleto de instrucciones que explican la manera de aplicar dicha capa estructural y funda externa a dicho catéter de globo. En otro ejemplo, dicho catéter de globo también es estéril.

Otra realización de la invención comprende una funda de catéter de globo de PTA o PTCA que se prolonga a lo largo de una longitud sustancial del catéter. La funda en una parte distal comprende una capa estructural, recubrimiento de fármaco y una funda externa alrededor de la funda de catéter de globo de PTA o PTCA en la ubicación del globo de PTA o PTCA.

Otra realización de la invención comprende un dispositivo médico que comprende una barrera de transporte masivo y un agente terapéutico solubilizado, en el que dicha barrera de transporte masivo tiene una primera configuración que es sustancialmente permeable a los líquidos corporales e impermeable al agente terapéutico solubilizado y una segunda configuración, que es sustancialmente permeable al agente terapéutico solubilizado, pero impermeable a partículas mayores de aproximadamente 25 µm. En una realización, dicha barrera de transporte masivo se trata con un agente humectante, como se describe anteriormente.

Otra realización de la invención comprende un método de suministro de un agente bioactivo a una diana biológica a través de una barrera de transporte masivo, comprendiendo dicho método una barrera de transporte masivo y un agente terapéutico solubilizado, en el que dicha barrera de transporte masivo tiene una primera configuración que es sustancialmente permeable a líquidos corporales e impermeable al agente terapéutico solubilizado y una segunda configuración que es sustancialmente permeable al agente terapéutico solubilizado, pero impermeable a partículas mayores de aproximadamente 25 µm, en el que, tras una aplicación de fuerza mecánica a la barrera de transporte masivo, induce el cambio entre la primera y la segunda configuración, permitiendo de ese modo la penetración controlada del agente terapéutico solubilizado a través de la barrera de transporte masivo. En una realización, dicha barrera de transporte masivo se trata con un agente humectante, como se describe anteriormente.

Debido a la toxicidad de algunos de los fármacos suministrados, es importante suministrar los agentes terapéuticos a una diana específica. Además, si tienen que abordarse varias zonas para el suministro de agente terapéutico, el problema de tratamiento solapante (es decir, zonas que pueden obtener varias dosis de un agente terapéutico) y la necesidad de alternar múltiples catéteres de globo de elución de fármacos puede ser una preocupación importante. Una manera de superar estas deficiencias se muestra en las figuras 9A y 9B. La figura 9A ilustra un catéter que puede rastrearse hasta una zona diana y también puede expandirse por un dispositivo expandible, tal como un globo médico. El catéter 2000 comprende la punta 2003 que interconecta con la aguja guía 2011. La aguja guía 2011 puede comprender además el tope de aguja guía 2007. El tope de aguja guía 2007 puede acoplar con la punta 2003 y permite que el catéter se someta a tensión para un mejor rastreo del globo. El catéter 2000 comprende además una sección no recubierta 2100, una sección recubierta 2200 y una sección de tubo más rígida 2300. La figura 9A representa además un catéter de globo con un globo 2004 en el extremo distal de dicho catéter de globo. Dicho catéter de globo con el globo 2004 puede colocarse dentro de dicho catéter 2000. La sección de tubo más rígida 2300 permite que dicho catéter de globo se inserte más fácilmente en el catéter 2000.

La figura 9B representa una sección transversal en la línea A-A de la sección recubierta 2200. La figura 9B representa una capa distensible 2040 (similar a la capa estructural descrita anteriormente), un recubrimiento (que comprende un agente terapéutico) 2050, una funda externa 2020 y una aguja guía 2011.

Las figuras 9C a 9F representan las etapas del procedimiento para un método de uso que emplea esta realización. El catéter 2000 se rastrea y coloca en un vaso diana para su tratamiento. Entonces, el globo 2004 se rastrea en el catéter 2000 hasta una ubicación deseada dentro del catéter 2000, como se representa en la figura 9C. En una realización, el globo 2004 se rastrea e infla en la sección no recubierta 2100 para suministrar un tratamiento convencional de angioplastia transluminal percutánea (PTA), como se representa en la figura 9D. Entonces, el globo 2004 se desinfla después de que el catéter de PTA 2000 se haga avanzar de forma distal hasta colocar la sección recubierta 2200 en el sitio de PTA y el globo 2004 se recoloca en la sección recubierta 2200, como se representa en la figura 9E. Entonces, el globo se infla en la sección recubierta 2200, como se representa en la figura 9F. Esto facilitará el suministro de un agente terapéutico y/o recubrimiento al vaso. En otro ejemplo, dicho globo se desinfla, se recoloca en otra zona de la sección recubierta para suministrar otra dosis de un agente terapéutico. En otro ejemplo, para ayudar a la visualización por parte del médico, se incorporan marcadores radiopacos u otros marcadores de imágenes en el catéter 2000 y/o el catéter de globo 2004. En otro ejemplo, pueden suministrarse varias dosis a diferentes zonas en un vaso recolocando el globo 2004 y/o el catéter 2000. Los mecanismos por los que el catéter se prepara, el recubrimiento y el agente terapéutico se cargan y suministran se describen anteriormente. En otro ejemplo, dicho catéter comprende un elemento elastomérico (como se describe anteriormente) de modo que después del inflado del globo el catéter 2000 puede recompactarse en su diámetro de suministro o casi.

Por tanto, un sistema de suministro de un agente terapéutico comprende un catéter que comprende una capa distensible, un recubrimiento que comprende un agente terapéutico dispuesto alrededor de dicha capa distensible y una funda externa sobre dicha capa distensible y dicho recubrimiento; en el que dicha funda externa tiene una microestructura permeable de manera variable que evita la transferencia no pretendida de agente terapéutico a través de dicha funda externa, un catéter de globo médico, en el que dicho globo médico está en el extremo distal de un catéter; en el que dicho globo médico puede colocarse con dicho catéter; y en el que, cuando dicho globo médico se infla en dicho catéter, dilatará dicha capa distensible y funda externa permitiendo la transferencia rápida de dicho recubrimiento y agente terapéutico a una zona externa a dicha funda externa. En un ejemplo, dicha funda externa evita la transferencia de partículas fuera de dicha funda mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño. Por ejemplo, el tamaño de poro eficaz máximo de la microestructura en segundo diámetro es menor de o igual a aproximadamente 25 micrómetros. En otros ejemplos, partículas mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño pueden transferirse a través de dicha funda. En otro ejemplo, dicha funda externa se humedece rápidamente durante la expansión y permite la rápida transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otro ejemplo, dicha funda experimenta humedecimiento microscópico en un vaso mientras dicho globo y funda están en el estado no expandido y se están suministrando en una ubicación deseada dentro de un vaso. En otro ejemplo, dicha funda comprende un agente humectante y se impregnará completamente cuando esté en contacto con líquido en un primer diámetro. En otro ejemplo, dicho recubrimiento se hidrata cuando dicha funda externa está en un primer diámetro. En otro ejemplo, dicha funda externa comprende un fluoropolímero. En otro ejemplo, dicha funda externa comprende ePTFE. En otro ejemplo, dicho agente hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina. En otro ejemplo, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzetonio, PEG, poloxámero, salicilato de sodio y hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Otro ejemplo similar que puede reducir la necesidad de alternar múltiples dispositivos y puede ser útil al tratar una longitud tortuosa de un vaso puede comprender un manguito de elución de fármacos con un miembro expandible dispuesto dentro del manguito y deslizable a lo largo de la longitud del manguito. El miembro expandible puede expandirse y contraerse a lo largo de la longitud del maguito y/o puede retraerse o hacerse avanzar de forma deslizable mientras permanece en el estado expandido. Las figuras 10A y 10B ilustran un extremo proximal de un manguito de elución de fármacos 1000 que puede rastrearse hasta una zona diana y también puede expandirse a lo largo de una sección mediante un dispositivo expandible, tal como un globo médico. La figura 10C ilustra una sección transversal de dicho manguito 1000. Dicho maguito 1000 comprende una capa estructural 1100, una sección recubierta 1200 y, opcionalmente, una funda externa 1300. Dicho maguito 1000 es una forma flexible alargada que tiene una luz que se prolonga a través de la misma. El miembro expandible puede reubicarse axialmente a lo largo de la longitud de la luz. En un ejemplo, en su extremo proximal o distal, dicho manguito 1000 también puede comprender una estructura anular de autoexpansión 1300, por ejemplo, una pequeña estructura de *stent* de autoexpansión. La estructura se construye para mantener el manguito abierto, lo que puede facilitar la entrada del globo 1004 en la luz del manguito y/o permitir que la sangre fluya en la luz del manguito 1000 para rellenar el manguito de modo que el manguito presione contra la pared del vaso. Además, en un ejemplo donde una estructura anular de autoexpansión 1300 es más grande que el manguito 1000 para facilitar el contacto con el vaso circundante, la estructura anular de autoexpansión 1300 puede utilizarse para facilitar el despliegue de distal a proximal por el que la estructura anular distal 1300 se asiente en la pared del vaso mientras el dispositivo se retrae de manera proximal para desenrollar, reducir las arrugas y/o reducir el agrupamiento de dicho manguito 1000 (como alternativa, el despliegue de proximal a distal podría conseguirse de la misma manera). Además, la estructura anular de autoexpansión 1300 puede prolongarse a lo largo de la longitud completa del dispositivo para facilitar la abertura completa y el desenrollamiento de dicho manguito 1000, y disminuir la propensión de formar arrugas, agruparse o retorcerse de dicho manguito 1000. El flujo de sangre en la luz también puede ser útil para humedecer el reverso del recubrimiento. Por ejemplo, dicho manguito 1000 comprende una capa estructural humectable o de adsorción capilar 1100 como capa base.

Con referencia a la figura 10D, dicho manguito 1000 puede comprender la punta 1003 que interconecta con la aguja guía 1011. La aguja guía 1011 puede comprender además el tope de aguja guía 1007. El tope de aguja guía 1007 puede acoplar con la punta 1003 y permite que el manguito 1000 se someta a tensión para una mejor colocación o rastreo del globo. Un catéter de globo con un globo 1004 en el extremo distal de dicho catéter de globo puede colocarse dentro de dicho manguito 1000, y deslizarse axialmente a lo largo de la longitud del manguito 1000, inflando y desinflando para presionar firmemente el manguito contra el tejido circundante y suministrar un agente terapéutico a una zona deseada. Opcionalmente, el globo 1004 puede permanecer inflado y deslizarse axialmente a lo largo de la longitud del manguito en un estado inflado. El globo 1004 puede suministrar un tratamiento convencional de angioplastia transluminal percutánea (PTA).

Para garantizar que dicho manguito 1000 se coloca apropiadamente a lo largo de la longitud de un vaso y para evitar el posible agrupamiento de dicho manguito 1000, dicho manguito 1000 puede comprender una luz inflable o una luz de aguja guía 1009 ubicada dentro de la pared lateral del manguito 1000 para aumentar su rigidez relativa para facilitar la colocación apropiada del dispositivo, como se muestra en la figura 10C. La luz inflable 1009 está en comunicación fluida con un eje de catéter y puede recibir un fluido presurizado que ayuda a desenrollar, reducir las arrugas y/o reducir el agrupamiento de dicho manguito.

Asimismo, puede usarse un catéter de suministro que delimita dicho manguito 1000 para rastrear dicho manguito 1000. Una vez está en posición, se retrae el catéter de suministro.

Como se representa en la figura 10D, una sección distal del manguito puede acoplarse al catéter de globo en el lado distal del globo 1004. Por tanto, según se retrae el globo 1004 a lo largo de la aguja guía, se pondrá del revés la sección usada del manguito.

Para ayudar a la visualización por parte del médico, se pueden incorporar marcadores radiopacos u otros marcadores de imágenes en el manguito 1000 y/o el catéter de globo. Pueden suministrarse varias dosis a diferentes zonas en un vaso recolocando el globo 1004 y/o el manguito 1000. Los mecanismos por los que el manguito se prepara, el recubrimiento y el agente terapéutico se cargan y suministran se describen en la presente memoria.

Las figuras 10D a 10G representan las etapas del procedimiento para un método de uso que emplea un manguito de elución de fármacos. Un ejemplo que comprende un manguito de elución de fármacos 1000 que tiene un globo 1004 ubicado dentro del extremo distal del manguito se rastrea en una dirección distal y se coloca en un vaso diana para el tratamiento. La estructura anula de autoexpansión se expande y la sangre puede fluir en el manguito. El globo 1004 se infla para presionar una primera sección de dicho manguito de elución de fármacos 1000 contra la pared del vaso, como se representa en la figura 10E. Esto facilitará el suministro de un agente terapéutico y/o recubrimiento al vaso alrededor de la primera sección de dicho manguito 1000. Entonces, el globo 1004 se desinfla al menos parcialmente y se retrae una distancia tal que el globo se ubica a lo largo de una segunda sección de dicho manguito 1000, como se representa en la figura 10F. El globo 1004 entonces se vuelve a inflar para presionar una segunda sección de dicho manguito de elución de fármacos 1000 contra la pared del vaso, como se representa en la figura 10G. Esto puede repetirse para una tercera sección, cuarta sección y así sucesivamente.

Como alternativa, dicho globo 1004 no se desinfla para recolocarlo, sino que, en su lugar, se desliza en una dirección proximal o distal a lo largo de la longitud del manguito en un estado inflado, presionando el manguito de elución de fármacos 1000 contra la pared del vaso de una manera continua. Para facilitar esta retracción o avance deslizante mientras el globo está inflado, la cara interna del manguito y/o la superficie externa de dicho globo 1004 puede comprender una superficie o recubrimiento lubricado.

Esta técnica de utilización de la presión del miembro expandible 1004 para liberar agentes terapéuticos a través de un solo manguito 1000 permite utilizar dispositivos más largos para tratar segmentos más cortos según lo necesario. Esto permitiría que un manguito 1000 que podría ser de 20 cm se adaptar para tratar un segmento de tejido enfermo que fuera solamente de 18 cm. Además, el intervalo de diámetro de vaso tratado por un solo manguito 1000 dependería del diámetro del miembro expandible elegido por el operario que permita un mayor intervalo de diámetros de vaso tratados por el único manguito 1000. Es decir, un dispositivo que mida 4 mm de diámetro podría usarse para tratar diámetros de 4 mm, 5 mm, 6 mm o diámetros mayores dependiendo de las especificaciones técnicas.

Por tanto, un manguito de elución de fármacos comprende un sistema de suministro de un agente terapéutico que comprende un manguito flexible que comprende una capa estructural, un recubrimiento que comprende un agente terapéutico dispuesto sobre la superficie externa de dicha capa estructural y, opcionalmente, una funda externa sobre dicho manguito y dicho recubrimiento; en el que dicha funda externa tiene una microestructura permeable de manera variable que evita la transferencia no pretendida de agente terapéutico a través de dicha funda externa, un catéter de globo médico, en el que dicho globo médico está en el extremo distal de un catéter; en el que dicho globo médico está ubicado en un extremo distal de dicho manguito; y en el que, cuando dicho globo médico se infla en dicho manguito, dilatará dicho manguito permitiendo la transferencia rápida de dicho recubrimiento y agente terapéutico a una zona externa a dicha funda externa. En un ejemplo, dicha funda externa evita la transferencia de partículas fuera de dicha funda mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño. Por ejemplo, el tamaño de poro eficaz máximo de la microestructura en segundo diámetro es menor de o igual a aproximadamente 25 micrómetros. En otros ejemplos, partículas mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño pueden transferirse a través de dicha funda. En otro ejemplo, dicha funda externa se humedece rápidamente durante la expansión y permite la rápida transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otro ejemplo, dicha funda experimenta humedecimiento microscópico en un vaso mientras dicho globo y funda están en el estado no expandido y se están suministrando en una ubicación deseada dentro de un vaso. En otro ejemplo, dicha funda comprende un agente humectante y se impregnará completamente cuando esté en contacto con líquido en un primer diámetro. En otro ejemplo, dicho recubrimiento se hidrata cuando dicha funda externa está en un primer diámetro. En otro ejemplo, dicha funda externa comprende un fluoropolímero. En otro ejemplo, dicha funda externa comprende ePTFE. En otro ejemplo, dicho agente hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen a dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina. En otro ejemplo, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en cloruro de benzetonio, PEG, poloxámero, salicilato de sodio y hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Aunque se han ilustrado realizaciones particulares de la presente invención y se han descrito en la presente memoria, la presente invención no debe limitarse a dichas ilustraciones y descripciones. Debe ser evidente que pueden incorporarse cambios y modificaciones y plasmarse como parte de la presente invención dentro del alcance of las siguientes reivindicaciones. Los siguientes ejemplos adicionales se ofrecen adicionalmente para ilustrar la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de una cubierta estructural

Se preparó una cubierta estructural usando métodos que se muestran esencialmente en la patente de Estados Unidos 6120477 (Campbell, *et al.*). Se fabricó un tubo de película envolviendo de forma helicoidal 20 capas de una película de ePTFE de 5 micrómetros de grosor altamente fibrilada (patente de Estados Unidos 5476589 de Bacino) a un ángulo de 83,4° respecto al eje tubular en un mandril de acero inoxidable de 7 mm. Se envolvieron diez capas del ePTFE en una dirección y se envolvieron diez capas en la dirección opuesta. El mandril se coció en un horno fijado a 380 °C durante 6 minutos para fundir las capas conjuntamente. El tubo resultante se retiró del mandril y se "estrechó" (se extendió axialmente) hasta un diámetro por debajo de 2,2 mm. Este tubo estrechado se puso en un mandril de acero inoxidable de 2,2 mm y se sobreenvolvió con aproximadamente 5 capas de una película de ePTFE de sacrificio para evitar que el tubo forme arrugas en las etapas posteriores. A continuación, la construcción de tubo se comprimió uniformemente hasta aproximadamente un 65 % de su longitud original. La construcción se puso en un horno fijado a 380 °C durante 1 minuto y después se retiró la capa de ePTFE de sacrificio. Esta construcción se retiró del mandril y se cortó a una longitud de 65,0 mm. En realizaciones alternativas, esta capa estructural puede comprender un elastómero para ayudar en la recompactación del globo subyacente (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6120477, Campbell, *et al.*).

Ejemplo 2: Ensamblaje de una cubierta estructural en un catéter de globo

Se adquirió un catéter de globo semiadaptable de Bavaria Medizin Technologie, Oberpfaffenhofen, Alemania (modelo n.º BMT-035, artículo n.º 08PL-604A, con dimensiona de globo de 6,0 mm x 40 mm). El globo tiene las siguientes especificaciones: un globo de nailon con una presión de inflado nominal de 6 atmósferas (atm) y una presión de explosión clasificada de 14 atm, un diámetro nominal de 6 mm, una longitud de trabajo del globo de 40 mm, montado en un catéter compatible con aguja guía de 0,9 mm.

El tubo estructural, como se describe en el ejemplo 1, se centró sobre el globo semiadaptable y los extremos se humedecieron con una imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania). Los extremos entonces se fijaron de manera firme al catéter usando cinco capas de una anchura de 6,4 mm de película de ePTFE que se envolvieron de manera circunferencial alrededor de los extremos del globo mientras se aplicaba Loctite 4981 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) a la película.

La cubierta estructural se coloreó de negro usando un marcador permanente Sharpie® (Sanford Corporation, Oak Brook, IL). La coloración de la cubierta estructural se usó para mostrar el grado de humedecimiento de la funda externa, como se describe en mayor detalle a continuación. El tubo estructural se conoce también en la presente memoria como "cubierta estructural", especialmente cuando se coloca y sujeta sobre un globo.

Ejemplo 3: Aplicación de un recubrimiento hidrófilo a una cubierta estructural

Se preparó una solución acuosa al 5 % (en peso) de poli(alcohol vinílico) (PVA, calidad USP, Spectrum Chemicals & Laboratory Products, Gardena, CA). Esta solución se denomina en la presente memoria solución 3. Se ensambló un tubo estructural en un catéter de globo como se describe en el ejemplo 2, y se recubrió por inmersión con solución 3 durante 30 segundos mientras se rotaba. Después de los 30 segundos, el dispositivo se retiró de la solución 3. Mientras se rotaba el dispositivo, se usó una pistola térmica para soplar aire caliente (de aproximadamente 40 °C) sobre el dispositivo durante aproximadamente 3 minutos. Este proceso entonces se repitió dos veces adicionales. A continuación, el dispositivo se puso en un horno fijado a 60 °C durante aproximadamente 10 minutos.

La estructura recubierta resultante tenía un diámetro externo (OD) de menos de 3,2 mm.

