

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 862**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/34** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

**A61L 27/54** (2006.01)

**A61L 31/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2008 E 08725134 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 2125058**

54 Título: **Revestimientos de dispositivos médicos para liberar un agente terapéutico a diferentes velocidades**

30 Prioridad:

**07.02.2007 US 888645 P**

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

**06.03.2015**

73 Titular/es:

**COOK MEDICAL TECHNOLOGIES LLC (100.0%)  
750 North Daniels Way  
Bloomington, IN 47404, US**

72 Inventor/es:

**SHIRLEY, GARY BRADFORD y  
MOORE, WILLIAM F.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 530 862 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Revestimientos de dispositivos médicos para liberar un agente terapéutico a diferentes velocidades

**CAMPO TÉCNICO**

5 La presente descripción se refiere a revestimientos de agentes terapéuticos para dispositivos médicos implantables, incluyendo endoprótesis. Los revestimientos preferidos de dispositivos médicos se adaptan para liberar simultáneamente el agente o agentes terapéuticos a dos o más velocidades diferentes desde diferentes porciones de un revestimiento.

**ANTECEDENTES**

10 El suministro de un agente terapéutico desde un dispositivo médico implantable puede ser deseable para una variedad de aplicaciones. Los agentes terapéuticos se pueden liberar de un dispositivo médico, tal como una endoprótesis expandible o válvula, para tratar o mitigar afecciones indeseables que incluyen restenosis, formación de tumores o trombosis. Los procedimientos para mitigar ciertas afecciones pueden incluir el implante de un dispositivo que comprende un agente terapéutico. Por ejemplo, el implante de endoprótesis durante procedimientos de angioplastia ha avanzado sustancialmente el tratamiento de vasos corporales ocluidos. Los procedimientos de  
15 angioplastia, tales como angioplastia coronaria transluminal percutánea (PCTA), pueden ensanchar un estrechamiento u oclusión de un vaso sanguíneo mediante dilatación con un balón.

Ocasionalmente, la angioplastia puede ser seguida de un cierre abrupto del vaso o de un cierre más gradual del vaso, habitualmente conocido como restenosis. La restenosis se refiere al reestrechamiento de la luz vascular tras la intervención vascular, tal como angioplastia con balón de la arteria coronaria con o sin inserción de endoprótesis. La  
20 restenosis se define clínicamente como una pérdida mayor que 50% de la ganancia del diámetro luminal inicial tras el procedimiento. Se cree que la restenosis se produce en alrededor de 30% a 60% de lesiones tratadas mediante angioplastia, y alrededor de 20% de lesiones tratadas con endoprótesis dentro de los 3 a 6 meses después del procedimiento. El cierre agudo puede resultar de una nueva unión elástica de la pared del vaso y/o mediante la deposición de plaquetas sanguíneas y fibrina a lo largo de una longitud dañada del vaso sanguíneo nuevamente  
25 abierto. Además, la restenosis puede resultar de la reacción de curación natural frente al daño a la pared del vaso (conocida como hiperplasia de la íntima), que puede implicar la migración y proliferación de células del músculo liso de la media que continúan hasta que el vaso se ocluye nuevamente. Para evitar tal oclusión del vaso, se han implantado endoprótesis dentro de un vaso del cuerpo. Sin embargo, la restenosis todavía puede ocurrir a lo largo de la longitud de la endoprótesis y/o más allá de los extremos de la endoprótesis, en los que las fuerzas hacia dentro  
30 de la estenosis no tienen oposición.

Para reducir la incidencia de restenosis, se puede revestir en el dispositivo médico uno o más agentes terapéuticos, tal como paclitaxel u otros agentes contra la restenosis. El paclitaxel es un compuesto que interrumpe la mitosis (fase M) mediante la unión a tubulina para formar husillos mitóticos anormales o su análogo o derivado. Tales  
35 revestimientos de dispositivos médicos se pueden configurar de diversas maneras para liberar un agente terapéutico a una velocidad deseada y durante un período de tiempo deseado con el implante. Preferiblemente, un dispositivo médico implantado libera un agente terapéutico en un punto de tratamiento dentro de un vaso del cuerpo para promover un resultado terapéuticamente deseable, tal como la mitigación de la restenosis.