Ejemplo 4: Preparación de una funda externa

Una capa de funda externa se preparó usando el siguiente método. Se creó un tubo de película envolviendo de forma helicoidal cuatro capas de una película de ePTFE delgada (como se describe en la patente de Estados Unidos 5814405 de Branca *et al.*) a un ángulo de 75° respecto al eje tubular en un mandril de acero inoxidable de 6 mm. Se envolvieron dos capas del ePTFE en una dirección y se envolvieron dos capas en la dirección opuesta. El mandril que comprendía las capas de ePTFE se coció en un horno fijado a 380 °C durante 6 minutos para fundir las capas conjuntamente. El tubo resultante se retiró del mandril y se estrechó hasta un diámetro por debajo de 3,2 mm. Este tuvo estrechado se extendió deslizando el tubo sobre un mandril de acero inoxidable de 3,2 mm. El tubo entonces se sobreenvolvió con aproximadamente cinco capas de una película de ePTFE de sacrificio para evitar la formación de arrugas durante la etapa posterior. A continuación, la construcción de tubo se comprimió uniformemente hasta aproximadamente un 90% de su longitud original. La construcción entonces se puso en un horno fijado a 380 °C durante 1 minuto. Después de cocer la construcción, se retiró la capa de ePTFE de sacrificio. La construcción de tubo entonces se retiró del mandril y se cortó a una longitud de 65 mm para formar la capa de funda externa.

Ejemplo 5: Ensamblaje de una funda de ePTFE externa sobre un catéter de globo recubierto

La capa de funda externa, que se preparó en el ejemplo 4, entonces se centró sobre la sección recubierta del globo descrito en el ejemplo 3 y los extremos se humedecieron con una imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania). Los extremos de la capa de funda externa entonces se fijaron de manera firme al globo

usando cinco capas de una anchura de 6,4 mm de película de ePTFE. Específicamente, las capas de película de ePTFE se envolvieron de manera circunferencial alrededor de los extremos del globo mientras se aplicaba Loctite 4981 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) a la película.

Ejemplo 6: Ensamblaje de una funda externa sobre un catéter de globo no recubierto

La capa de funda externa, que se preparó en el ejemplo 4, se centró sobre la sección no recubierta del globo descrito en el ejemplo 2 y los extremos se humedecieron con una imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania). Los extremos de la capa de funda externa entonces se fijaron de manera firme al globo usando cinco capas de una anchura de 6,4 mm de película de ePTFE. Específicamente, las capas de película de ePTFE se envolvieron de manera circunferencial alrededor de los extremos del globo mientras se aplicaba Loctite 4981 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) a la película.

Ejemplo 7: Métodos para caracterizar el humedecimiento *in vitro* de catéteres de globo en sangre

Como se describe anteriormente, el humedecimiento es el desplazamiento de aire por un líquido en una estructura de ePTFE. Lo expertos en la materia saben que el ePTFE que no está húmedo por un líquido es blanco o de aspecto opaco. Los expertos en la materia también saben que el ePTFE que está macroscópicamente húmedo por un líquido es de aspecto translúcido. Por consiguiente, si la funda externa de un catéter de globo, como la preparada en el ejemplo 4, se ha humedecido por sangre, u otro líquido, la funda externa llegará ser traslúcida y la cubierta estructural subyacente (previamente coloreada de negro, véase el ejemplo 2) llegará a ser visible.

Se usaron los métodos de ensayo descritos a continuación para ensayar el humedecimiento de la cubierta de globo. Específicamente, el ensayo descrito a continuación se usó para determinar el grado de humedecimiento de la funda externa de una construcción de elución de agentes después de su colocación en sangre en el primer estado de la construcción (estado no expandido) y el grado de humedecimiento de la funda externa después de la presurización (estado expandido) y el contacto con una pared de vaso simulada.

Se recogió sangre de un canino, se trató con citrato para evitar la coagulación y se puso en un vial de 50 ml. Se sumergió completamente una construcción de catéter de globo en la sangre canina tratada con citrato en su estado desinflado (primer estado) durante 20 minutos. Después de 20 minutos, el globo se retiró y se aclaró completamente con solución salina.

La construcción de globo se inspeccionó visualmente para los signos de humedecimiento de la funda externa. Se tomaron imágenes, y los resultados se anotaron como "grado de humedecimiento en el primer estado". Los signos visuales de humedecimiento de funda incluyen la aparición de regiones negras a lo largo del globo. Estas regiones negras llegan a ser evidentes según se humedece la funda externa y llega a ser traslúcida, lo que permite la visualización de la cubierta estructural negra subyacente. Se usó una escala de clasificación subjetiva para indicar el grado de humedecimiento, donde una funda completamente húmeda sería un "10" y una funda completamente no húmeda sería un "0". El humedecimiento parcial obtuvo una categoría que se correlaciona con el grado de humedecimiento.

Después de la clasificación, el mismo catéter de globo se puso en un tubo rígido de 5,9 mm de diámetro (70 mm de longitud) sumergido en la sangre canina tratada con citrato. El catéter de globo (que tiene un diámetro de inflado nominal de 6 mm) entonces se infló hasta 6 atm durante 1 minuto. A esta presión, el catéter de globo consiguió inclusión completa contra la pared del tubo rígido. Después de un periodo de inflado de 1 minuto, el catéter de globo se desinfló, se retiró del tubo y se aclaró con solución salina. Después de aclararlo, el catéter de globo se fotografió y se volvió a inflar hasta 6 atm y se inspeccionó visualmente.

Se tomaron imágenes, y los resultados se anotaron como grado de humedecimiento a 6 atm de inflado como se describe anteriormente.

El catéter de globo entonces se volvió a insertar en el tubo rígido de 5,9 mm de diámetro (70 mm de longitud) sumergido en la sangre canina tratada con citrato. El catéter de globo (que tiene un diámetro de inflado nominal de 6 mm) entonces se infló hasta 12 atm durante 1 minuto. A esta presión, el catéter de globo consiguió inclusión completa contra la pared del tubo rígido. Después del periodo de inflado de 1 minuto, el catéter de globo se desinfló, se retiró del tubo y se aclaró con solución salina. Después de aclararlo, el catéter de globo se fotografió, se volvió a inflar hasta 12 atm y se inspeccionó visualmente.

Se tomaron imágenes, y los resultados se anotaron como grado de humedecimiento a 12 atm de inflado.

Ejemplo 8: Efecto del recubrimiento hidrófilo sobre el humedecimiento de la funda externa en sangre con contacto con el vaso

Se aplicó un recubrimiento de PVA a una cubierta estructural sobe un catéter de globo (como se describe en el ejemplo 3). Este catéter de globo se denomina en la presente memoria dispositivo 8a. La cubierta estructural del segundo catéter de globo (denominado en la presente memoria dispositivo 8b) se dejó sin recubrir.

Se prepararon fundas externas como se describe en el ejemplo 4. Entonces se ensambló una funda externa en el dispositivo 8a como se describe en el ejemplo 5. Entonces se ensambló una funda externa en el dispositivo 8b como se describe en el ejemplo 6.

Los dispositivos 8a y 8b se sometieron a ensayo para humedecimiento con sangre *in vitro* de acuerdo con los métodos descritos en el ejemplo 7. Los resultados de este experimento se detallan en la tabla 1 y las figuras 11 a 13.

Tabla 1: Grado de humedecimiento de catéteres de globo con y sin un recubrimiento hidrófilo

Grado de humedecimiento	Dispositivo 8a (con recubrimiento hidrófilo)	Dispositivo 8b (sin recubrimiento hidrófilo)
en el primer estado	1	1
a 6 atm de inflado	5	2
a 12 atm de inflado	10	3

Como se muestra en la figura 11 y en la tabla 1, cuando el dispositivo 8a (figura 11A) y el dispositivo 8b (figura 11B) se sumergieron en sangre en un estado no expandido, las fundas externas de estos dispositivos no se humedecieron sustancialmente y no llegaron a ser traslúcidas. Por lo tanto, la cubierta estructural coloreada (negro) por debajo de la funda externa no fue visible a través de la funda externa.

Como se muestra en la figura 12 y en la tabla 1, cuando el dispositivo 8a (figura 12A) y el dispositivo 8b (figura 12B) se sumergieron en sangre y se expandieron hasta una presión de 6 atm (como se describe anteriormente), la funda externa en el dispositivo 8a experimentó humedecimiento sustancial mientras que la funda externa en el dispositivo 8b solamente se humedeció parcialmente.

Como se muestra en la tabla 1, cuando el dispositivo 8a (figura 13A) y el dispositivo 8b (figura 13B) se sumergieron en sangre y se expandieron hasta una presión de 12 atm (como se describe anteriormente), la funda externa del dispositivo 8a experimentó humedecimiento completo mientras que la funda externa del dispositivo 8b estaba incompletamente húmeda. Por tanto, estos datos sugieren que el recubrimiento hidrófilo del dispositivo 8a ayuda al rápido humedecimiento de la cubierta.

Ejemplo 9: Efecto del contacto con el vaso sobre el grado de humedecimiento del catéter de globo *in vitro*

El experimento descrito en la presente memoria se usó para determinar el efecto del contacto con el vaso sobre el humedecimiento del catéter de globo.

Se aplicó un recubrimiento que contenía PVA (es decir, un recubrimiento hidrófilo) a una cubierta estructural (como se describe en el ejemplo 3). Se analizó una muestra de la solución usada en el proceso de recubrimiento por espectroscopia de infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR). La figura 14A es el interferograma de este análisis. Una funda externa (preparada en el ejemplo 4) se puso sobre el catéter de globo (como se describe en el ejemplo 5). Esta construcción de catéter de globo se denomina en la presente memoria dispositivo 9. El dispositivo 9 se sometió a ensayo para humedecimiento con sangre *in vitro* de acuerdo con el método descrito a continuación.

Se recogió sangre de un canino, se trató con citrato para evitar la coagulación y se puso en un vial de 50 ml. El dispositivo 9 se sumergió completamente en la sangre en un primer estado (no expandido) durante 20 minutos. Después de 20 minutos, el dispositivo 9 se retiró de la sangre, se aclaró completamente con solución salina y se fotografió (figura 15A)

El dispositivo 9 (que tiene un diámetro de inflado nominal de 6 mm) se sumergió de nuevo en la sangre y se infló hasta 12 atm durante 1 minuto. Después del periodo de inflado de 1 minuto, el dispositivo 9 se desinfló, se retiró de la sangre y se aclaró con solución salina. Después de aclararlo, el dispositivo 9 se volvió a inflar hasta 12 atm, se inspeccionó visualmente y se fotografió (figura 15B). Entonces el dispositivo 9 se desinfló.

A continuación, el dispositivo 9 se insertó en un tubo rígido de 5,9 mm de diámetro (70 mm de longitud) que se sumergió en la sangre canina. El dispositivo 9 se volvió a inflar hasta 12 atm durante 1 minuto. A esta presión, el dispositivo 9 consiguió inclusión completa contra la pared del tubo. Después del periodo de inflado de 1 minuto, el dispositivo 9 se desinfló, se retiró de la sangre y se aclaró con solución salina. Después de aclararlo, el dispositivo 9 se volvió a inflar hasta 12 atm, se inspeccionó visualmente y se fotografió (figuras 15C). En este momento, se arrastró un portaobjetos de vidrio de microscopio a través de la superficie más externa del dispositivo 9 para recoger cualquier cantidad de recubrimiento que hubiera migrado a través de la funda externa. El portaobjetos de microscopio se analizó por FTIR, espectroscopia de infrarrojos con transformada de Fourier. La figura 14B es el interferograma de este análisis. Comparando las figuras 14A y 14B, los datos sugieren que el PVA del recubrimiento en el dispositivo 9 se transportaba a través de la funda externa tras el inflado.

Como se muestra en las figuras 15A a 15C, la funda externa del dispositivo 9 experimentaba humedecimiento con sangre más completo después del contacto con el tubo rígido, como se representa en la figura 15C.

Ejemplo 10: Efecto de una funda externa sobre la particulación del recubrimiento de un catéter de globo

El experimento descrito en esta ocasión caracteriza la particulación de catéteres de globo recubiertos ensamblados con y sin una funda externa sobre el recubrimiento.

Se prepararon cuatro cubiertas estructurales como se describe en el ejemplo 1. Cada cubierta estructural se ensambló por separado en un catéter de globo diferente (como se describe en el ejemplo 2). Las cubiertas estructurales de los cuatro catéteres de globo se recubrieron por el método descrito a continuación.

Se preparó una solución acuosa al 5 % (en peso) de PVA (calidad USP, Spectrum Chemicals & Laboratory Products, Gardena, CA). Esta solución se denomina en la presente memoria solución 10.

A continuación, se añadieron los siguientes aditivos a 16,3 g de solución 10: 3,0 g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,3 g de microesferas de 2 µm de poliestireno (Polysciences, Warrington, PA), 0,3 g de microesferas de 5 µm de poliestireno (Polysciences, Warrington, PA), 0,9 g de microesferas de 10 µm de poliestireno (Polysciences, Warrington, PA) y 0,9 g de microesferas de 25 µm de poliestireno (Polysciences, Warrington, PA). La formulación de recubrimiento resultante se denomina en la presente memoria formulación 10B.

A continuación, los catéteres de globo con cubiertas estructurales ensambladas se sumergieron en formulación 10B durante 30 segundos mientras se rotaban. Después de los 30 segundos, los dispositivos se retiraron de la formulación 10B. Mientras se rotaban los dispositivos, se usó una pistola térmica para soplar aire caliente (aproximadamente 40 °C) sobre los dispositivos durante aproximadamente 3 minutos. Este proceso entonces se repitió dos veces adicionales. Entonces, los dispositivos se pusieron en un horno fijado a 60 °C durante aproximadamente 10 minutos.

Después de recubrirlos, dos de los catéteres de globo no se equiparon con una funda externa. Estos catéteres de globo recubiertos, sin funda, se definen en la presente memoria como dispositivos 11C y 11D.

Después de recubrirlos, los otros dos catéteres de globo se equiparon con fundas externas. Específicamente, se prepararon dos fundas externas separadas de acuerdo con el ejemplo 4. Entonces, cada funda externa se centró sobre la sección recubierta del catéter de globo y los extremos se humedecieron con una imprimación de Loctite 7701. Los extremos entonces de fijaron de manera firme usando una envoltura de película de refuerzo. La envoltura de película comprendía cinco capas de una anchura de 6,4 mm de película de ePTFE que se envolvieron de manera circunferencial alrededor de los extremos del globo mientras se aplicaba Loctite 4981 a la película. Los catéteres de globo recubiertos resultantes con funda externa fijadas se definen en la presente memoria como dispositivos 11e y 11f.

A continuación, los cuatro dispositivos se sometieron a ensayo de particulación utilizando el método descrito a continuación.

Una solución al 25 % (en peso) de alcohol isopropílico en agua se pasó a través de un filtro de 0,2 µm y se recogió en un cilindro de vidrio graduado de 100 ml limpio. Esta solución se denomina en la presente memoria medio de recogida. El dispositivo de ensayo se puso en el cilindro graduado de modo que el globo se sumergiera en el medio de recogida. El dispositivo entonces se infló inmediatamente a 6 atm durante 1 minuto. Después de este tiempo, el dispositivo se desinfló y se retiró inmediatamente del cilindro graduado. Entonces se analizaron las partículas en el medio de recogida por un Accusizer Particle Sizer (780/SIS PSS NICOMP, Santa Barbara, CA EE. UU.) de acuerdo con el método de ensayo descrito por la Farmacopea de Estados Unidos (USP) monográfico 788 para inyectables de pequeño volumen.

Como se describe anteriormente, se analizaron dos grupos de tratamiento con un tamaño de muestra de dos por tratamiento. Los grupos de tratamiento fueron: Catéteres de globo recubiertos, sin funda (dispositivos 11c y 11d); catéteres de globo recubiertos con fundas externas fijadas (dispositivos 11e y 11f).

Estos datos se resumen en la figura 16 como las distribuciones medias de partículas para los tres grupos de tratamiento. Como se muestra, la funda externa reduce la particulación de los dispositivos recubiertos.

Ejemplo 11: Aplicación de un recubrimiento de Texas Red a una cubierta estructural

Se preparó una solución acuosa al 5 % (p/v) de PVA (calidad USP, P1180, Spectrum Chemicals & Laboratory Products, Gardena, CA). Entonces, se añadieron 0,0833 g de dextrano (101509, MP Biomedicals, Solon, OH) a 5 ml de la solución al 5 % (p/v) de PVA. Esta solución se denomina en la presente memoria solución 11b. A continuación, se añadieron 10 mg de dextrano marcado con Texas Red (D3328, Invitrogen, Carlsbad, CA) a 2 g de la solución de PVA/dextrano. Esta solución se conoce en la presente memoria como solución 11c. La solución 11c se agitó en vórtice durante aproximadamente un minuto.

Se preparó una cubierta estructural como se describe en el ejemplo 1 y después se ensambló en un catéter de globo como se describe en el ejemplo 2. Este dispositivo entonces se recubrió con solución 11c de acuerdo con el método descrito a continuación.

Se aplicaron aproximadamente 0,33 ml de solución 11c al dispositivo mientras se rotaba. Entonces se permitió que el dispositivo se secara durante 10 minutos en aire caliente. Este proceso entonces se repitió dos veces adicionales. Entonces, se permitió que el dispositivo se secara durante una noche a 40 °C.

Ejemplo 12: Suministro de dextrano marcado con Texas Red a un vaso explantado a partir de un catéter de globo recubierto

Se preparó una solución crioprotectora mezclando 100 ml de suero bovino (35022-CV, Mediatech, Manassas, VA) con 12,8 ml de DMSO (D-8779, Sigma, St. Louis, MO) y 3,86 g de sacarosa (S3928, Sigma, St. Louis, MO). Se recogieron dos segmentos de arteria carótida canina y se pusieron en viales separados que contenían la solución crioprotectora. Los viales se almacenaron a -20 °C hasta el momento del ensayo.

Se ensambló una cubierta estructural (preparada en el ejemplo 1) en un catéter de globo (como se describe en el ejemplo 2). Entonces se aplicó un recubrimiento hidrófilo al catéter de globo como se describe en el ejemplo 11. Como se indica en el ejemplo 11, este recubrimiento contenía una molécula fluorescente (dextrano marcado con Texas Red). Entonces se ensambló una capa de funda externa (previamente preparada según el ejemplo 4) en el catéter de globo recubierto (según el ejemplo 5). Este catéter de globo se denomina en la presente memoria dispositivo 12.

En el momento del ensayo, uno de los viales que contenía un segmento de arteria crioconservada se descongeló. La arteria se retiró del vial y se sumergió en sangre canina tratada con heparina (37 °C).

El dispositivo 12 se puso en sangre canina tratada con heparina (37 °C) durante 5 minutos. Después de los 5 minutos, el dispositivo 12 no estaba impregnado y se fotografió (figura 17A) después de aclararlo con solución salina.

Entonces, el dispositivo 12 se insertó en la arteria y se infló hasta 6 atm durante 1 min. El dispositivo 12 se desinfló, se retiró de la arteria y se fotografió (figura 17B). Después del inflado de 1 minuto, se observó que el dispositivo 12 se había impregnado. La arteria se aclaró con 25 ml de sangre canina tratada con heparina durante 5 minutos. Entonces, la arteria se incubó en otros 25 ml de sangre canina tratada con heparina durante 5 minutos. Después de ello, entonces la arteria se puso en una solución tamponada de formol (10 % de formol tamponado neutro, VWR, cat. n.º BDH0502-20L, West Chester PA) para la fijación y el almacenamiento. Esta arteria en la presente memoria se define como arteria de ensayo.

El segundo vial que contenía un segmento de arteria crioconservada se descongeló. Esta arteria retiró del vial y se puso en una solución tamponada de formol (10 % de formol tamponado neutro, VWR, cat. n.º BDH0502-20L, West Chester PA) para la fijación y el almacenamiento. Esta arteria sirvió como segmento arterial de control y no tuvo contacto con el dispositivo 12. Esta arteria en la presente memoria se define como arteria de control.

Las arterias de ensayo y de control se cortaron cada una por separado en muestras de aproximadamente 1 cm y se pusieron en compuesto OCT (4583, Tissue-Tek, Sakura Finetek, Torrance, CA). Las muestras de arteria de ensayo y de control se congelaron en una solución de isopentano/nitrógeno líquido (2-metilbutano, M32631-4L, Sigma Aldrich, Saint Louis, MO).

Mientras estaban congeladas, se usó un criostato para obtener secciones histológicas de muestras de arteria de ensayo y de control. Las secciones histológicas resultantes de muestras de arteria de ensayo y de control se montaron en portaobjetos de vidrio y se cubrieron con cubreobjetos usando solución Fluoromount-G™ (17984-25, Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA).