Por ejemplo, algunos revestimientos de dispositivos médicos incluyen revestimientos de múltiples capas, teniendo capas distintas partículas de diferentes tamaños que comprenden el agente terapéutico. La solicitud de patente U.S.  
40 publicada US 2002/0082680 A1 por Shanley et al., presentada el 7 de septiembre de 2001, describe un dispositivo médico expandible que tiene múltiples capas que comprenden un agente beneficioso apilado en una abertura en un vástago. Cada capa puede incluir partículas de diferentes tamaños que comprenden el agente beneficioso, seleccionándose las diferencias en los tamaños de partículas de una capa a otra para ajustar el flujo de fármaco total que eluye desde el dispositivo como una función de los tamaños de partículas diferentes en cada capa. La  
45 solicitud de patente U.S. publicada US 2005/0095267 A1 de Campbell et al., presentada el 3 de diciembre de 2003, describe dispositivos médicos implantables que tienen revestimientos de fármacos en nanopartículas para mejorar la solubilidad del fármaco. La patente U.S. 5.873.313 de Ding et al., presentada el 13 de junio de 1996, describe el revestimiento por pulverización de dispositivos médicos con micropartículas de heparina usando un aerógrafo a presión.

50 Otros revestimientos de dispositivos médicos adaptados para la liberación controlada de agentes terapéuticos tales como paclitaxel se basan en un revestimiento polimérico que se mezcla con o se aplica sobre el agente terapéutico liberable para ralentizar la liberación del agente terapéutico desde la superficie del dispositivo médico. Por ejemplo, la patente US 6.589.546 de Kamath et al (presentada el 10 de diciembre de 2001) y la Solicitud de Patente US Publicada 2004/0039441 por Rowland et al. (presentada el 20 de mayo de 2003) describen revestimientos de  
55 dispositivos médicos que comprenden un agente terapéutico mezclado con un polímero para proporcionar una liberación controlada del agente terapéutico. La Solicitud de Patente US Publicada 2003/0236513 por Schwarz et al. (presentada el 19 de junio de 2002) describe revestimientos de dispositivos médicos que comprenden un revestimiento polimérico depositado sobre o mezclado con un agente terapéutico para controlar la velocidad de

liberación del agente terapéutico desde el dispositivo. La patente 6.663.662 de Pacetti et al., presentada el 28 de diciembre de 2000, describe un revestimiento de dispositivo médico de múltiples capas que incluye una capa de revestimiento de barrera de difusión polimérica para reducir la velocidad de elución de una sustancia terapéutica subyacente. La patente U.S. 6.770.729 de Van Antwerp, presentada el 30 de septiembre de 2002, describe un

5 revestimiento de dispositivo médico que comprende un polímero mezclado con un material bioactivo para proporcionar una liberación controlada del material bioactivo a partir de la capa de revestimiento.

Típicamente, los revestimientos de dispositivos médicos se configuran para liberar un agente terapéutico a la misma velocidad desde todas las partes del revestimiento. Sin embargo, para algunas indicaciones clínicas, pueden ocurrir indicaciones clínicas adversas, tales como restenosis, en solamente ciertas partes de la superficie del dispositivo

10 médico. Un dispositivo que eluye un agente terapéutico, tal como una endoprótesis coronaria revestida, se selecciona típicamente para que tenga una longitud al menos igual a una longitud de un sitio dañado (por ejemplo, lesión) para extenderse toda la longitud de una lesión, preferiblemente extenderse más allá de la lesión. En algunos casos, la restenosis puede ocurrir en tejido en o cerca de los bordes de la endoprótesis, este estrechamiento de la arteria justo más allá de los bordes de la endoprótesis se denomina el "efecto borde". En pacientes que

15 experimentan el efecto borde, una porción con endoprótesis de un vaso del cuerpo puede permanecer libre de restenosis significativas, pero las porciones del vaso corporal en o más allá de los bordes de la endoprótesis pueden desarrollar restenosis significativa o incluso severa, requiriendo tratamiento subsiguiente. La gravedad de la restenosis en el borde y/o más allá de las áreas del borde es a menudo mayor en una porción de un vaso del cuerpo próxima a la endoprótesis. La aparición del efecto borde puede ser atribuible a segmentos enfermos no cubiertos