Las secciones histológicas de la arteria de control y de ensayo se muestran en las figuras 18A y 18C, respectivamente. Las micrografías de fluorescencia (excitación a 596 nm, emisión a 615 nm) de estas imágenes se muestran en las figuras 18B y 18D, respectivamente. La sección de arteria de ensayo mostraba fluorescencia (figura 18D, como se representa por la flecha 1401), debido a la transferencia del dextrano marcado con Texas Red a la arteria durante el inflado del dispositivo 12. La sección de arteria de control (figura 18B) no tuvo contacto con el dispositivo 12 y no mostró fluorescencia, por ello esta figura está oscura.

Ejemplo 13: Suministro *in vivo* de dextrano marcado con Texas Red a una arteria canina a partir de un catéter de globo recubierto

Se ensambló una cubierta estructural (preparada en el ejemplo 1) en un catéter de globo (como se describe en el ejemplo 2). Entonces se aplicó un recubrimiento hidrófilo al catéter de globo como se describe en el ejemplo 11. Como se indica en el ejemplo 11, este recubrimiento contenía una molécula fluorescente (dextrano marcado con Texas Red). Entonces se ensambló una capa de funda externa (previamente preparada según el ejemplo 4) en el catéter de globo recubierto (según el ejemplo 5). Este catéter de globo se denomina en la presente memoria dispositivo 13.

El dispositivo 13 se insertó en una aorta canina y se dejó permanecer durante 15 minutos sin inflado. Después de este tiempo, el dispositivo 13 se retiró del animal y se fotografió (figura 19A). En este momento, el dispositivo 13 no estaba completamente húmedo.

Entonces, el dispositivo 13 se insertó en la arteria ilíaca. El globo se infló hasta 12 atm durante 1 minuto. El dispositivo 13 entonces se desinfló, se retiró del canino y se fotografió (figura 19B). En este momento, el dispositivo 13 era de color negro, lo que indica humedecimiento completo.

El animal se mantuvo con vida durante aproximadamente 4 horas. Después de este tiempo, se sacrificó al animal. La sección con globo de la arteria ilíaca se recogió u se puso en una solución tamponada de formol (10 % de formol tamponado neutro, VWR, cat. n.º BDH0502-20L, West Chester PA). Esta arteria en la presente memoria se define como arteria ilíaca de ensayo. Una sección no tratada de arteria ilíaca se recogió y se puso en una solución tamponada de formol (10 % de formol tamponado neutro, VWR, cat. n.º BDH0502-20L, West Chester PA). Esta arteria en la presente memoria se define como arteria ilíaca de control.

Las arterias ilíacas de ensayo y de control se seccionaron por separado. Se muestran micrografías ópticas de las arterias de ensayo y de control en las figuras 20C y 20A, respectivamente. Las secciones histológicas se examinaron y fotografiaron usando microscopia de fluorescencia (excitación a 596 nm, emisión a 615 nm). La sección de arteria ilíaca de ensayo (figura 20C) mostraba fluorescencia (figura 20D, como se representa por la flecha 1601), debido a la transferencia del dextrano marcado con Texas Red a la arteria durante el inflado del dispositivo 13. La sección de arteria de ilíaca de control (figura 20A) no tuvo contacto con el dispositivo 13 y no mostró fluorescencia (figura 20B), por ello esta figura está oscura.

Ejemplo 14: Evaluación *in vitro* de la prehidratación del recubrimiento de PVA antes del primer y segundo inflado

El dispositivo 14 (como se representa en la figura 21A y 21B) se construyó de acuerdo con el ejemplo 5 y se ensayó de manera similar al ejemplo 7, excepto que el dispositivo no se prerremojó en sangre durante 20 minutos en su primer estado para evitar cualquier posibilidad de prehidratación del recubrimiento de PVA durante el primer inflado. Los resultados de este experimento se detallan en la tabla 2 y las figuras 21A y 21B.

El ensayo comenzó con el inflado hasta 6 atm durante 1 minuto en sangre en un tubo rígido. Después de este tiempo, se anotó el grado de humedecimiento y se tomó una imagen del dispositivo 14 (figura 21A). Siguió un posterior inflado hasta 12 atm durante 1 minuto en sangre en un tubo rígido. Se registró el grado de humedecimiento y se tomó una imagen (figura 21B).

Por motivos de comparación, la tabla 2 resume el grado de humedecimiento de dispositivos con y sin prehidratación (dispositivos 8a y 14, respectivamente). Como se indica anteriormente, la prehidratación del dispositivo 8a (ejemplo 8) se facilitó incubando este dispositivo en sangre durante 20 minutos a su primer estado antes del inflado del dispositivo. El dispositivo 14 no se incubó en sangre en su primer estado antes del inflado del dispositivo.

Tabla 2 - Grado de humedecimiento con y sin prehidratación

	Grado de humedecimiento después de:		
	20 min de permanencia	6 atm - 1 min	12 atm - 1 min
Dispositivo 14 sin prehidratación	N/A	1 (figura 21A)	5 (figura 21B)
Dispositivo 8a con prehidratación	1	5 (figura 22A)	10 (figura 22B)

Este ejemplo demuestra que la funda externa permite un grado de hidratación del recubrimiento durante los 20 minutos de permanencia en el primer estado, y que, aunque esta hidratación no provoca excesiva impregnación de manera prematura en el primer estado (tabla 2), permite un humedecimiento más rápido durante el primer y segundo inflado hasta el diámetro completo.

Ejemplo 15: Suministro *in vivo* de dextrano marcado con Texas Red a una arteria femoral a partir de un catéter de globo recubierto

Se ensambló una cubierta estructural (preparada en el ejemplo 1) en un catéter de globo (como se describe en el ejemplo 2). Entonces se aplicó un recubrimiento hidrófilo al catéter de globo como se describe en el ejemplo 11. Como se indica en el ejemplo 11, este recubrimiento contenía una molécula fluorescente (dextrano marcado con Texas Red). Entonces se ensambló una capa de funda externa (previamente preparada según el ejemplo 4) en el catéter de globo recubierto (según el ejemplo 5). Este catéter de globo se denomina en la presente memoria dispositivo 15.

El dispositivo 15 se insertó en una arteria femoral canina y se infló inmediatamente hasta 6 atm durante 1 minuto. Después de este tiempo, el dispositivo 15 se retiró del animal, se aclaró con solución salina, se volvió a inflar hasta 6 atm y se fotografió (figura 23). En este momento, el dispositivo 15 estaba impregnado. Como se muestra en la figura 24, podía observarse dextrano marcado con Texas Red en la superficie más externa del dispositivo, lo que indica que el recubrimiento quedó hidratado y se transfirió a través de la funda externa.

Ejemplo 16: Humedecimiento *in vitro* de un catéter de globo recubierto con un gel tixotrópico

Este ejemplo describe el suministro de un material de gel tixotrópico a un sitio vascular desde un globo recubierto.

Se preparó una primera solución (denominada en la presente memoria solución 16A) mezclando solución salina tamponada con fosfato (PBS) (NaCl 0,15 M, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA) con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de α-ciclodextrina (α-CD) (Sigma-Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60 °C).

Se preparó una segunda solución (denominada en la presente memoria solución 16B) disolviendo polietilenglicol (PEG, Dow Chemical, Midland, MI) de Mn promedio = 8 kDa (0,26 g/ml) con PBS.

Se combinaron volúmenes iguales de solución 16A y solución 16B con mezcla para formar el material de gel A. El material de gel A estaba turbio, y era de aspecto opaco y blanco.

Se preparó una cubierta estructural como se describe en el ejemplo 1 y después se ensambló en un catéter de globo como se describe en el ejemplo 2. El dispositivo (dispositivo 16) entonces se recubrió con material del gel A de acuerdo con el método descrito a continuación.

El dispositivo 16 se sumergió en material de gel A durante aproximadamente 10 segundos mientras se rotaba. Después de este tiempo, el dispositivo se retiró del material de gel A. mientras se rotaba el dispositivo, a se usó una pistola térmica para soplar aire caliente (aproximadamente 40 °C) sobre el dispositivo durante aproximadamente 3 minutos. Este proceso entonces se repitió dos veces adicionales. A continuación, se permitió que el dispositivo se secara al aire durante una noche.

Se preparó una funda externa como se describe en el ejemplo 4 y entonces se ensambló en el dispositivo 16 como se describe en el ejemplo 5. El dispositivo 16 se sometió a ensayo para humedecimiento con sangre *in vitro* de acuerdo con el método descrito a continuación.

Se recogió sangre de un canino, se trató con citrato para evitar la coagulación y se puso en un vial de 50 ml. El dispositivo 16 se sumergió completamente en la sangre en un primer estado (no expandido) durante 20 minutos. Después de 20 minutos, el dispositivo 16 se retiró de la sangre, se aclaró completamente con solución salina y se fotografió (figura 24A).

El dispositivo 16 (que tiene un diámetro de inflado nominal de 6 mm) se insertó en un tubo rígido de 5,9 mm de diámetro (70 mm de longitud) en sangre. El dispositivo 16 entonces se infló hasta 6 atm durante 1 minuto. Después de ello, el dispositivo 16 se desinfló, se retiró de la sangre, se aclaró con solución salina y se fotografió (figura 24B). Después de aclararlo, el dispositivo 16 se volvió a insertar en el tubo rígido de 5,9 mm de diámetro (70 mm de longitud) en sangre y se volvió a inflar hasta 12 atm durante 1 minuto. Después de ello, el dispositivo 16 se desinfló, se retiró de la sangre, se aclaró con solución salina y se fotografió (figura 24C). Como se muestra en la figura 24C, el dispositivo 16 estaba completamente húmedo en este momento.

Este ejemplo demuestra que una formulación de recubrimiento de gel tixotrópico posibilita el humedecimiento del dispositivo de la invención de elución de agentes.

Ejemplo 17: Formulaciones adicionales

La formulación de recubrimiento detallada en el ejemplo 16 puede modificarse para que incluya uno o más agentes terapéuticos. Se espera que los dispositivos de la invención de elución de agentes, recubiertos con estas formulaciones modificadas funcionen como el dispositivo descrito en el ejemplo 16 y suministren a tejidos diana una dosis eficaz del uno o más agentes.

Se prepara una primera formulación (denominada en la presente memoria "formulación 17A") mezclando solución salina tamponada con fosfato (PBS) (NaCl 0,15 M, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA) con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de α-ciclodextrina (α-CD) (Sigma-Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60 °C), seguido de adición de dexametasona (Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI) a 20 mg/ml con agitación y calentamiento (60 °C).

Se prepara una segunda formulación (denominada en la presente memoria "formulación 17B") disolviendo polietilenglicol (PEG, Dow Chemical, Midland, MI) de Mn promedio = 8 kDa (0,26 g/ml) con PBS.

Se combinan volúmenes iguales de formulación 17A y formulación 17B mediante mezcla hasta formar un gel, denominado en la presente memoria "material B".

Se prepara una cubierta estructural como se describe en el ejemplo 1 y se ensambla en un catéter de globo como se describe en el ejemplo 2. Este dispositivo (de ahora en adelante "dispositivo 17") se recubre entonces con material B de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 16. El dispositivo 17 se ensaya para humedecimiento con sangre *in vitro* de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 16.

Este ejemplo puede repetirse cambiando solamente la composición de la "primera formulación" (detallada anteriormente) de la siguiente manera.

Puede prepararse una primera formulación alternativa mezclando PBS (NaCl 0,15 M, pH 7,4, Invitrogen) con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de α-ciclodextrina (α-CD) (Sigma-Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60 °C), seguido de adición de 17β-estradiol (20 mg/ml) (Sigma-Aldrich) y después agitación y calentamiento (60 °C).

Puede prepararse otra primera formulación alternativa mezclando PBS (NaCl 0,15 M, pH 7,4) con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de α-ciclodextrina (α-CD) (Sigma-Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60 °C), seguido de adición de dicumarol (0,67 mg/ml) (Sigma-Aldrich) por agitación y calentamiento (60 °C).

Puede prepararse una primera formulación alternativa mezclando PBS (NaCl 0,15 M, pH 7,4) con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de α-ciclodextrina (α-CD) (Sigma-Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60 °C), seguido de adición de rapamicina (0,40 mg/ml) (Sigma-Aldrich) por agitación y calentamiento (60 °C).

Puede prepararse otra primera formulación mezclando PBS (NaCl 0,15 M, pH 7,4) con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de α-ciclodextrina (α-CD) (Sigma-Aldrich) mediante agitación y calentamiento (60 °C), seguido de adición de everólimus (0,20 mg/ml) (Sigma-Aldrich) y agitación y calentamiento (60 °C).

Ejemplo 18: Suministro de fármacos *in vivo*

Este ejemplo demuestra el suministro de fármacos *in vivo* usando varios catéteres de globo de elución de fármacos diferentes de la presente invención.

Se construyeron doce catéteres de globo de elución de fármacos y se desplegaron *in vivo* como se describe a continuación.

Se prepararon doce cubiertas estructurales de la siguiente manera. Para cada cubierta estructural, se fabricó un tubo de película de una película de ePTFE absorbida de elastómero como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos en trámite junto con la presente y del mismo cesionario 20080125710, titulada INFLATABLE IMBIBED POLYMER DEVICES. Se envolvieron longitudinalmente siete capas de la película, de 20 cm de anchura, en un mandril de acero inoxidable de 1,9 mm con la dirección de mecanizado de la película paralela al eje longitudinal del mandril. Esta película se sobreenvolvió con aproximadamente 2 capas de una película de ePTFE de sacrificio para evitar que el tubo forme arrugas en las etapas posteriores. El mandril se calentó en un horno fijado a 225 °C durante 1,75 minutos y entonces se retiraron las capas de ePTFE de sacrificio. Cada construcción de cubierta estructural se retiró del mandril y se cortó a una longitud de 6,0 cm.

Se preparó una formulación de recubrimiento de dexametasona que contenía 0,40 g/g de agua desionizada, 0,56 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,03 g/g de dexametasona (Pharmacia & UpJohn Co, Bridgewater, Nueva Jersey), poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente. Esta formulación de recubrimiento se denomina en la presente memoria formulación Dex-ACD.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,62 g/g de agua desionizada, 0,37 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 1,41 mg/g de paclitaxel (LC Laboratories, Woburn, MA), poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente. Esta formulación de recubrimiento se denomina en la presente memoria formulación Ptx-ACD.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,73 g/g de metanol, 0,22 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 58,58 mg/g de paclitaxel (LC Laboratories, Woburn, MA), poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente. Esta formulación de recubrimiento se denomina en la presente memoria formulación Ptx-MCD+.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,75 g/g de metanol, 0,19 g/g de salicilato de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 59,29 mg/g de paclitaxel (LC Laboratories, Woburn, MA), poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente. Esta formulación de recubrimiento se denomina en la presente memoria formulación Ptx-MNS.

Cada cubierta estructural (preparada como se describe anteriormente) se deslizó por separado sobre un mandril que se rotó posteriormente. Mientras se rotaban las cubiertas, se aplicaron 100 µl de unas de las formulaciones Dex-ACD, Ptx-ACD, Ptx-MCD+ o Ptx-MNS a una sección intermedia de 40 mm de longitud de la cubierta estructural de acuerdo

con el programa mostrado en la tabla 3. Cada cubierta recubierta se secó después en un horno a aproximadamente 75 °C durante 20 minutos.

Se obtuvo una película de ePTFE que tenía las siguientes características. Anchura (paralela a la dirección de mecanizado): 10 cm. Resistencia a la tracción de la matriz, dirección de mecanizado: 696,97 MPa (101 087 psi). Densidad: 0,415 g/cc. La longitud media típica estimada de las fibrillas para este material de película es de 32 µm, alcanzada por examen de una fotomicrografía electrónica de barrido del material.

Esta película de ePTFE se usó para preparar doce fundas externas de la siguiente manera. Para cada funda, se creó un tubo de película envolviendo longitudinalmente dos capas de la película caracterizada anteriormente sobre un mandril de 2,5 mm de diámetro con la dirección de mecanizado de la película paralela al eje longitudinal del mandril. Esta película se sobreenvolvió con aproximadamente 1 capa de un ePTFE de sacrificio. El mandril cubierto con película se calentó en un horno fijado a 380 °C durante 6 minutos y después se retiró la capa de ePTFE de sacrificio. Esta construcción de funda se retiró del mandril y se cortó a una longitud de 6,0 cm.

Cada una de las doce fundas externas se modificó con un recubrimiento hidrófilo usando el método esencialmente como se describe en la patente de Estados Unidos del mismo cesionario que la presente 7020529, titulada "Defibrillation Electrode Cover". Las fundas se sumergieron completamente en un baño de alcohol isopropílico al 100 % durante 30 segundos, entonces se transfirieron a un baño que contenía poli(alcohol vinílico) al 2 % (g/ml) en agua desionizada y se dejaron permanecer durante 20 minutos. Entonces las fundas se aclararon en agua desionizada durante 15 minutos. Tras completarse el aclarado, las fundas se transfirieron a un baño que contenía glutaraldehído al 2 % (ml/ml) y ácido clorhídrico al 1,0 % (ml/ml) en agua desionizada. Las fundas permanecieron en este baño durante 15 minutos y después se transfirieron a un aclarado de agua desionizada durante 15 minutos adicionales. Todas las fundas se dejaron secar en aire ambiental durante aproximadamente 2 horas

Se obtuvieron doce catéteres de globo (Bavaria Medizin Technologie, Oberpfaffenhofen, Alemania, modelo n.º BMT-035, con dimensiones de globo de 6,0 mm x 40 mm). Una cubierta estructural recubierta (véase la tabla 3, a continuación) se centró sobre cada globo alineando los extremos distal y proximal del recubrimiento de fármaco con las bandas de marcador del globo. Se aplicó imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) al extremo de la capa estructural recubierta y el catéter circundante. Los extremos de la capa estructural recubierta entonces se fijaron de manera firme al catéter de globo usando aproximadamente cinco capas de una anchura de aproximadamente 6,4 mm de película de refuerzo de ePTFE. Las capas de película de refuerzo se envolvieron de manera circunferencial alrededor de los extremos de la cubierta mientras se aplicaba Loctite 4981 a la película.

Entonces se colocó una funda externa sobre la cubierta estructural recubierta (ahora fijada a un catéter de globo) con sus extremos alineados. Se aplicó imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) al extremo de la funda externa y el catéter circundante. Los extremos de la funda externa entonces se fijaron de manera firme al catéter de globo usando aproximadamente cinco capas de una anchura de aproximadamente 6,4 mm de película de refuerzo de ePTFE. Las capas de película de refuerzo se envolvieron de manera circunferencial alrededor de los extremos de la funda externa mientras se aplicaba Loctite 4981 a la película.

Cada catéter de globo se desplegó en una arteria femoral porcina como se describe a continuación.

Antes de la cirugía, se usó angiografía de cada sitio de tratamiento para obtener las mediciones de diámetro y longitud del vaso y para determinar la presión de inflado del globo aproximada necesaria para un sobredimensionamiento de aproximadamente un 20-30 %. Cada catéter de globo se rastreó al sitio de tratamiento y se infló durante 60 segundos y, posteriormente, se desinfló y se retiró del animal. El animal se mantuvo con vida anestesiado durante al menos 1 hora con flujo de sangre a través del sitio de tratamiento.

Después de este periodo de tiempo, se sacrificó a cada animal. Entonces, se expuso el segmento de vaso arterial tratado, se fijó a un dispositivo de retención longitudinal y se escindió. También se recogió una arteria remota, no tratada (la arteria carótida) para evaluar el posible suministro sistémico del fármaco hasta un sitio remoto.

Se retiró tejido adiposo de la adventicia de cada segmento arterial recogido. Entonces, se cortaron cuidadosamente secciones transversales radiales (100 ± 50 mg) de cada arteria tratada y de control. Se anotó la masa de cada sección y su ubicación a lo largo de la longitud de tratamiento. También se recogieron las secciones distal y proximal del vaso con respecto a las zonas de tratamiento.

Las arterias tratadas con dispositivos que contenían paclitaxel (véase la tabla 3) se analizaron para la concentración de paclitaxel por CL/EM-EM. Las arterias tratadas con dispositivos que contenían dexametasona se analizaron para la concentración de dexametasona por CL/EM-EM. Para cada arteria tratada, se calcularon las concentraciones medias de fármaco en los segmentos proximal, tratado, distal y remoto como la concentración promedio de fármaco de todas las secciones en el segmento indicado (tabla 3). Entonces se calculó la media por tratamiento (figura 25) promediando las medias de los segmentos con n = 3 arterias para cada grupo de tratamiento.

Tabla 3: Resumen de las concentraciones de fármaco (ng de fármaco por g de tejido) en los segmentos arteriales proximal a, dentro del sitio de tratamiento de, distal de o remoto respecto al tejido tratado por despliegue del catéter de globo

Prom. de dexametasona por segmento (ng de fármaco/g de tejido)						
ID de cubierta estructural/dispositivo	Formulación de recubrimiento sobre catéteres de globo	Arteria	Proximal	Tratamiento	Distal	Remoto
1498-166-19	Formulación Dex-ACD	1	69	280	131	0
1498-166-25		2	81	1408	168	23
1498-166-26		3	322	711	94	49
Prom. de paclitaxel por segmento (ng de fármaco/g de tejido)						
ID de cubierta estructural/dispositivo	Formulación de recubrimiento sobre catéteres de globo	Arteria	Proximal	Tratamiento	Distal	Remoto
DEB356	Formulación Ptx-ACD	4	48	355	0	0
DEB358		5	37	327	49	0
DEB353		6	13	456	15	0
DEB502	Formulación Ptx-MCD	7	178	4905	273	0
DEB506		8	325	5800	107	0
DEB504		9	451	8080	227	0
DEB496	Formulación Ptx-MNS	10	2256	48750	3121	0
DEB494		11	286	3680	211	0
DEB495		12	1446	31750	1968	0

Como se muestra en la tabla 3 y la figura 25, el despliegue de cada catéter de globo suministró satisfactoriamente el fármaco al sitio de tratamiento con suministro mínimo del fármaco a sitios de tejido vascular adyacentes (proximales o distales) o remotos.

Ejemplo 19: Formulaciones alternativas

Este ejemplo representa el suministro de fármacos *in vivo* usando catéteres de globo de elución de fármacos de la presente invención que usan formulaciones de agente terapéutico diferentes de las del ejemplo 18.

Se construyen catéteres de globo de elución de fármacos y se despliegan *in vivo* como se describe en el ejemplo 18, anteriormente. Sin embargo, las siguientes formulaciones de fármaco pueden sustituirse por las descritas en el ejemplo 18.

Se prepara una formulación de recubrimiento de 17β-estradiol que contiene 0,62 g/g de agua de DI, 0,37 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 1,41 mg/g de 17β-estradiol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se prepara una formulación de recubrimiento d 17β-estradiol que contiene 0,73 g/g de metanol, 0,22 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 50,0 mg/g de 17β-estradiol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se prepara una formulación de recubrimiento de 17β-estradiol que contiene 0,75 g/g de metanol, 0,19 g/g de salicilato de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 50,0 mg/g de 17β-estradiol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se prepara una formulación de recubrimiento de dicumarol que contiene 0,62 g/g de agua DI, 0,37 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de dicumarol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)

poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se prepara una formulación de recubrimiento de dicumarol que contiene 0,73 g/g de metanol, 0,22 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de dicumarol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se prepara una formulación de recubrimiento de dicumarol que contiene 0,75 g/g de metanol, 0,19 g/g de salicilato de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de dicumarol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se prepara una formulación de recubrimiento de rapamicina que contiene 0,62 g/g de agua DI, 0,37 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de rapamicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se prepara una formulación de recubrimiento de rapamicina que contiene 0,73 g/g de metanol, 0,22 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de rapamicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se prepara una formulación de recubrimiento de rapamicina que contiene 0,75 g/g de metanol, 0,19 g/g de salicilato de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de rapamicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se prepara una formulación de recubrimiento de everólimus que contiene 0,62 g/g de agua DI, 0,37 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 mg/g de everólimus (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se prepara una formulación de recubrimiento de everólimus que contiene 0,73 g/g de metanol, 0,22 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 mg/g de everólimus (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se prepara una formulación de recubrimiento de everólimus que contiene 0,75 g/g de metanol, 0,19 g/g de salicilato de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 mg/g de everólimus (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Ejemplo 20: Cambios microestructurales

El siguiente ejemplo muestra los cambios microestructurales que se producen tras la expansión de globos de elución de fármacos de la presente invención.

Se preparó un globo de elución de fármacos como se describe en el ejemplo 18, pero la cubierta estructural no se recubrió con una formulación que contenía un agente terapéutico. La figura 3C es una electromicrografía de barrido (a aumento 500x) de la película que compone la funda externa montada en este globo según se ensambla y antes del inflado. Se apreciará que la microestructura está en un primer estado con una microestructura cerrada. El globo se expandió posteriormente hasta su diámetro nominal (6,0 mm) y la electromicrografía de barrido de la película que compone la funda externa en dicho estado expandido se muestra en la figura 3D. Como es evidente, la expansión provoca un segundo estado, es decir, una película con una microestructura más abierta.

Ejemplo 21: Suministro de fármacos *in vivo* desde diversas formulaciones de recubrimiento de paclitaxel

Se construyeron catorce catéteres de globo de elución de fármacos y se desplegaron *in vivo* como se describe a continuación.

Se prepararon ocho cubiertas estructurales de la siguiente manera (véase la tabla 5 para las ID de cubierta estructural). Para cada cubierta estructural, se fabricó un tubo de película de una película de ePTFE absorbida de elastómero como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos en trámite junto con la presente y del mismo cesionario 20080125710, titulada INFLATABLE IMBIBED POLYMER DEVICES. Se envolvieron longitudinalmente siete capas de la película, de 20 cm de anchura, en un mandril de acero inoxidable de 1,9 mm con la dirección de mecanizado de la película paralela al eje longitudinal del mandril. Esta película se sobreenvolvió con aproximadamente 2 capas de una película de ePTFE de sacrificio para evitar que el tubo forme arrugas en las etapas posteriores. El mandril se coció en un horno fijado a 225 °C durante 1,75 minutos y entonces se retiraron las capas de ePTFE de sacrificio. Cada construcción de cubierta estructural se retiró del mandril y se cortó a una longitud de 6,0 cm.

Se prepararon seis cubiertas estructurales de la siguiente manera (véase la tabla 5 para las ID de cubierta estructural). Para cada cubierta estructural, se fabricó un tubo de película de una película de ePTFE absorbida de elastómero como se describe en la publicación de patente de Estados Unidos en trámite junto con la presente y del mismo cesionario 200801257, titulada INFLATABLE IMBIBED POLYMER DEVICES. Se envolvieron longitudinalmente cinco capas de la película, de 20 cm de anchura, en un mandril de acero inoxidable de 1,7 mm con la dirección de mecanizado de la película paralela al eje longitudinal del mandril. Esta película se sobreenvolvió con aproximadamente 2 capas de una película de ePTFE de sacrificio para evitar que el tubo forme arrugas en las etapas posteriores. El mandril se coció en un horno fijado a 225 °C durante 1,75 minutos y entonces se retiraron las capas de ePTFE de sacrificio. Cada construcción de cubierta estructural se retiró del mandril y se cortó a una longitud de 6,0 cm.

Se prepararon las siguientes formulaciones de recubrimiento de paclitaxel y se resumen en la tabla 4.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,72 g/g de metanol, 0,21 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,01 g/g de dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 58,6 mg/g de paclitaxel (LC Laboratories, Woburn, MA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta disolverse. Esta formulación de recubrimiento se define en la presente memoria como formulación Ptx-MCD+.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,70 g/g de metanol, 0,19 g/g de salicilato de sodio (NS, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,36 g/g de DMSO y 69,4 mg/g de paclitaxel poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta disolverse. Esta formulación de recubrimiento se define en la presente memoria como formulación Ptx-MNS4+.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,74 g/g de etanol (EMD, Rockland, Ma), 0,07 g/g de agua, 20,0 mg/g de paclitaxel, 0,07 g/g de HPβCD, 3,2 mg/g de DMSO y 0,10 g/g de poloxámero-188 (Lutrol F68, Mutchler Inc, Harrington Park, NJ) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta disolverse. Esta formulación de recubrimiento se define en la presente memoria como formulación Ptx-Pol/CD/DMSO-30.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,72 g/g de etanol (EMD, Rockland, Ma), 0,04 g/g de agua, 30,5 mg/g de paclitaxel, 0,05 g/g de HPβCD, 18,9 mg/g de DMSO y 0,14 g/g de poloxámero-188 poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta disolverse. Esta formulación de recubrimiento se define en la presente memoria como formulación Ptx-Pol/CD/DMSO-40.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,76 g/g de metanol, 39,6 mg/g de paclitaxel, 0,20 g/g de HYAMINE®-1622 (producto n.º 53751, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta disolverse. Esta formulación de recubrimiento se define en la presente memoria como formulación Ptx-HYA.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,87 g/g de metanol, 43,5 mg/g de paclitaxel, 0,08 g/g de poloxámero-188 y 0,02 g/g de polietilenglicol (PEG, M_w = 3350 Da, producto n.º 166978, The Dow Chemical Company, Pittsburg, CA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta disolverse. Esta formulación de recubrimiento se define en la presente memoria como formulación Ptx-PoPEG.

Tras completarse la agitación, todas las formulaciones de recubrimiento eran soluciones transparentes sin ninguna precipitación visible.

Tabla 4: Formulaciones de recubrimiento de paclitaxel examinadas en el ejemplo 21

Formulación	Formulaciones de recubrimiento de paclitaxel (g de componente por g total)									
	Metanol	Etanol	Agua	Paclitaxel	HPβCD	NS	DMSO	Poloxámero	Hyamine	PEG
Ptx-MCD+	0,7214	-	-	0,0586	0,2100	-	0,0100	-	-	-
Ptx-MNS4+	0,7030	-	-	0,0694	-	0,1918	0,0359	-	-	-
Ptx-Pol/CD/DMSO-30	-	0,7428	0,0687	0,0200	0,0659	-	0,0032	0,0995	-	-
Ptx-Pol/CD/DMSO-40	-	0,7173	0,0442	0,0305	0,0490	-	0,0189	0,1400	-	-
Ptx-HYA	0,7610	-	-	0,0396	-	-	-	-	0,1994	-
Ptx-PoPEG	0,8716	-	-	0,0435	-	-	-	0,0849	-	0,0241

Cada cubierta estructural (preparada como se describe anteriormente) se deslizó por separado sobre un mandril que se rotó posteriormente. Mientras se rotaban las cubiertas, se aplicaron 100 µl de una de las formulaciones de paclitaxel descritas anteriormente (y en la tabla 4) a una sección intermedia de 40 mm de longitud de la cubierta estructural de acuerdo con el programa mostrado en la tabla 5. Cada cubierta recubierta se secó después en un horno a aproximadamente 75 °C durante 20 minutos.

Se obtuvo una cinta de película de ePTFE que tenía las siguientes características. Anchura (paralela a la dirección de mecanizado): 10 cm. Resistencia a la tracción de la matriz, dirección de mecanizado: 634,31 MPa (92 000 psi). Resistencia a la tracción de la matriz, dirección transversal: 3,93 MPa (570 psi). Densidad: 0,52 g/cc. Longitud media de las fibrillas: 30 µm, alcanzada por examen de una fotomicrografía electrónica de barrido del material.

Esta cinta película de ePTFE se usó para preparar catorce fundas externas de la siguiente manera. Para cada funda, se creó un tubo de película envolviendo longitudinalmente dos capas de la cinta de película caracterizada anteriormente sobre un mandril de 2,5 mm de diámetro con la dirección de mecanizado de la película paralela al eje longitudinal del mandril. Esta película se sobreenvolvió con aproximadamente 1 capa de un ePTFE de sacrificio. El mandril cubierto con película se coció en un horno fijado a 380 °C durante 6 minutos y después se retiró la capa de ePTFE de sacrificio. Esta construcción de funda se retiró del mandril y se cortó a una longitud de 6,0 cm.

Cada una de las catorce fundas externas se modificó con un recubrimiento hidrófilo usando el siguiente método. Las fundas se sumergieron completamente en un baño de alcohol isopropílico al 100 % durante 30 segundos, entonces se transfirieron a un baño que contenía poli(alcohol vinílico) al 2 % (g/ml) en agua desionizada (DI) y se dejaron permanecer durante 20 minutos. Entonces las fundas se aclararon en agua DI durante 15 minutos. Tras completarse el aclarado, las fundas se transfirieron a un baño que contenía glutaraldehído al 2 % (ml/ml) y ácido clorhídrico al 1% (ml/ml) en agua DI. Las fundas permanecieron en este baño durante 15 minutos y después se transfirieron a un aclarado de agua DI durante 15 minutos adicionales. Todas las fundas se dejaron secar en aire ambiental durante aproximadamente 2 horas.

Se obtuvieron catorce catéteres de globo de Bavaria Medizin Technologie (BMT, Oberpfaffenhofen, Alemania, modelo n.º BMT-035, con dimensiones de globo de 6,0 mm x 40 mm o 5,0 mm x 40 mm) o Creagh Medical, LTD (Galway, Irlanda, modelo n.º PN00084-540L, con dimensiones de globo de 5,0 mm x 40 mm) (véase la tabla 5).

Una cubierta estructural recubierta (de la tabla 5) se centró sobre cada globo alineando los extremos distal y proximal del recubrimiento de fármaco con las bandas de marcador del globo. Se aplicó imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) al extremo de la capa estructural recubierta y el catéter circundante. Los extremos de la capa estructural recubierta entonces se fijaron de manera firme al catéter de globo usando aproximadamente cinco capas de una anchura de aproximadamente 6,4 mm de película de refuerzo de ePTFE. Las capas de película de refuerzo se envolvieron de manera circunferencial alrededor de los extremos de la cubierta mientras se aplicaba Loctite 4981 a la película.

Entonces se colocó una funda externa sobre la cubierta estructural recubierta (ahora fijada a un catéter de globo) con sus extremos alineados. Se aplicó imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) al extremo de la funda externa y el catéter circundante. Los extremos de la funda externa entonces se fijaron de manera firme al catéter de globo usando aproximadamente cinco capas de una anchura de aproximadamente 6,4 mm de película de refuerzo de ePTFE. Las capas de película de refuerzo se envolvieron de manera circunferencial alrededor de los extremos de la funda externa mientras se aplicaba Loctite 4981 a la película.

Cada catéter de globo se desplegó en una arteria femoral porcina como se describe a continuación.

Antes de la cirugía, se usó angiografía de cada sitio de tratamiento para obtener las mediciones de diámetro y longitud del vaso y para determinar la presión de inflado del globo aproximada necesaria para un sobredimensionamiento de aproximadamente un 20-30 %. Cada catéter de globo se rastreó al sitio de tratamiento y se infló durante 60 segundos y, posteriormente, se desinfló y se retiró del animal. El animal se mantuvo con vida durante 1 hora o 24 horas con flujo de sangre a través del sitio de tratamiento.

Después de este periodo de tiempo, se sacrificó a cada animal. Entonces, se expuso el segmento de vaso arterial tratado, se fijó a un dispositivo de retención longitudinal y se escindió. También se recogió una arteria remota, no tratada (la arteria carótida) para evaluar el posible suministro sistémico del fármaco hasta un sitio remoto.

Se retiró tejido adiposo de la adventicia de cada segmento arterial recogido. Entonces, se cortaron cuidadosamente secciones transversales radiales (100 ± 50 mg) de cada arteria tratada y de control. Se anotó la masa de cada sección y su ubicación a lo largo de la longitud de tratamiento. También se recogieron las secciones distal y proximal del vaso con respecto a las zonas de tratamiento.

Las secciones del vaso se analizaron para la concentración de paclitaxel por CL/EM-EM. Para cada arteria tratada, se calcularon las concentraciones medias de fármaco en los segmentos proximal, tratado, distal y remoto como la concentración promedio de fármaco de todas las secciones en el segmento indicado (tabla 5). Entonces se calcularon

las medias por tratamiento promediando las medias de los segmentos con n = 2 arterias para cada grupo de tratamiento de 24 h (figura 26) y n = 3 arterias para cada grupo de tratamiento de 1 h (figura 27).

Como se muestra en la tabla 5 y las figuras 26 y 27, el despliegue de cada catéter de globo suministró satisfactoriamente paclitaxel al sitio de tratamiento con suministro mínimo del fármaco a sitios de tejido vascular adyacentes o remotos.

Tabla 5: Resumen de las concentraciones de paclitaxel (ng de fármaco por g de tejido) en los segmentos arteriales proximal a, dentro del sitio de tratamiento de, distal de o remoto respecto al tejido tratado por despliegue del catéter de globo 1 h o 24 h después del despliegue

ID de cubierta estructural/dispositivo		Formulación de recubrimiento	Fabricante del globo diámetro	Tiempo (después del despliegue)	Arteria	Promedio de paclitaxel por segmento (ng de fármaco/g de tejido)			
ID	N.º de capas de película, diámetro interno					Proximal	Tratamiento	Distal	Remoto
DEB585	7 capas, 1,9 mm de diámetro (desinflado)	Ptx-MNS4+	BMT, 5 mm	24 h	1203-L	41	97	83	0
DEB588					1204-R	61	320	18	0
DEB532		Ptx-MCD+	BMT, 6 mm		1201-R	9	581	18	0
DEB531					1201-L	14	1218	44	0
DEB597		Ptx-Pol/CD/DMSO-40	BMT, 5 mm		1203-R	269	264	81	0
DEB601					1204-L	33	254	63	0
DEB529		Ptx-Pol/CD/DMSO-30			1219-R	111	695	120	0
DEB530					1219-L	65	988	92	0
DEB746	5 capas, 1,7 mm de diámetro (desinflado)	Ptx-PoPEG	Creagh, 5 mm	1 h	1239-R	482	75790	15746	0
DEB747					1246-L	2424	5120	567	0
DEB745					1241-R	340	11500	705	0
DEB736		Ptx-HYA			1239-L	12726	949000	14367	0
DEB738					1246-R	24830	891500	16300	0
DEB737					1241-L	5538	351500	12800	0

Ejemplo 22: Formulaciones de recubrimiento de paclitaxel

Se prepararon las siguientes formulaciones de recubrimiento de paclitaxel (y se resumen en la tabla 6) como se describe a continuación.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,87 g/g de metanol, 44,4 mg/g de paclitaxel, 0,09 g/g de poloxámero-188 poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta disolverse. Esta formulación de recubrimiento se define en la presente memoria como formulación Ptx-POLO.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,86 g/g de metanol, 41,7 mg/g de paclitaxel y 0,10 g/g de vitamina B3 (niacinamida, calidad USP, Spectrum Chemicals & Laboratory Products, New Brunswick, NJ) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta disolverse. Esta formulación de recubrimiento se define en la presente memoria como formulación Ptx-VB.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,82 g/g de metanol, 39,5 mg/g de paclitaxel, 0,04 g/g de vitamina E (α-tocoferol, producto n.º T3251, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,10 g/g de vitamina B3, poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta disolverse. Esta formulación de recubrimiento se define en la presente memoria como formulación Ptx-VBE.

Tras completarse la agitación, todas las formulaciones de recubrimiento eran soluciones transparentes sin ninguna precipitación visible.

Tabla 6: Formulaciones de recubrimiento de paclitaxel examinadas en el ejemplo 22

Formulación	Formulaciones de recubrimiento de paclitaxel (g de componente por g total)				
	Metanol	Paclitaxel	Vitamina E	Vitamina B3	Poloxámero
Ptx-POLO	0,8676	0,0444	-	-	0,0880
Ptx-VBE	0,8204	0,0395	0,0399	0,1002	-
Ptx-VB	0,8550	0,0417	-	0,1033	-

Se prepararon cubiertas estructurales según los métodos descritos en el ejemplo 21 y como se detalla en la tabla 7. Cada cubierta estructural se deslizó por separado sobre un mandril que se rotó posteriormente. Mientras se rotaban las cubiertas, se aplicaron 100 µl de una de las formulaciones de paclitaxel descritas en la tabla 6 a una sección intermedia de 40 mm de longitud de la cubierta estructural. Cada cubierta recubierta se secó después en un horno fijado a 75 °C durante 20 minutos.

Siguiendo los métodos del ejemplo 21, cada cubierta estructural recubierta se usó en la construcción de un globo de elución de fármacos. En resumen, se prepararon fundas externas como se describe en el ejemplo 21. Cada funda externa se modificó con un recubrimiento hidrófilo usando los métodos descritos en el ejemplo 21.

Se obtuvieron catéteres de globo de Bavaria Medizin Technologie (BMT, Oberpfaffenhofen, Alemania, modelo n.º BMT-035, con dimensiones de globo de 6,0 mm x 40 mm o 5,0 mm x 40 mm) o Creagh Medical, LTD (Galway, Irlanda, modelo n.º PN00084-540L, con dimensiones de globo de 5,0 mm x 40 mm).

Entonces se fijó una cubierta estructural recubierta a un catéter de globo usando los métodos descritos en el ejemplo 21. Entonces se colocó una funda externa sobre la cubierta estructural recubierta (ahora fijada a un catéter de globo) con sus extremos alineados. La funda externa se fijó al catéter de globo según los métodos del ejemplo 21.