20 sometidos a trauma por balón que no están cubiertos por la endoprótesis, migración de células lisas desde el área lesionada, daño durante el procedimiento de intervención (por ejemplo, daño por balón durante angioplastia con o sin endoprótesis), o la cobertura insuficiente de la lesión original. En el caso de endoprótesis que eluyen fármaco, tal efecto puede ser atribuible además a un cambio drástico del gradiente entre áreas directamente expuestas al fármaco y áreas no expuestas directamente al fármaco.

Lo que se necesitan son dispositivos médicos que permitan la liberación de un agente terapéutico a una mayor velocidad y/o un período de tiempo más prolongado a partir de porciones del revestimiento del dispositivo médico que son propensas al efecto borde. En particular, se necesitan revestimientos de dispositivos médicos que sean capaces de eluir un agente terapéutico a una velocidad diferente en al menos dos regiones diferentes de la superficie abluminal del dispositivo, con o sin un polímero.

El documento US 2002/082680 describe un dispositivo médico expandible que tiene una pluralidad de vástagos, al menos uno de los vástagos tiene una abertura en la que está estratificado un agente beneficioso.

El documento US 2003033007 detalla el revestimiento por pulverización de una endoprótesis para proporcionar una concentración que varía espacialmente de agente activo sobre la endoprótesis.

## SUMARIO

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo médico implantable revestido que comprende: a) una estructura implantable que tiene una superficie abluminal y una superficie luminal que define una luz sustancialmente cilíndrica que se extiende desde un extremo proximal a un extremo distal; y b) un revestimiento en partículas sobre la superficie abluminal, que comprende: i) una primera región de revestimiento que incluye una pluralidad de primeras partículas que comprenden el agente terapéutico y que tienen un primer diámetro promedio, y

35 ii) una segunda región de revestimiento que incluye una pluralidad de segundas partículas que comprenden el agente terapéutico y que tienen un segundo diámetro promedio que es mayor que el primer diámetro, estando la segunda región situada proximalmente en lugar de radialmente de la primera región.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para formar un revestimiento sobre un dispositivo médico implantable que tiene una superficie abluminal y una superficie luminal que define una luz sustancialmente cilíndrica que se extiende desde un extremo proximal hasta un extremo distal, comprendiendo el método las etapas de: aplicar una disolución de un agente terapéutico y un disolvente, opcionalmente una disolución por pulverización, sobre una primera región de la superficie abluminal de la estructura implantable que se extiende desde el extremo distal de la estructura implantable para formar un revestimiento en partículas que tiene partículas de un primer diámetro promedio; y aplicar la disolución sobre una segunda región de la superficie abluminal de la estructura implantable para formar un revestimiento en partículas en la segunda región que tiene partículas de un segundo diámetro promedio que es mayor que el primer diámetro promedio, en el que la primera región de la superficie abluminal de la estructura implantable está situada distal en lugar de radial con respecto a la segunda región de la superficie abluminal de la estructura implantable.

45

50

Preferiblemente, el revestimiento consiste esencialmente en el agente terapéutico, y no incluye un material, tal como un vehículo polimérico o no polimérico, para modificar la velocidad de liberación del agente terapéutico. Se prefieren particularmente revestimientos que comprenden hasta 2% en peso del revestimiento de materiales distintos del agente terapéutico (tales como polímeros u otros vehículos no poliméricos). Lo más preferible, los revestimientos comprenden menos de alrededor de 1,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de materiales distintos del agente terapéutico que altera la velocidad de liberación del agente terapéutico desde el revestimiento. El agente terapéutico es preferiblemente

55

apenas soluble en agua. Los agentes adecuados para la administración a la pared de un vaso del cuerpo, tal como paclitaxel y derivados de paclitaxel, así como rapamicina y análogos de rapamicina, son agentes terapéuticos particularmente preferidos. El agente terapéutico es preferiblemente un agente terapéutico de taxano revestido de forma liberable sobre una porción del dispositivo médico.