Tabla 7: Globos de elución de fármacos construidos usando formulaciones examinadas en el ejemplo 22

ID de cubierta estructural/dispositivo		Formulación de recubrimiento	Fabricante del globo, diámetro
ID	N.º de capas de película, diámetro interno		
DEB629	7 capas, 1,9 mm de diámetro (desinflado)	Ptx-VB	BMT, 5mm
DEB630			
DEB631			
DEB642		Ptx-VBE	BMT, 5mm
DEB643			
DEB641			
DEB727	5 capas, 1,7 mm de diámetro (desinflado)	Ptx-POLO	Creagh, 5 mm
DEB728			
DEB729			

Ejemplo 23: Formulaciones alternativas

Las siguientes formulaciones de fármaco pueden sustituirse por las descritas en el ejemplo 21.

Se prepara una formulación de recubrimiento de rapamicina que contiene 0,76 g/g de metanol, 39,6 mg/g de rapamicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,20 g/g de HYAMINE®-1622 (producto n.º 53751, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados hermético y agitando durante una noche.

Se prepara una formulación de recubrimiento de rapamicina que contiene 0,87 g/g de metanol, 43,5 mg/g de rapamicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,08 g/g de poloxámero-188 y 0,02 g/g de polietilenglicol (PEG, M_w = 3350 Da, producto n.º 166978, The Dow Chemical Company, Pittsburg, CA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados hermético y agitando durante una noche.

Se prepara una formulación de recubrimiento de everólimus que contiene 0,76 g/g de metanol, 39,6 mg/g de everólimus (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/g de HYAMINE®-1622 poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados hermético y agitando durante una noche.

Se prepara una formulación de recubrimiento de everólimus que contiene 0,87 g/g de metanol, 43,5 mg/g de everólimus (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,08 g/g de poloxámero-188 y 0,02 g/g de polietilenglicol (PEG, M_w = 3350 Da, producto n.º 166978, The Dow Chemical Company, Pittsburg, CA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados hermético y agitando durante una noche.

Se prepara una formulación de recubrimiento de dicumarol que contiene 0,76 g/g de metanol, 39,6 mg/g de dicumarol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,20 g/g de HYAMINE®-1622 (producto n.º 53751, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados hermético y agitando durante una noche.

Se prepara una formulación de recubrimiento de dicumarol que contiene 0,87 g/g de metanol, 43,5 mg/g de dicumarol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,08 g/g de poloxámero-188 y 0,02 g/g de polietilenglicol (PEG, M_w = 3350 Da, producto n.º 166978, The Dow Chemical Company, Pittsburg, CA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados hermético y agitando durante una noche.

Se prepara una formulación de recubrimiento de zotarólimus que contiene 0,76 g/g de metanol, 39,6 mg/g de zotarólimus (LC Laboratories, Woburn, MA), 0,20 g/g de HYAMINE®-1622 (producto n.º 53751, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados hermético y agitando durante una noche.

Se prepara una formulación de recubrimiento de zotarólimus que contiene 0,87 g/g de metanol, 43,5 mg/g de zotarólimus (LC Laboratories, Woburn, MA), 0,08 g/g de poloxámero-188 y 0,02 g/g de polietilenglicol (PEG, M_w = 3350 Da, producto n.º 166978, The Dow Chemical Company, Pittsburg, CA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados hermético y agitando durante una noche.

Se prepara una formulación de recubrimiento de docetaxel que contiene 0,76 g/g de metanol, 39,6 mg/g de docetaxel (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/g de Hyamine-1622 (producto n.º 53751, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados hermético y agitando durante una noche.

Se prepara una formulación de recubrimiento de docetaxel que contiene 0,87 g/g de metanol, 43,5 mg/g de docetaxel (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,08 g/g de poloxámero-188 y 0,02 g/g de polietilenglicol (PEG, M_w = 3350 Da, producto n.º 166978, The Dow Chemical Company, Pittsburg, CA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados hermético y agitando durante una noche.

Se prepara una formulación de recubrimiento de docetaxel que contiene 0,62 g/g de agua DI, 0,37 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de docetaxel (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se prepara una formulación de recubrimiento de docetaxel que contiene 0,73 g/g de metanol, 0,22 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de docetaxel (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante una noche a temperatura ambiente.

Se han expuesto numerosas características y ventajas de la presente invención en la descripción precedente, incluyendo realizaciones preferidas y alternativas junto con detalles de la estructura y función de la invención. La divulgación está pensada únicamente de manera ilustrativa y, por tanto, no se pretende que sea exhaustiva. Será evidente para los expertos en la materia que pueden hacerse diversas modificaciones, especialmente en cuestiones de estructura, materiales, elementos, componentes, forma, tamaño y disposición de partes dentro de los principios de la invención, en toda su extensión indicada por el amplio significado general de los términos en que se expresan las reivindicaciones adjuntas. En la medida en que estas diversas modificaciones no se alejen del alcance de las reivindicaciones adjuntas, se pretende que estén englobabas en las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico que comprende:

a. un miembro expandible;

b. en el que el miembro expandible está revestido con una pluralidad de limitaciones, o una plantilla que define aberturas a través de las que sobresale el miembro expandible subyacente durante el inflado;

c. un recubrimiento hidrófilo que comprende un agente terapéutico dispuesto alrededor de dicho miembro expandible;

d. una funda que tiene una superficie interna y una superficie externa, en el que dicha funda comprende una microestructura permeable de manera variable compuesta de nudos interconectados por fibrillas que inicialmente limita la transferencia no pretendida de dicho agente terapéutico a través de dicha funda cuando dicha funda tiene una microestructura sustancialmente cerrada;

e. en el que dicho recubrimiento está dispuesto sobre la superficie interna de dicha fundad; y

f. en el que dicho miembro expandible y funda se expanden, dicha funda tiene una microestructura abierta y permite la transferencia de dicho agente terapéutico a una zona externa a dicha funda.

2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico se transfieren a una zona externa a dicha funda.

3. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que dicha funda permite la transferencia rápida de dicho recubrimiento y agente terapéutico a una zona externa a la funda.

4. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que dicha funda se trata con un agente humectante.

5. El dispositivo médico de la reivindicación 4, en el que dicho agente humectante se selecciona del grupo que consiste en recubrimientos de heparina, poli(alcohol vinílico), polietilenglicol, polipropilenglicol, dextrano, agarosa, alginato, poliacrilamida, poliglicidol, poli(alcohol vinílico-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenoglicol), poli(acetato de vinilo-co-alcohol vinílico), poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamidina), poli(ácido acrílico), polilisina, polietilenimina, polivinilpirrolidona, polihidroxietilmetacrilato y polisulfona, y sus copolímeros, en solitario o en combinación, opcionalmente en el que dicho agente humectante es poli(alcohol vinílico).

6. El dispositivo médico de la reivindicación 4, en el que dicha funda se impregna antes de la expansión, pero dicha funda limita sustancialmente la transferencia de dicho agente terapéutico a una zona externa a dicha funda en el estado no expandido, opcionalmente en el que dicha funda experimenta humedecimiento como resultado de un procedimiento preparatorio preinserción.

7. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que dicha funda que comprende dicha microestructura permeable de manera variable tiene una microestructura sustancialmente cerrada cuando la funda no está en estiramiento y una microestructura abierta cuando la funda está estirada.

8. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo médico comprende un catéter.

9. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que dicha funda limita la transferencia de partículas fuera de dicha funda mayores de aproximadamente 25 micrómetros de tamaño.

10. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que dicho miembro expandible es un globo médico.

11. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que dicha funda se humedece rápidamente durante la expansión y dicha funda permite la rápida transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico.

12. El dispositivo médico de la reivindicación 11, en el que dicha funda experimenta humedecimiento microscópico en un vaso mientras dicho miembro expandible y funda están en el estado no expandido y se están suministrando en una ubicación deseada dentro de un vaso.

13. El dispositivo médico de la reivindicación 11, en el que los líquidos corporales impregnan sustancialmente la funda según se expande dicha funda.

14. El dispositivo médico de la reivindicación 11, en el que sustancialmente la totalidad de dicha funda está húmeda en el momento en que dicha funda está completamente expandida, o en el que dicho humedecimiento de la funda se facilita cuando dicha funda está en contacto con la pared del vaso.

15. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que dicha funda comprende al menos un material seleccionado del grupo que consiste en un fluoropolímero, poliamidas, poliuretano, poliolefinas, poliésteres, poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico) y carbonato de trimetileno.