5 Las partículas más pequeñas son preferiblemente al menos alrededor de 50% más pequeñas que las partículas más grandes. Todas las partículas se distribuyen preferiblemente de forma uniforme dentro de cada región, teniendo la primera región un revestimiento más liso con un área superficial total más pequeña comparada con la segunda región debido a la diferencia en el tamaño promedio de partículas entre las dos regiones. Las partículas pueden tener cualquier tamaño y forma adecuados, pero son preferiblemente micropartículas que tienen un diámetro promedio de alrededor de 1 a 100 micrómetros, o más pequeño. Las partículas más pequeñas liberan típicamente el agente terapéutico de forma más rápida que las partículas más grandes. Preferiblemente, las partículas más pequeñas eluyen desde el revestimiento al menos alrededor de 15% más rápidamente que las partículas más grandes. Más preferiblemente, el revestimiento está sustancialmente libre de un polímero u otra sustancia aparte del agente terapéutico.

15 La concentración del agente terapéutico en el revestimiento puede variar en diferentes regiones espacialmente definidas del revestimiento. La variación de la concentración del agente terapéutico se puede lograr durante un procedimiento de revestimiento por pulverización cambiando la concentración del agente terapéutico en una disolución de pulverización, y/o cambiando la presión del tanque conectada al dispositivo de pulverización por atomización. Típicamente, el incremento de la concentración del agente terapéutico en la disolución de pulverización, y/o el incremento de la presión del tanque, incrementará la concentración del agente terapéutico en el revestimiento aplicado por el dispositivo de pulverización. La distribución del agente terapéutico dentro de un revestimiento se puede escoger para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico. Típicamente, las regiones del revestimiento con la mayor concentración del agente terapéutico se configuran para liberar el agente terapéutico más rápidamente. Por ejemplo, las regiones de un revestimiento con una mayor concentración del agente terapéutico tienen preferiblemente un tamaño promedio de partículas más pequeño que otras regiones del revestimiento con una menor concentración del agente terapéutico. La concentración del agente terapéutico se puede medir en microgramos por milímetro cuadrado del revestimiento. El revestimiento puede incluir uno o más agentes terapéuticos. Las concentraciones totales típicas del agente o agentes terapéuticos en un revestimiento están entre alrededor de 0,5 y 5,0, preferiblemente alrededor de 1,0-3,0, microgramos por milímetro cuadrado de área superficial abluminal revestida de un armazón de soporte vascular implantable, aunque para algunas aplicaciones también pueden ser deseables mayores concentraciones (por ejemplo, 9,0  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ).

El dispositivo implantable se puede configurar como un armazón de soporte vascular radialmente expandible que tiene una superficie abluminal y una superficie luminal que define una luz sustancialmente cilíndrica que se extiende desde un extremo proximal hasta un extremo distal. Las porciones del revestimiento en la superficie abluminal del dispositivo implantable próximas a los extremos distales y/o proximales tienen preferiblemente un tamaño de partículas más pequeño y una morfología superficial más lisa, mientras que el revestimiento entre estas regiones comprende preferiblemente partículas más grandes y una morfología superficial del revestimiento más rugosa. Típicamente, las regiones del revestimiento con las partículas más pequeñas eluyen más rápidamente, permitiendo una elución más rápida del agente terapéutico en partículas cerca de los extremos del dispositivo médico y una velocidad de elución comparativamente más lenta a partir del agente terapéutico en partículas más grandes en la porción central del dispositivo. Opcionalmente, las porciones de los extremos del revestimiento pueden incluir una mayor cantidad del agente terapéutico (por ejemplo, un revestimiento más grueso de partículas más pequeñas) que la porción central del dispositivo. Las velocidades de elución más rápidas y la mayor cantidad de suministro de agente terapéutico a partir de un revestimiento cerca de los extremos del dispositivo médico pueden ser ventajosos, por ejemplo para mitigar el "efecto borde".

Se describen aquí revestimientos de dispositivos médicos que se forman mediante ciertos procedimientos de revestimiento. Estos procedimientos de revestimiento incluyen preferiblemente aplicar una disolución que comprende un agente terapéutico y un disolvente adecuado a una superficie de un dispositivo médico implantable. Después de poner en contacto la disolución con la superficie del dispositivo, el disolvente se puede eliminar para formar un revestimiento sobre la superficie. Preferiblemente, el revestimiento se aplica a la superficie abluminal de un dispositivo médico configurado como un armazón de soporte vascular pulverizando la disolución sobre la superficie. La disolución se pulveriza preferiblemente sobre una primera región de la superficie con un primer tamaño promedio de gotita líquida y a una segunda región de la superficie con un segundo tamaño promedio de gotita líquida que es mayor que el primer tamaño promedio de gotita líquida. Las velocidades de elución del revestimiento resultante se pueden variar cambiando ciertos parámetros del aplicador de la pulverización, tal como una presión del gas de atomización, durante el procedimiento de revestimiento por pulverización. Típicamente, las porciones del revestimiento formado pulverizando la disolución a una presión de atomización mayor comprenden partículas del agente terapéutico con un tamaño promedio más pequeño. La pulverización se lleva a cabo preferiblemente usando una pistola de pulverización por atomización, en lugar de un dispositivo de revestimiento por pulverización ultrasónico o electrostático. Cuando la pulverización se pulveriza uniformemente sobre la superficie del dispositivo médico, las regiones del revestimiento con un tamaño promedio más pequeño de partículas tienen típicamente una mayor área superficial, una menor rugosidad de la superficie, y una mayor velocidad de liberación

del agente terapéutico. Por el contrario, las porciones del revestimiento formado pulverizando la disolución a presiones de atomización más bajas pueden incluir partículas del agente terapéutico que tienen un tamaño más grande, formando un revestimiento más rugoso con un área superficial más baja y una velocidad más lenta de liberación del agente terapéutico. Preferiblemente, ambas regiones son porciones de un revestimiento de una sola capa que consiste esencialmente en el agente terapéutico. Lo más preferible, la disolución y el revestimiento están sustancialmente libres de un polímero u otro material aparte del agente terapéutico. Una región está situada proximalmente o distalmente (en lugar de radialmente) de la otra (es decir, las regiones se pueden situar adyacentes entre sí a lo largo de la superficie de un dispositivo médico implantable, en lugar de situarse una encima de la otra). Las regiones pueden contactar entre sí y pueden ser contiguas. En el caso de un dispositivo que tenga geometría cilíndrica, las dos regiones pueden ser cilíndricas, y ambas pueden descansar en la misma superficie cilíndrica. Típicamente, se pueden proporcionar tres regiones sobre una superficie de un dispositivo médico, tal como una región central y dos regiones exteriores similares separadas, respectivamente, de forma distal y de forma proximal de la región central.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 15 La Figura 1A es una vista lateral de un dispositivo médico implantable revestido configurado como una endoprótesis vascular expandible radialmente.
- La Figura 1B es una serie de vistas en sección transversal de porciones del dispositivo médico implantable revestido mostrado en la Figura 1A.
- 20 La Figura 2 es una gráfica que representa puntos de datos hipotéticos para diferentes perfiles de dilución de un agente farmacéutico a partir de un dispositivo médico revestido.
- La Figura 3 es una gráfica que representa puntos de datos hipotéticos para la liberación simultánea de un agente terapéutico desde diferentes regiones de un revestimiento a dos velocidades de elución diferentes.
- La Figura 4 es una vista esquemática de un método para revestir por pulverización la superficie abluminal de un dispositivo médico implantable.
- 25 Las Figuras 5A y 5B son microfotografías ópticas que muestran gotitas de revestimiento por pulverización en un mandril durante el procedimiento de revestimiento por pulverización representado en la Figura 4.
- Las Figuras 6A-6C son vistas esquemáticas de un método para implantar un dispositivo revestido en un vaso de un cuerpo mediante expansión de balón del dispositivo médico revestido.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

##### 30 Definiciones

Excepto que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que el comprendido habitualmente por alguien de pericia normal en la técnica a la que pertenece esta invención. En caso de conflicto, prevalecerá el presente documento, incluyendo las definiciones. Los métodos y materiales preferidos se describen más abajo, aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí en la práctica o en ensayos de la presente invención. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas aquí se incorporan como referencia en su totalidad. Los materiales, métodos, y ejemplos descritos aquí son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

40 El término "hidrófoba", como se usa aquí, se refiere a una sustancia con una solubilidad en agua menor que 0,25 mg/ml a temperatura ambiente (alrededor de 25°C).