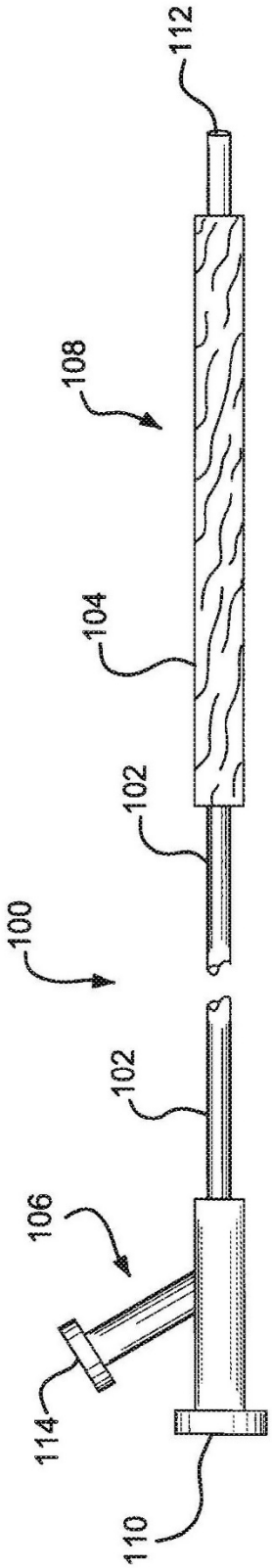

FIG. 1

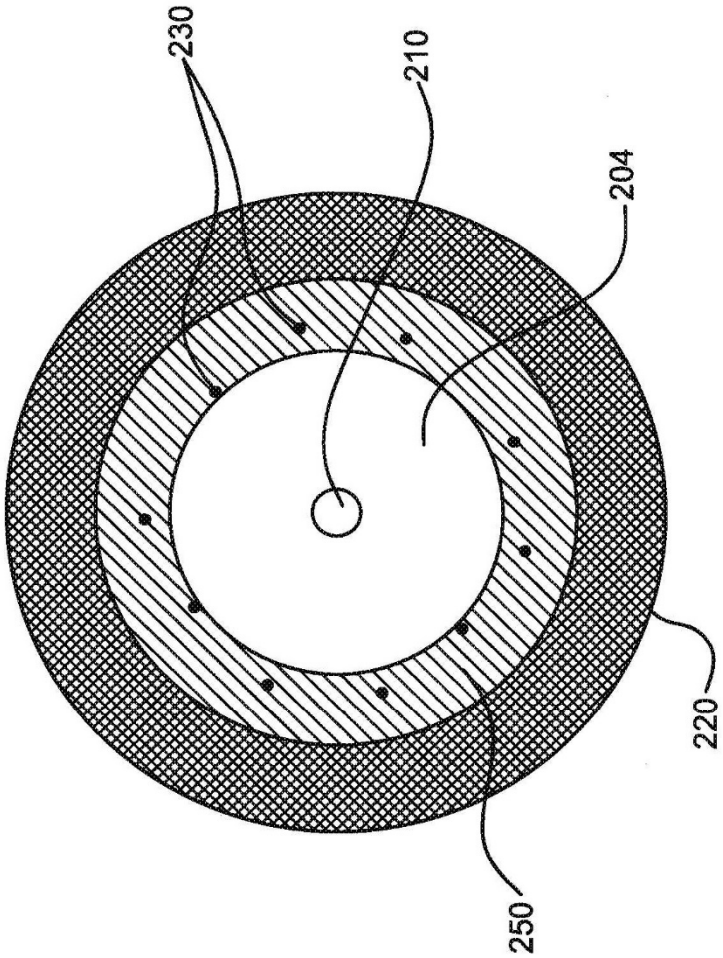

FIG. 2A

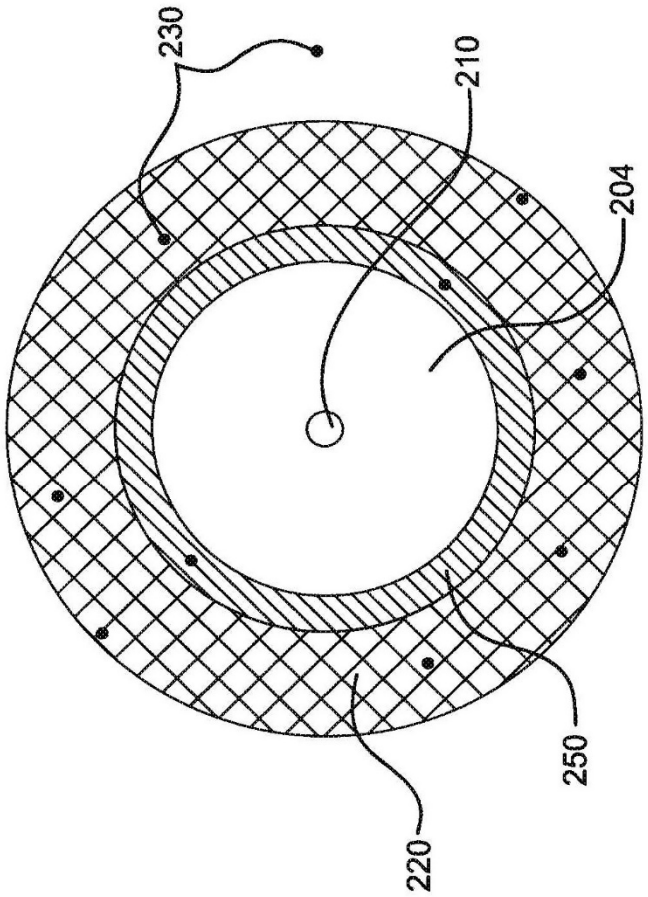

FIG. 2B

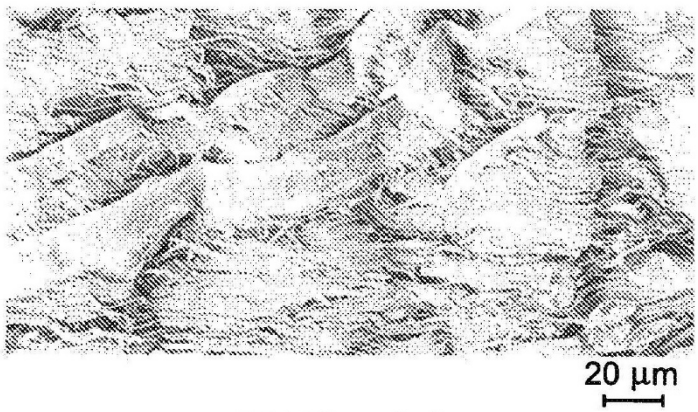

FIG. 3A

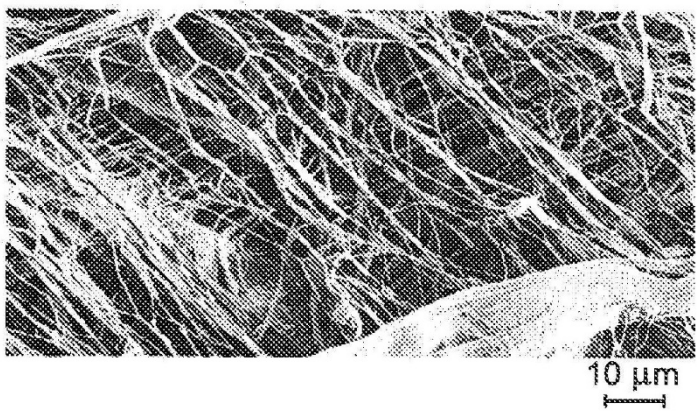

FIG. 3B

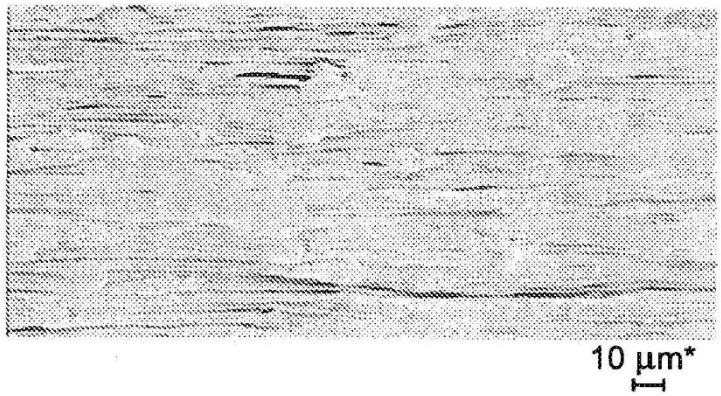

FIG. 3C

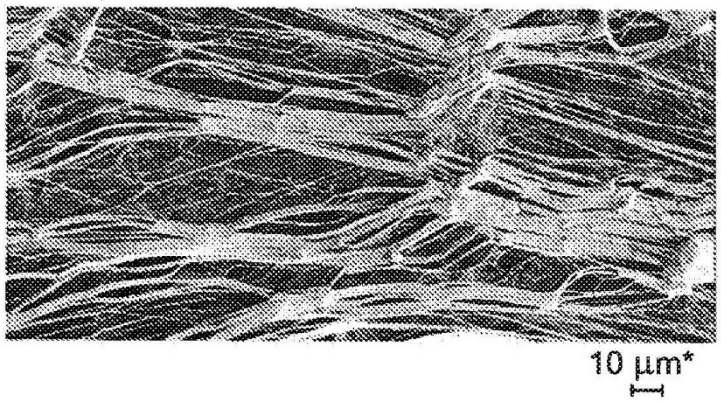

FIG. 3D

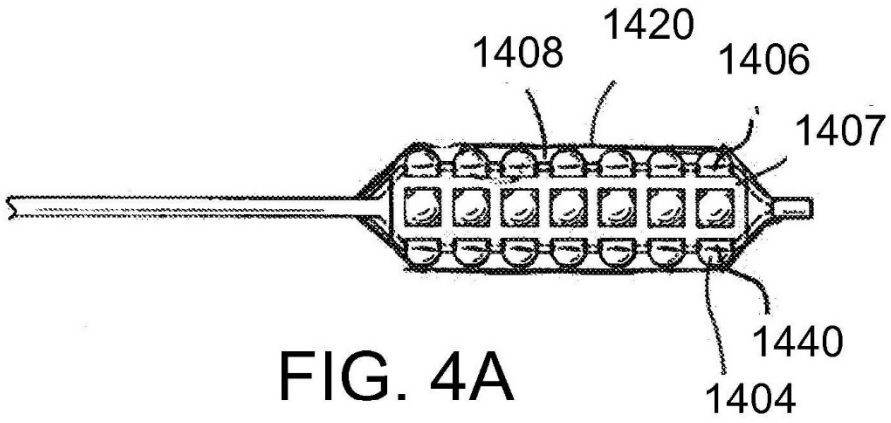

FIG. 4A

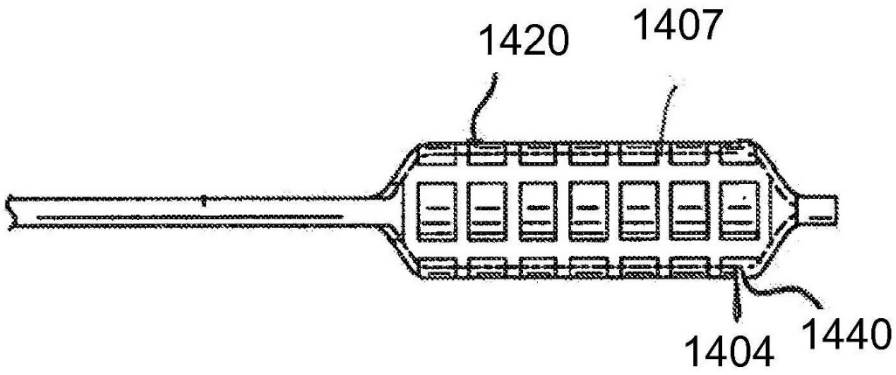

FIG. 4B

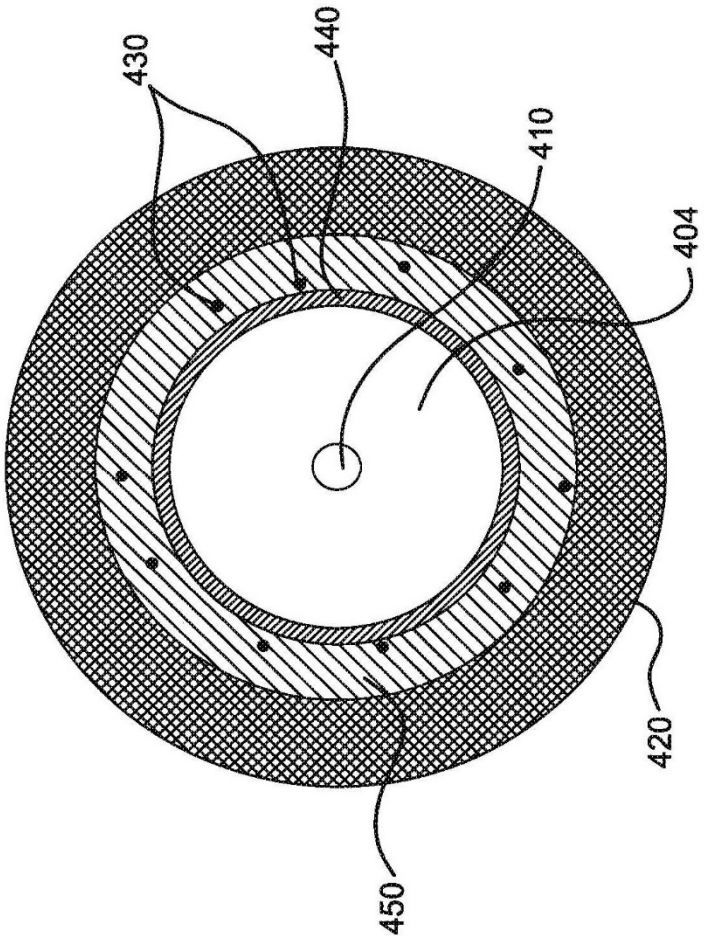

FIG. 5

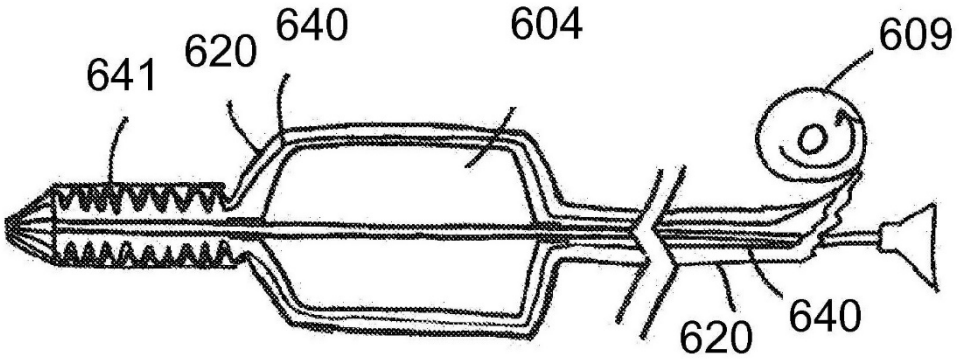

FIG. 6

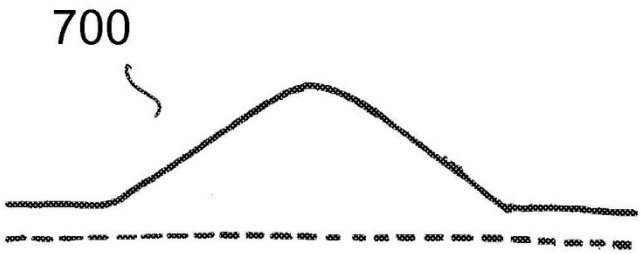

FIG. 7A

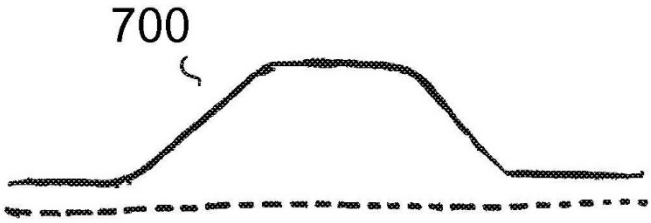

FIG. 7B

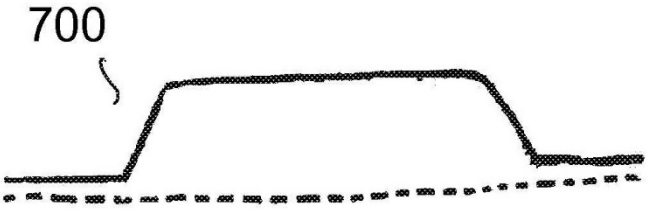

FIG. 7C

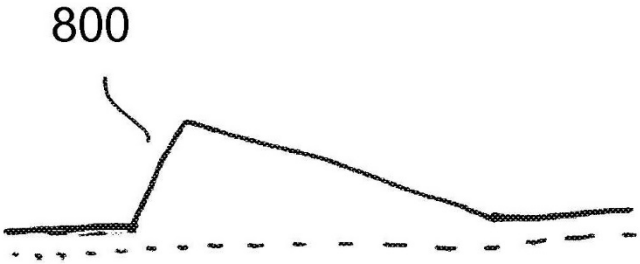

FIG. 8A

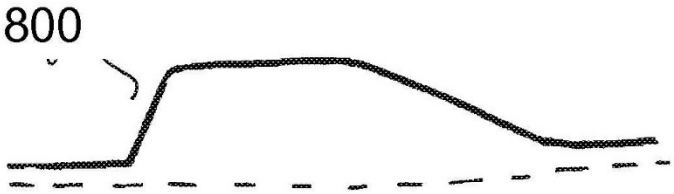

FIG. 8B

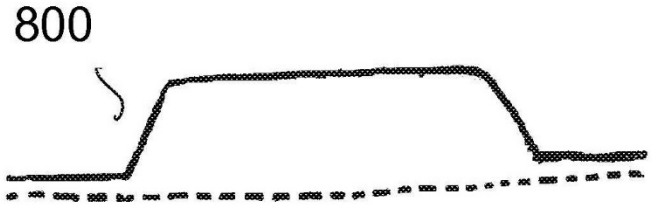

FIG. 8C

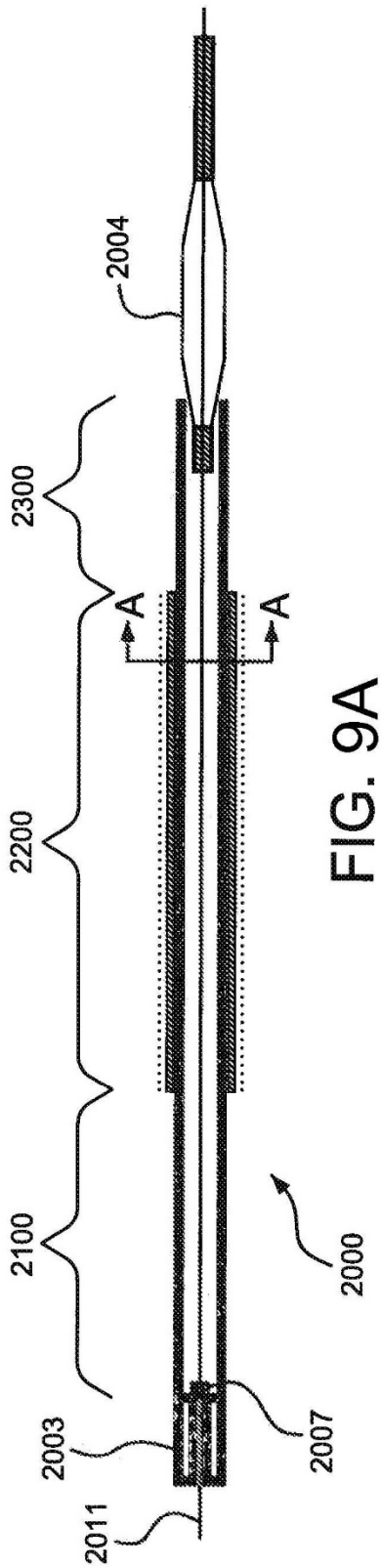

FIG. 9A

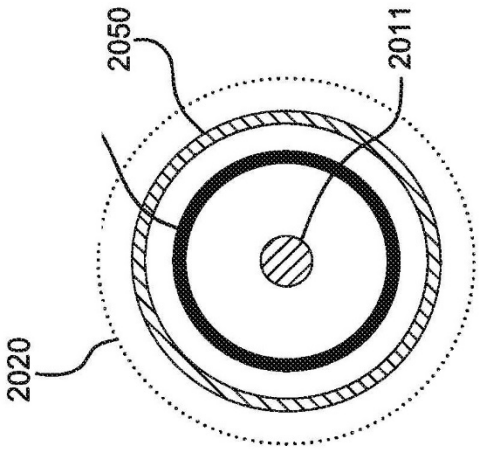

FIG. 9B

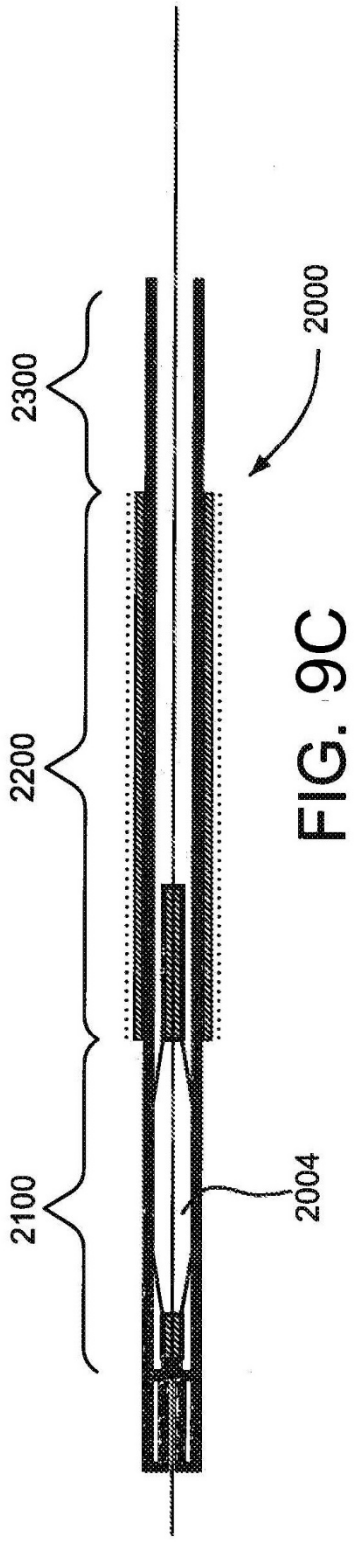

FIG. 9C

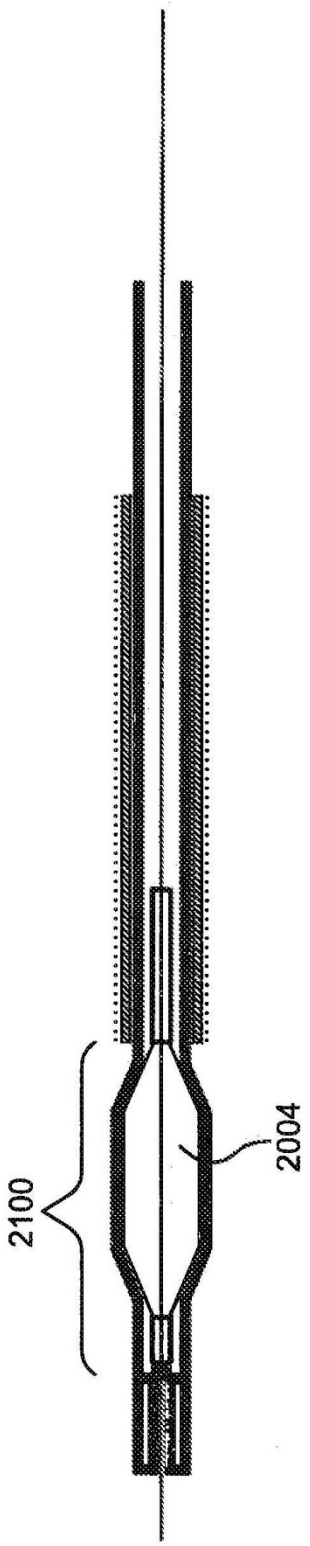

FIG. 9D

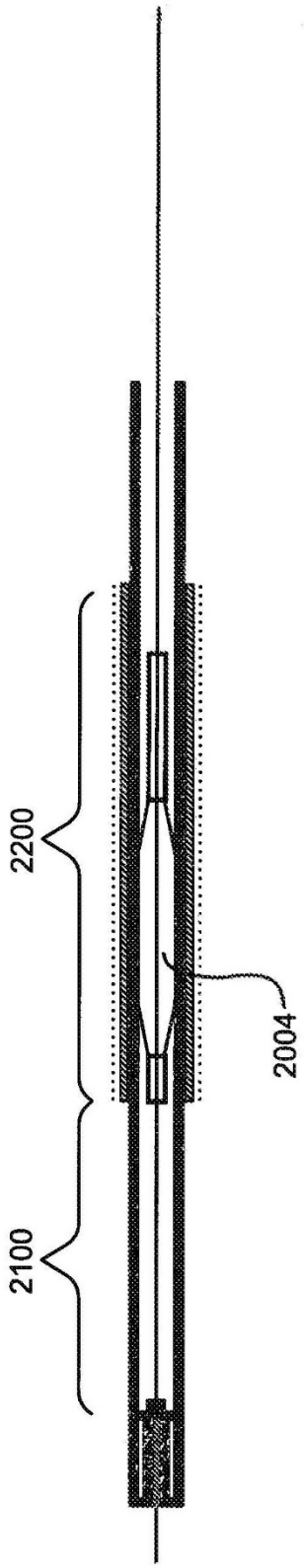

FIG. 9E

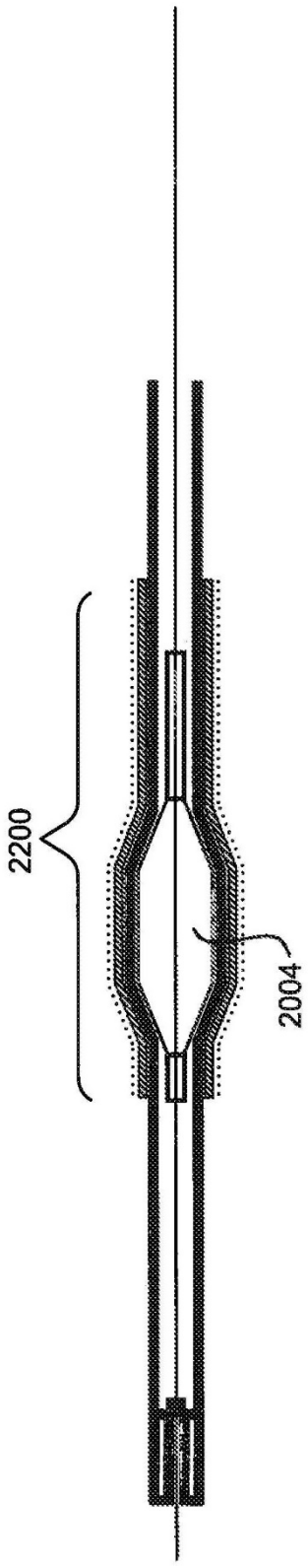

FIG. 9F

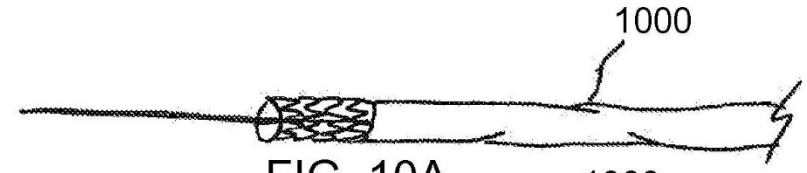