El término "elución", como se usa aquí, se refiere a la eliminación de un material desde un revestimiento durante el contacto con un medio de elución. El medio de elución puede eliminar el material del revestimiento mediante cualquier procedimiento, incluyendo actuando como disolvente con respecto al material eliminable. Por ejemplo, en dispositivos médicos adaptados para la introducción al sistema vascular, la sangre puede actuar como un medio de elución que disuelve un agente terapéutico asociado de forma liberable con una porción de la superficie del dispositivo médico. El material eliminable incluye preferiblemente el agente terapéutico. El agente terapéutico se puede seleccionar para que tenga una solubilidad deseada en el medio de elución particular. Excepto que se indique de otro modo, el término "liberación", que se refiere a la eliminación del agente terapéutico desde un revestimiento en contacto con un medio de elución, pretende ser sinónimo del término "elución" como se describe anteriormente.

50 De forma similar, un "perfil de elución" pretende ser sinónimo de un "perfil de liberación", excepto que se indique de otro modo.

Un "medio de elución", como se usa aquí, se refiere a un conjunto de condiciones físicas y/o fluido en el que se libera un agente terapéutico desde un revestimiento al poner en contacto el revestimiento con el medio de elución durante un período de tiempo deseado. Un medio de elución adecuado es cualquier sustancia o entorno en el que

5 se puede liberar el agente terapéutico. El medio de elución es deseablemente un fluido. Más deseablemente, el medio de elución es un fluido biológico tal como sangre o suero porcino, aunque se puede usar cualquier otra sustancia química como medio de elución. Por ejemplo, los medios de elución alternativos incluyen disolución salina tamponada con fosfato, sangre, SDS, disoluciones acuosas, condiciones de reacción que incluyen temperatura y/o pH, o sus combinaciones, que liberan el agente terapéutico a una velocidad deseada. Preferiblemente, el medio de elución es un fluido que proporciona un perfil de elución que es similar al perfil de elución obtenido al implantar el dispositivo médico en un vaso del cuerpo. Por ejemplo, el suero porcino puede proporcionar un perfil de elución que es similar al perfil de elución en sangre para algunas configuraciones de revestimiento.

10 La expresión “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad de un agente terapéutico suficiente para lograr un efecto deseado sin provocar un efecto secundario deseable. En algunos casos, puede ser necesario lograr un balance entre la obtención de un efecto deseado y la limitación de la gravedad de un efecto indeseado. Se apreciará que la cantidad de agente terapéutico usada variará dependiendo del tipo de ingrediente activo y del uso pretendido de la composición de la presente invención.

15 La expresión “superficie luminal”, como se usa aquí, se refiere a la porción del área superficial de un dispositivo médico que define al menos una porción de una luz interior. Por el contrario, la expresión “superficie abluminal”, como se usa aquí, se refiere a porciones del área superficial de un dispositivo médico que no definen al menos una porción de una luz interior, tal como la superficie exterior. Por ejemplo, cuando el dispositivo médico es un armazón tubular formado por una pluralidad de vástagos y codos interconectados que definen una luz cilíndrica, la superficie abluminal puede incluir la superficie exterior, lados y bordes de los vástagos y codos, mientras que la superficie luminal puede incluir la superficie interior de los vástagos y codos.

20 El término “interfaz”, como se usa aquí, se refiere a una frontera común entre dos elementos estructurales, tales como dos capas de revestimiento en contacto entre sí.

25 El término “revestimiento”, como se usa aquí y excepto que se indique de otro modo, se refiere generalmente a material unido a un dispositivo médico implantable. Un revestimiento puede incluir un material que cubre cualquier porción de un dispositivo médico, y se puede configurar como una o más capas de revestimiento. Un revestimiento puede tener un grosor y composición sustancialmente constantes o variables. Los revestimientos se pueden adherir a cualquier porción de una superficie del dispositivo médico, incluyendo la superficie luminal, la superficie abluminal, y cualesquiera porciones o combinaciones de las mismas.