FIG. 10A

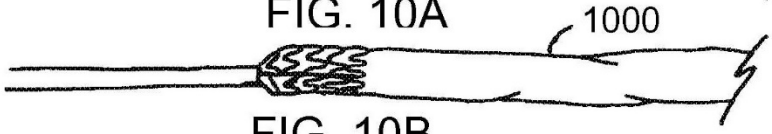

FIG. 10B

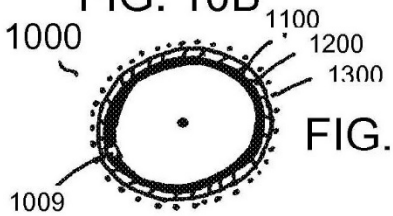

FIG. 10C

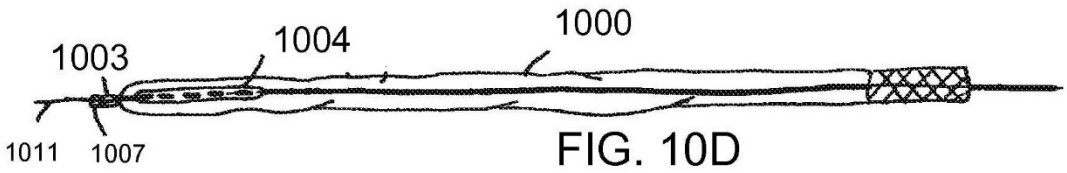

FIG. 10D

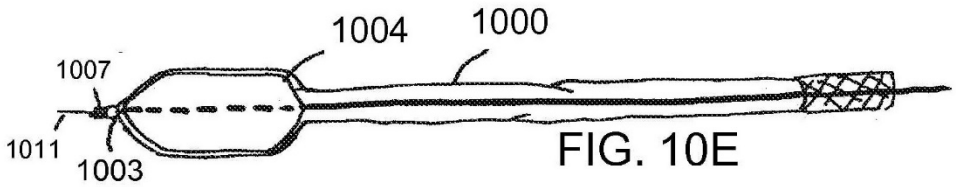

FIG. 10E

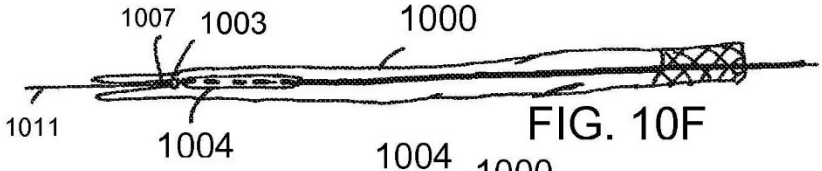

FIG. 10F

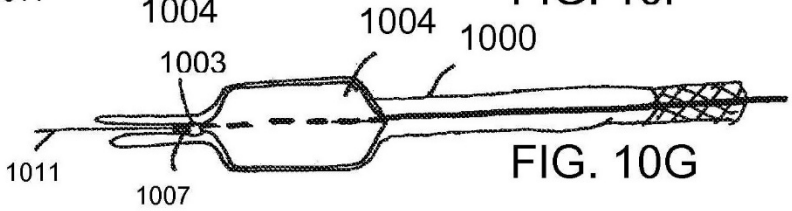

FIG. 10G

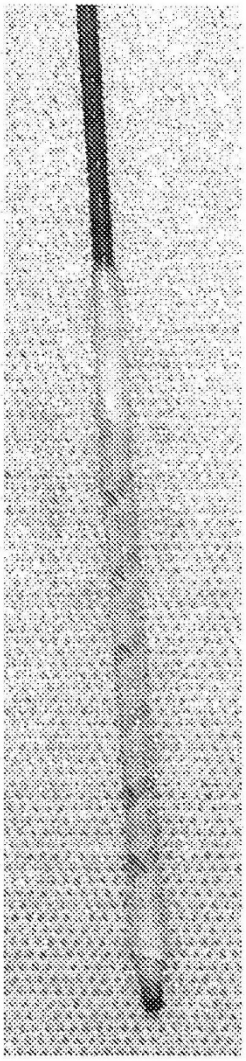

FIG. 11A

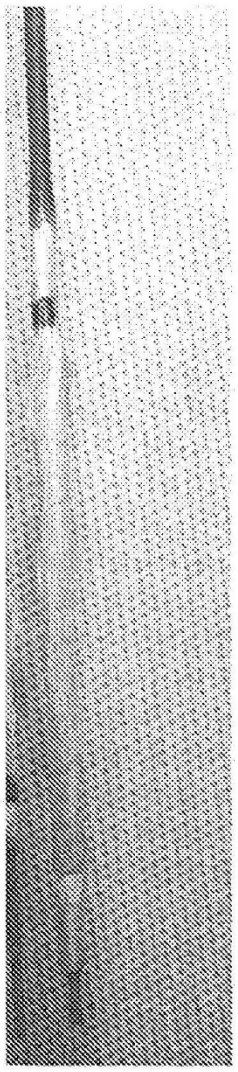

FIG. 11B

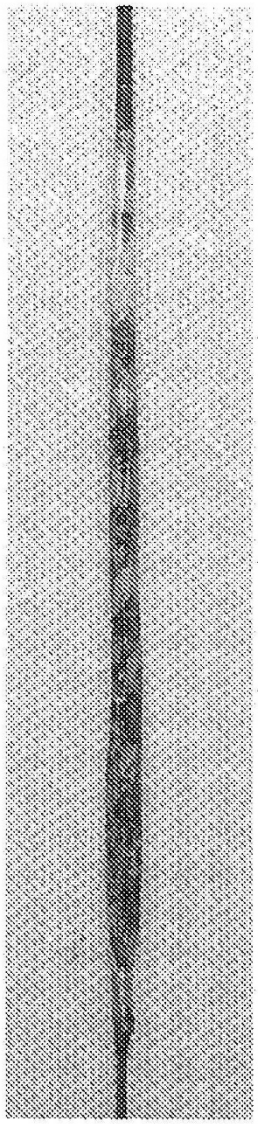

FIG. 12A

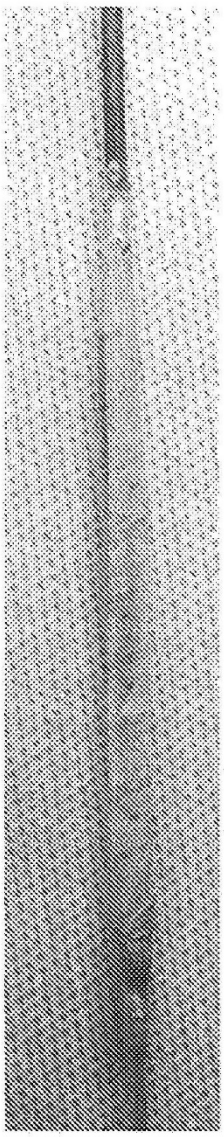

FIG. 12B

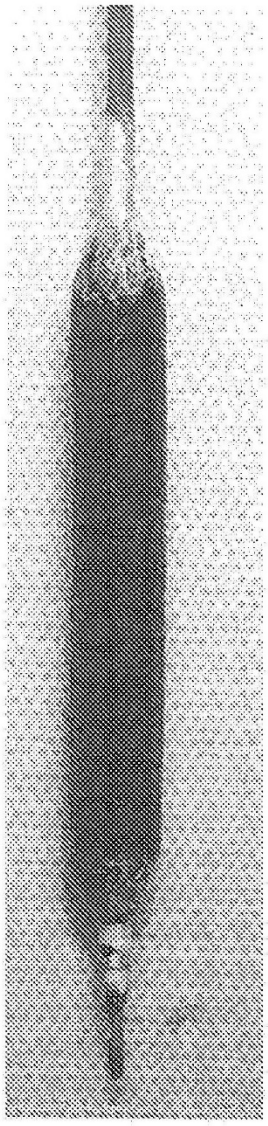

FIG. 13A

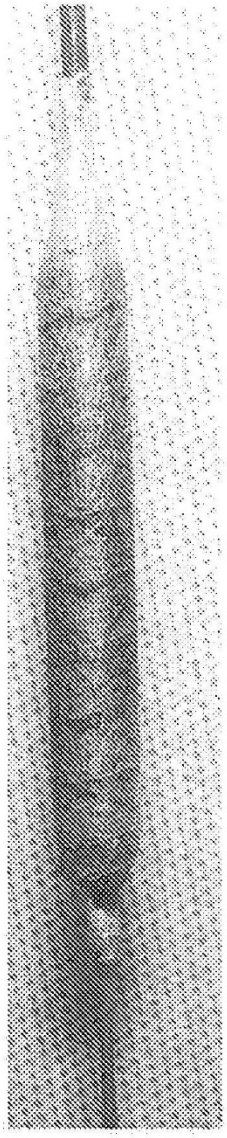

FIG. 13B

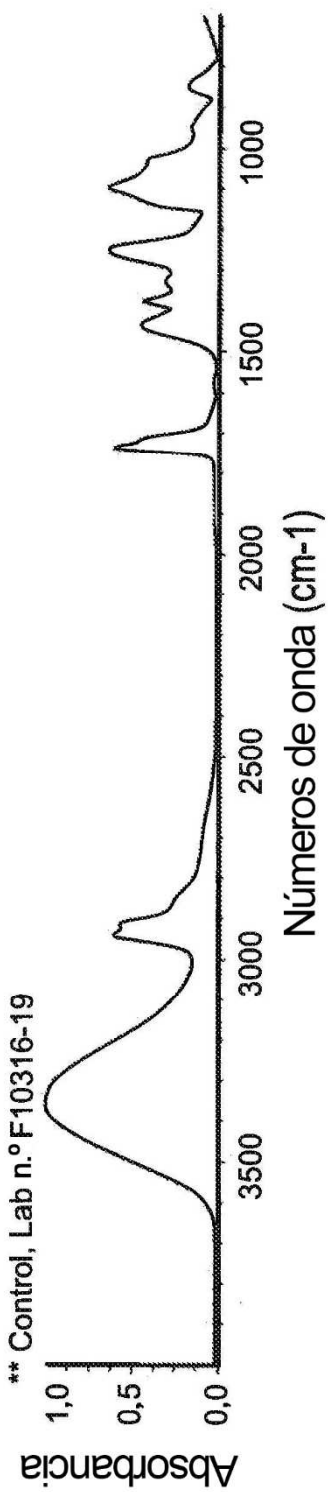

FIG. 14A

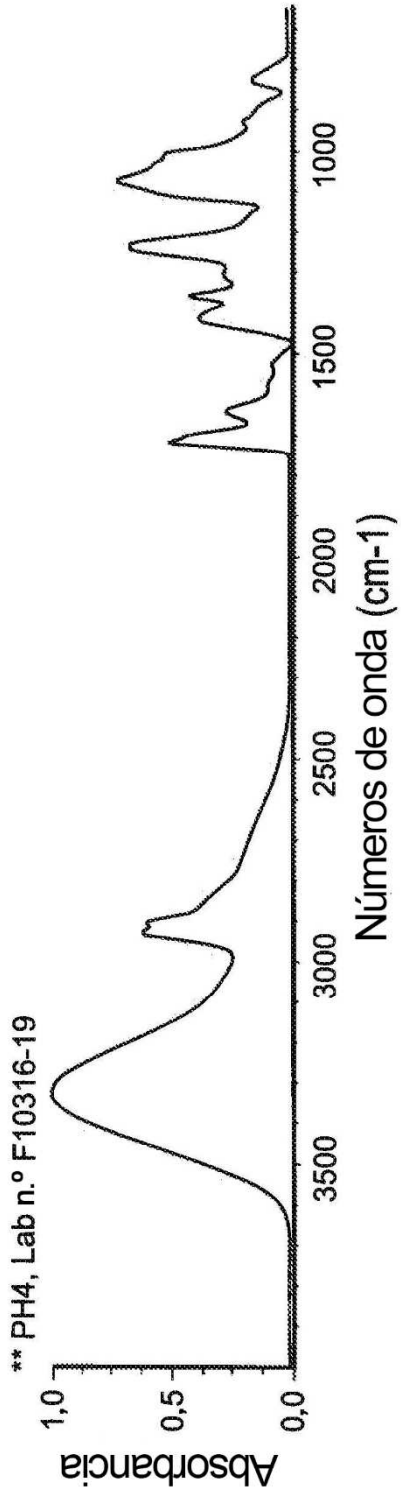

FIG. 14B

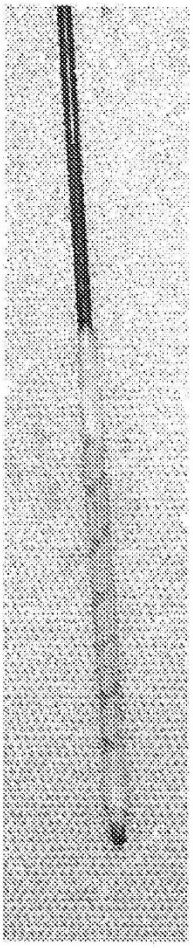

FIG. 15A

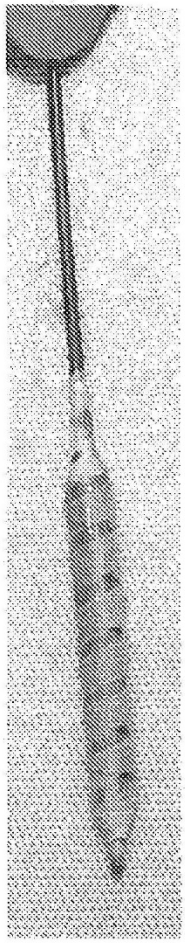

FIG. 15B

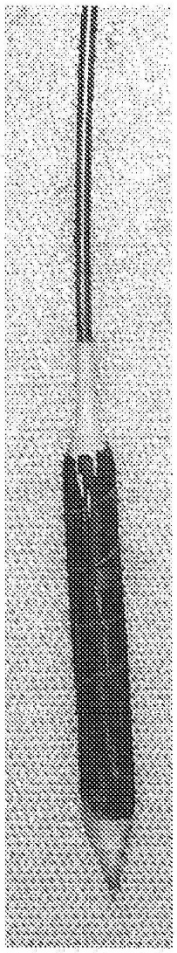

FIG. 15C

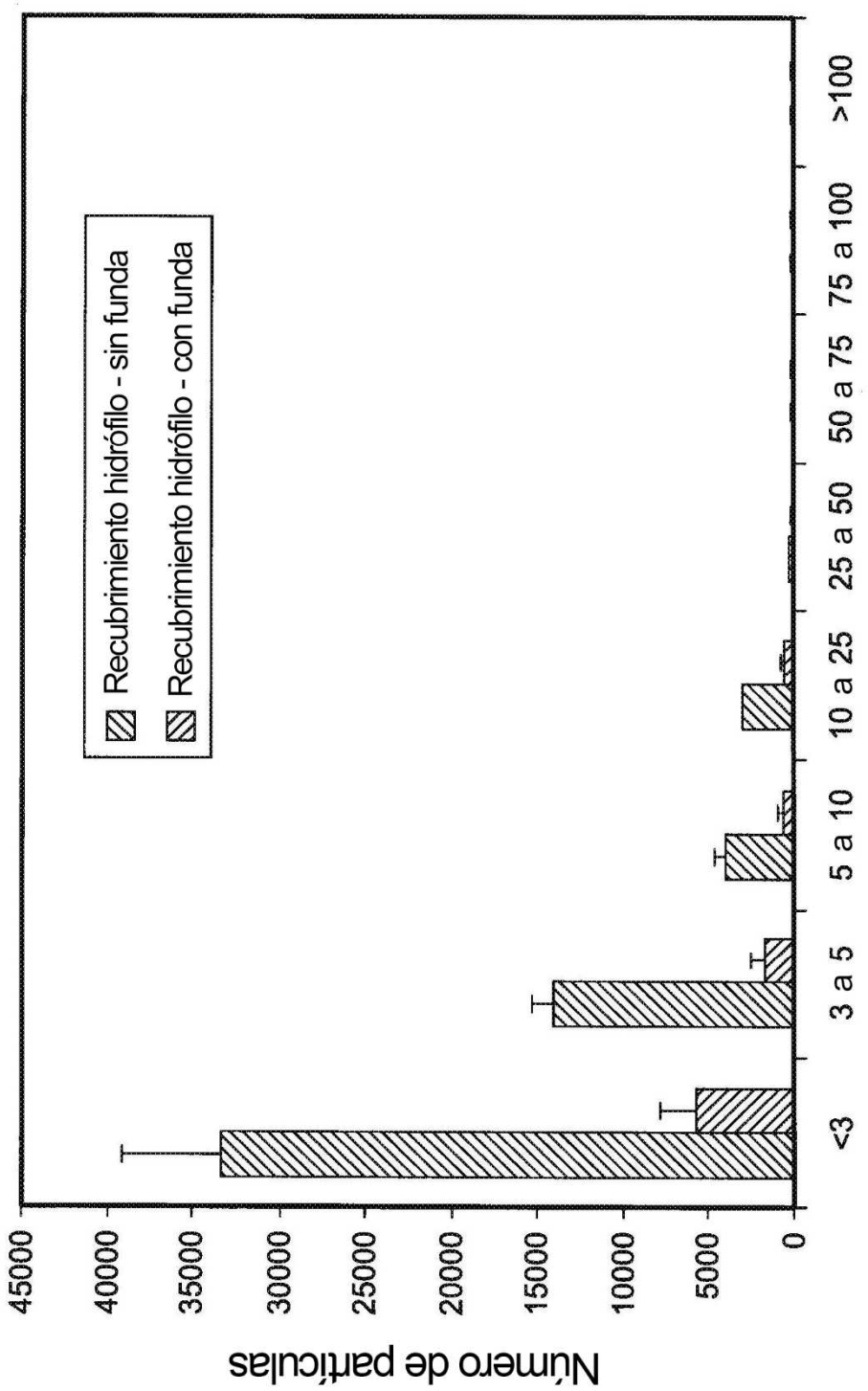
Recubrimiento hidrófilo - sin funda
Recubrimiento hidrófilo - con funda
Número de partículas
45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
<3
3 a 5
5 a 10
10 a 25
25 a 50
50 a 75
75 a 100
>100
Tamaño de partícula (micrómetros)

FIG. 16

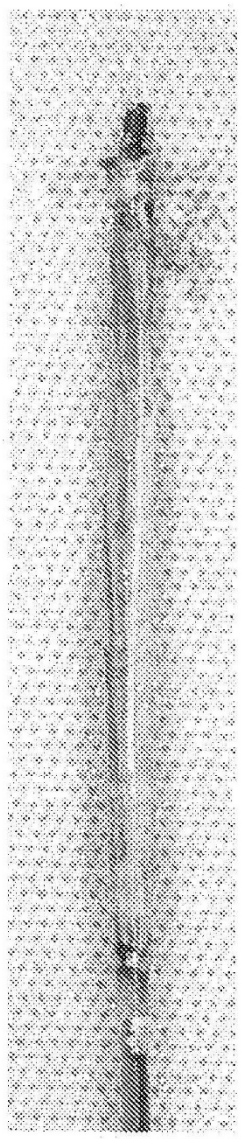

FIG. 17A

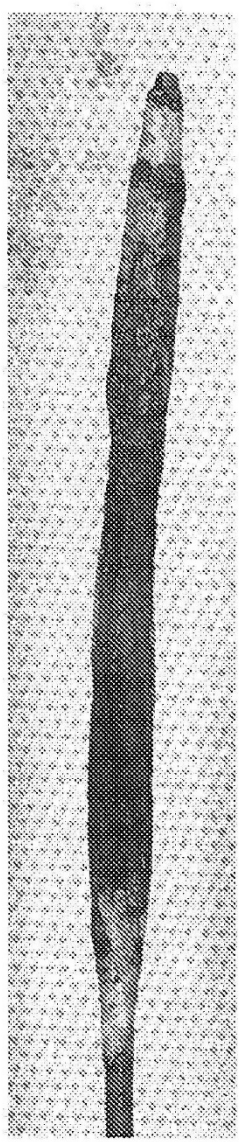

FIG. 17B

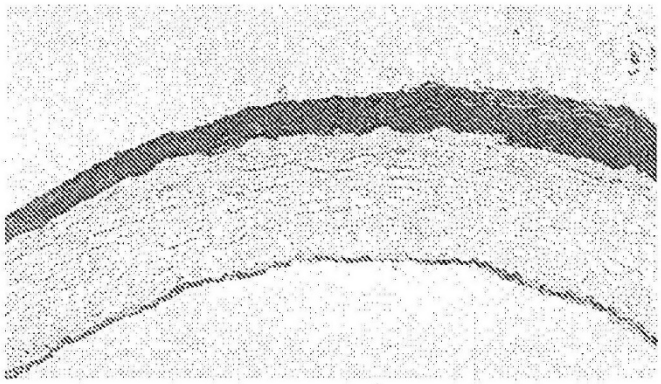

FIG. 18A

FIG. 18B

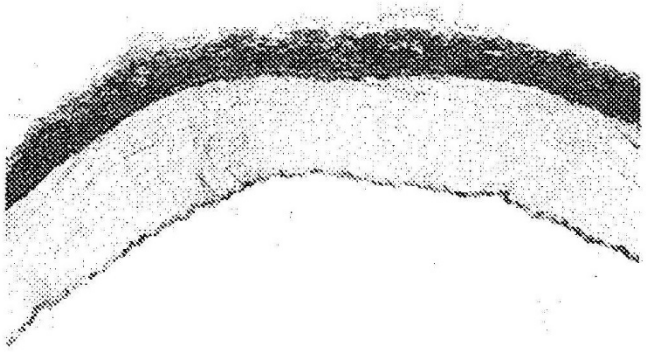

FIG. 18C

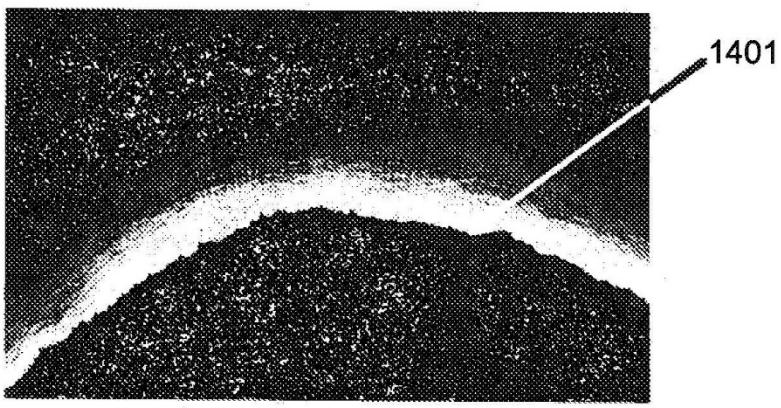

FIG. 18D

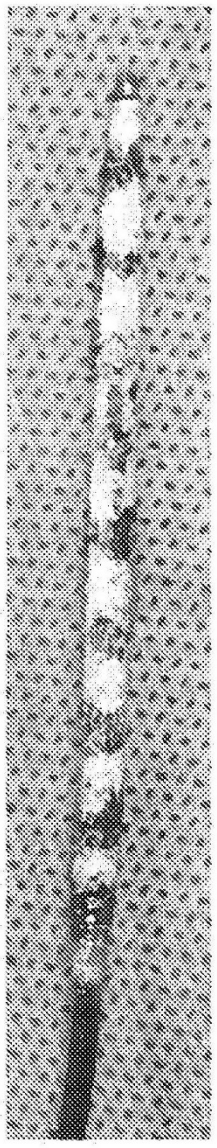

FIG. 19A

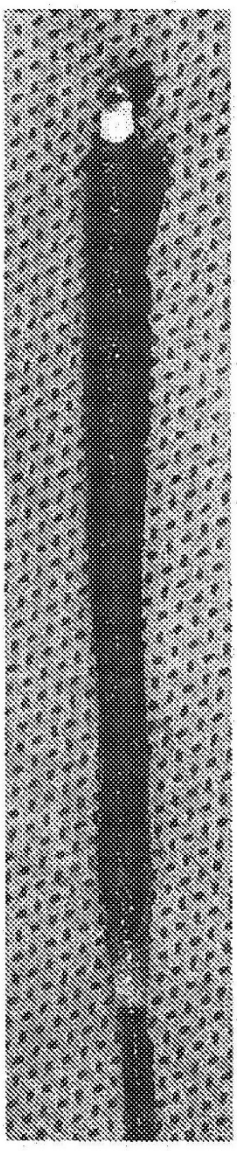

FIG. 19B

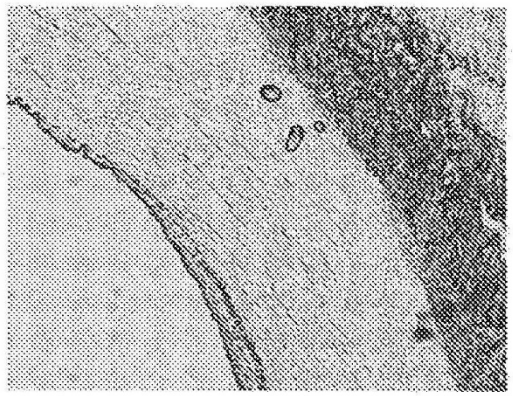

FIG. 20A

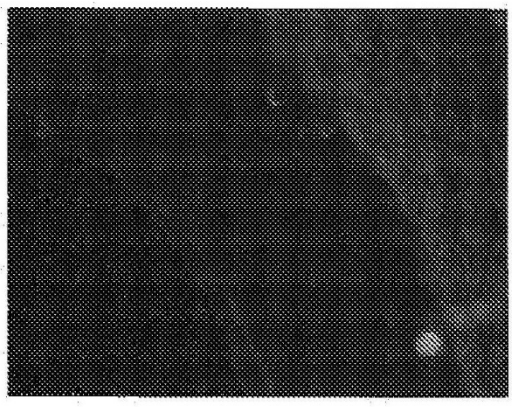

FIG. 20B

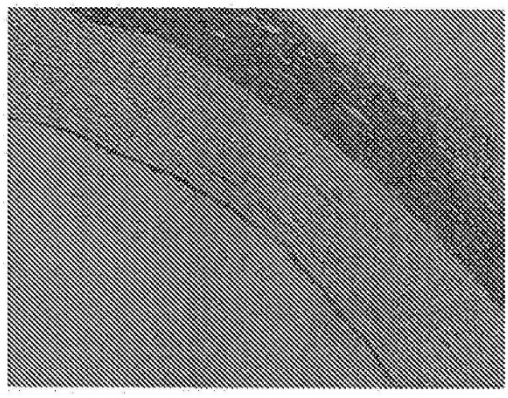

FIG. 20C

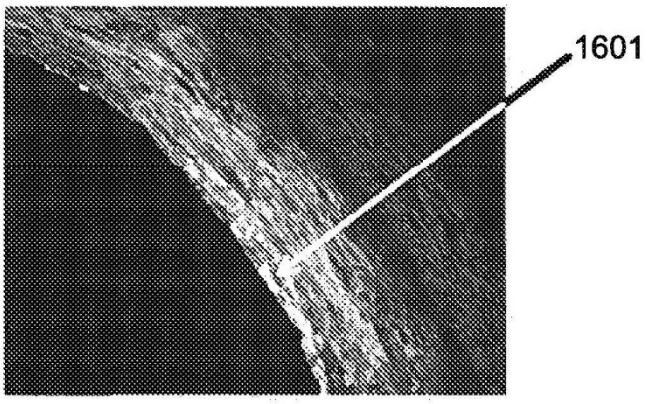

FIG. 20D

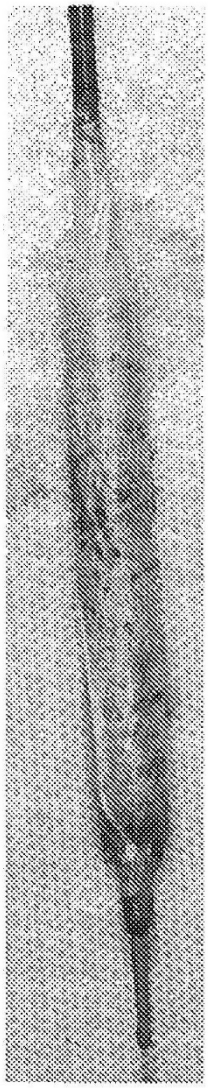

FIG. 21A

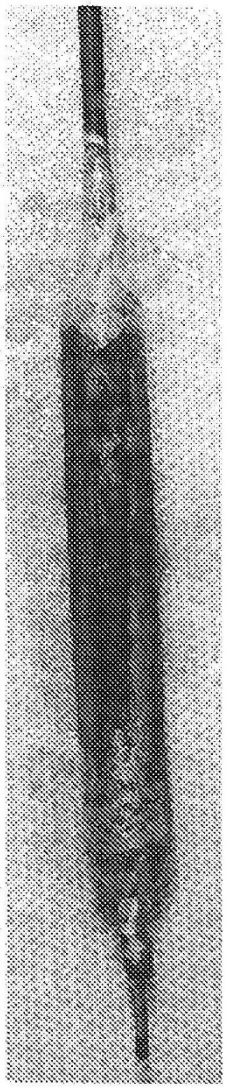

FIG. 21B

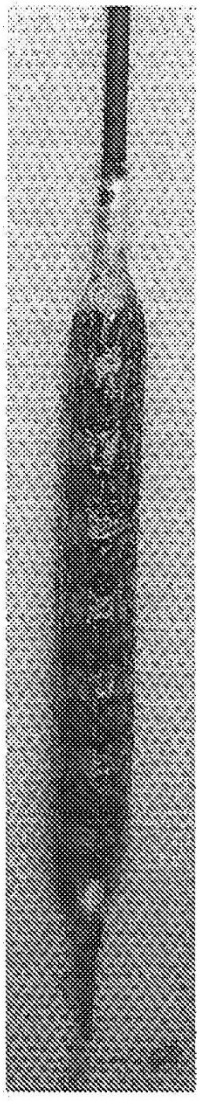

FIG. 22A

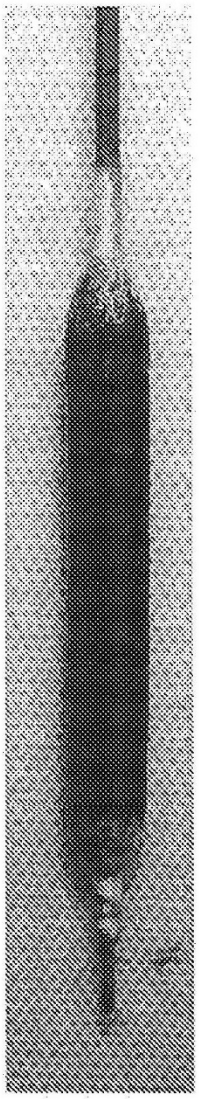

FIG. 21B

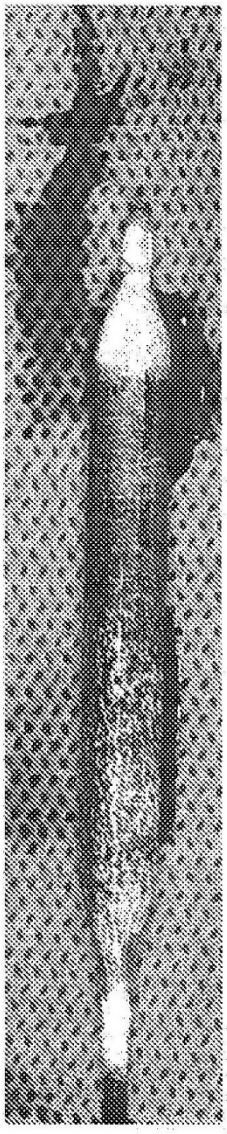

FIG. 23

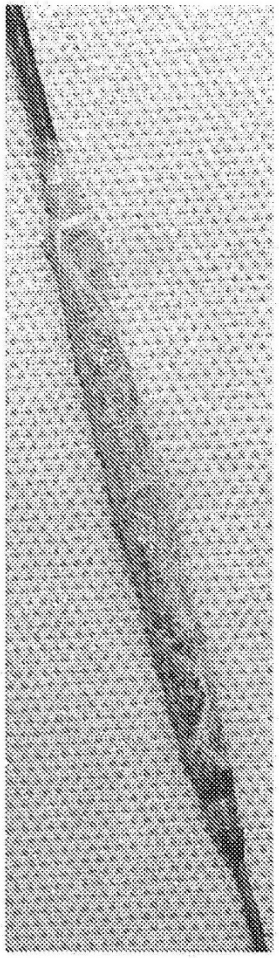

FIG. 24A

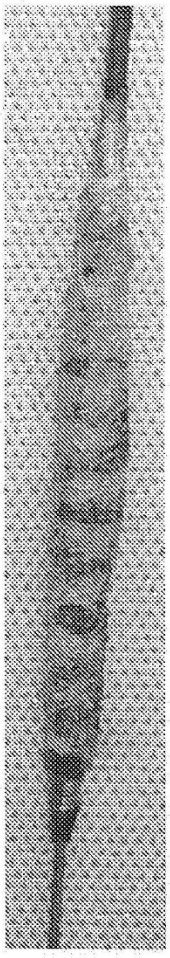

FIG. 24B

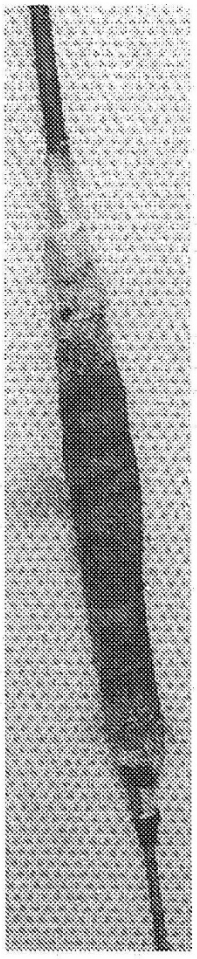

FIG. 24C

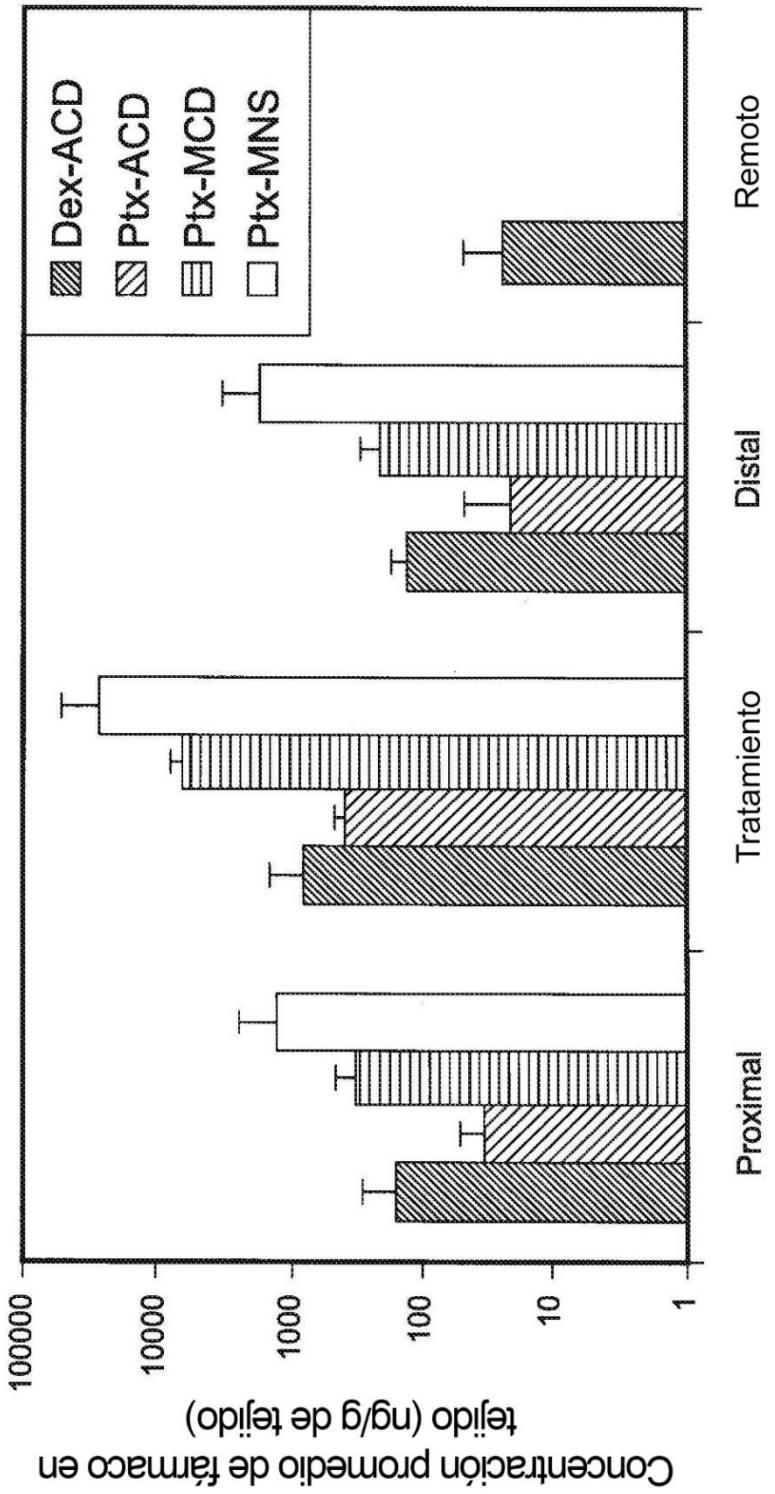
Dex-ACD
Ptx-ACD
Ptx-MCD
Ptx-MNS
100000
10000
1000
100
10
1
Concentración promedio de fármaco en tejido (ng/g de tejido)
Proximal
Tratamiento
Distal
Remoto
Ubicación de segmento

FIG. 25

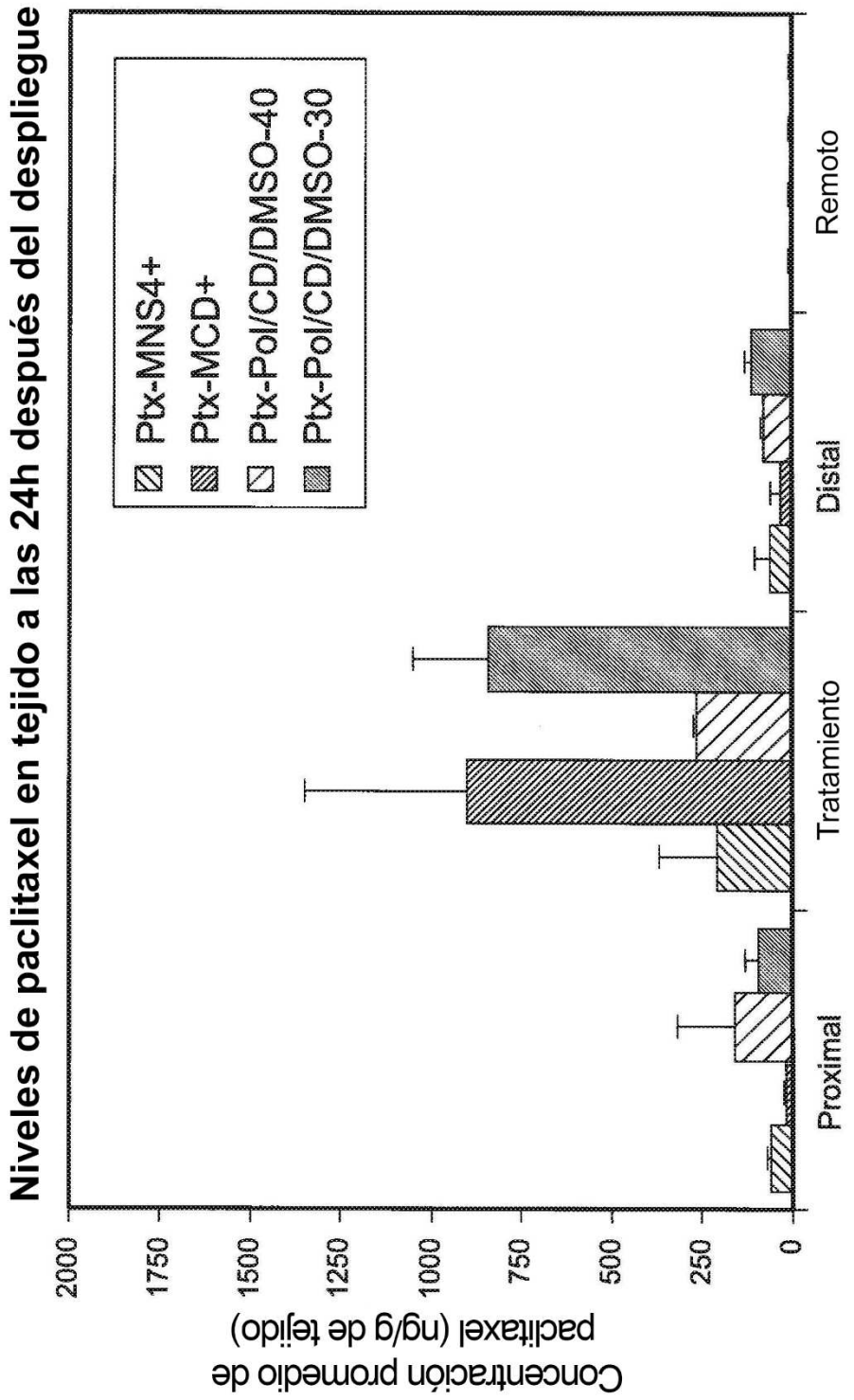
Niveles de paclitaxel en tejido a las 24h después del despliegue
Ptx-MNS4+
Ptx-MCD+
Ptx-Pol/CD/DMSO-40
Ptx-Pol/CD/DMSO-30
Concentración promedio de paclitaxel (ng/g de tejido)
2000
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
Proximal
Tratamiento
Distal
Remoto
Ubicación de segmento

FIG. 26

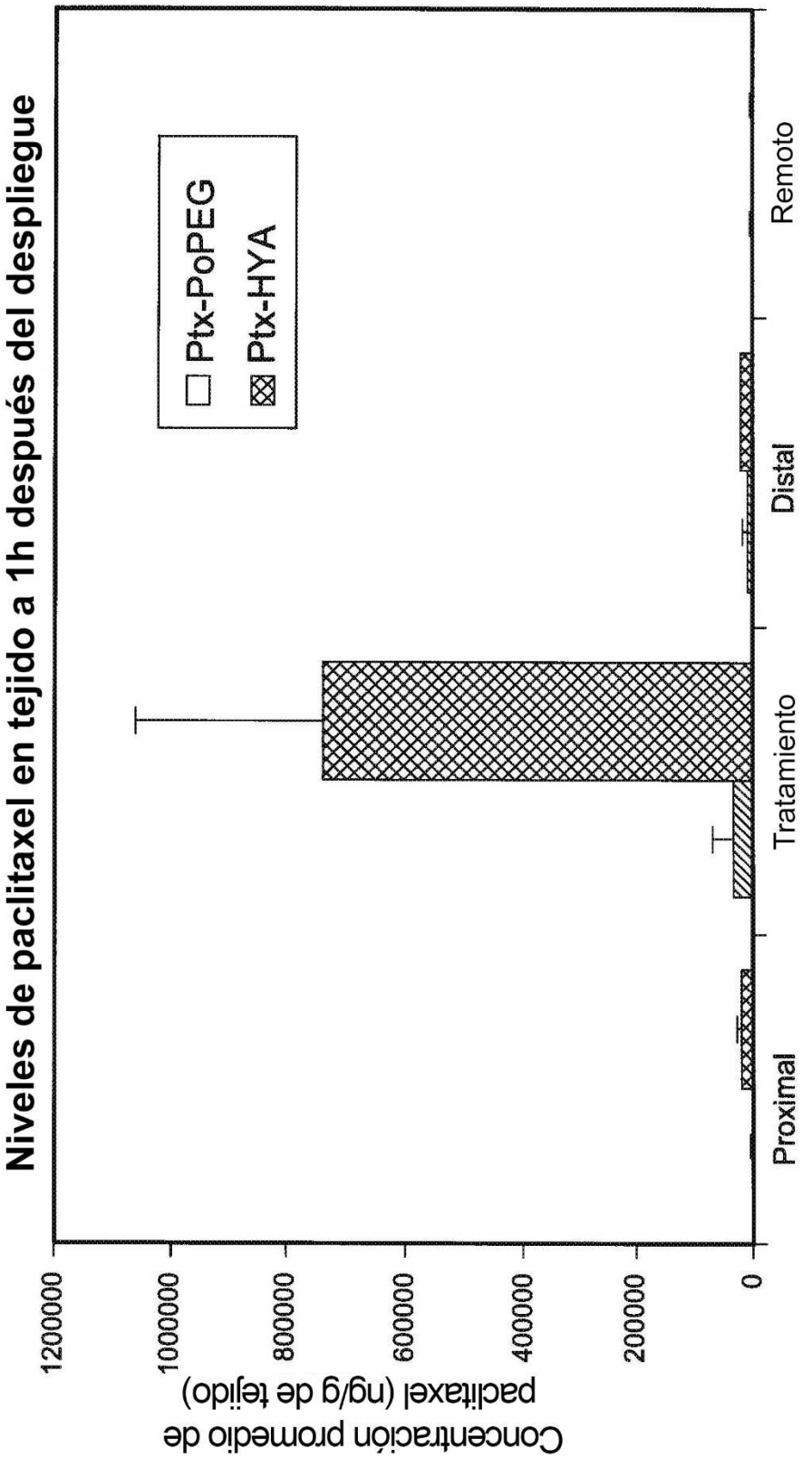
Niveles de paclitaxel en tejido a 1h después del despliegue
Ptx-PoPEG
Ptx-HYA
Concentración promedio de paclitaxel (ng/g de tejido)
1200000
1000000
800000
600000
400000
200000
0
Proximal
Tratamiento
Distal
Remoto
Ubicación de segmento

FIG. 27