30 La expresión “capa de revestimiento”, como se usa aquí, se refiere a un material de una morfología o composición dada situado sobre una superficie del sustrato y orientado sustancialmente paralelo a la superficie revestida. Un material de la capa de revestimiento se puede colocar en contacto con la superficie del sustrato, o en contacto con otro material o materiales entre la superficie del sustrato y el material de la capa de revestimiento. Una capa de revestimiento puede cubrir cualquier porción de la superficie de un sustrato, incluyendo material situado en porciones discretas distintas del sustrato o una capa continua sobre toda la superficie del sustrato. Las capas de revestimiento distintas incluyen estratos de partículas de composición y morfología similares orientados paralelos a una superficie revestida y diferenciados por cambios en la composición química del revestimiento y/o diferencias en la morfología de cada capa (por ejemplo, estratos de diferentes tamaños de partículas situados por encima o por debajo unos de otros).

40 El término “implantable” se refiere a la capacidad de un dispositivo médico para ser colocado en una localización dentro de un cuerpo, tal como dentro de un vaso del cuerpo. Además, los términos “implante” e “implantado” se refiere a la colocación de un dispositivo médico en una localización dentro de un cuerpo, tal como dentro de un vaso de un cuerpo.

45 El término “aleación” se refiere a una sustancia compuesta de dos o más metales o de un metal y un no metal íntimamente unidos, tal como mediante interacción química o física. Las aleaciones se pueden formar mediante diversos métodos, incluyendo fusionándolos juntos y disolviéndolos entre sí cuando están en estado fundido, aunque el procesamiento en estado fundido no es un requisito para que un material esté dentro del alcance del término “aleación”. Como se entiende en la técnica, una aleación tendrá típicamente propiedades físicas o químicas que son diferentes de sus componentes.

50 El término “mezcla” se refiere a una combinación de dos o más sustancias en la cual cada sustancia retiene su propia identidad química y propiedades.

55 Los términos “absorción”, “biorresorción” y “bioabsorción” se pueden usar de forma intercambiable para referirse a la capacidad del polímero o sus productos de degradación para ser eliminados por sucesos biológicos, tal como mediante transporte de fluido lejos del sitio de implantación o mediante actividad celular (por ejemplo, fagocitosis). El término “bioabsorbible” se usará generalmente en la siguiente descripción para englobar resorbible, absorbible, biorresorbible, y biodegradable.

Un material “biocompatible” es un material que es compatible con tejido vivo o un sistema vivo al no ser tóxico o dañino.

Un material “no bioabsorbible” o “bioestable” se refiere a un material tal como un polímero o copolímero, que permanece en el cuerpo sin bioabsorción sustancial.

La frase “liberación controlada” se refiere a una alteración de la velocidad de liberación de un agente terapéutico a partir de un revestimiento de dispositivo médico en un entorno dado. Un revestimiento o configuración que altera la velocidad a la que se libera el agente terapéutico desde un dispositivo médico proporciona la liberación controlada del agente terapéutico. La velocidad de una liberación controlada de un agente terapéutico puede ser constante, o puede variar con el tiempo. Una liberación controlada se puede caracterizar por un perfil de elución de fármaco, que muestra la velocidad medida a la que se elimina el agente terapéutico a partir de un dispositivo revestido con fármaco en un medio de elución como una función del tiempo. Un perfil de elución de liberación controlada puede incluir, por ejemplo, una liberación de estallido inicial asociada con la interrupción del dispositivo médico en el entorno fisiológico, seguido de una liberación subsiguiente más gradual. Una liberación controlada también puede ser una liberación en gradiente, en la que la concentración del agente terapéutico liberado varía con el tiempo, o una liberación de estado estacionario, en la que el agente terapéutico se libera en cantidades iguales a lo largo de un cierto período de tiempo (con o sin una liberación de estallido inicial). Una “liberación sostenida” se refiere a prolongar la velocidad o duración de liberación de un agente terapéutico desde un dispositivo médico.

Como se usa aquí, la frase “agente terapéutico” se refiere a cualquier agente implantable farmacéuticamente activo que da como resultado un efecto terapéutico pretendido en el cuerpo para tratar o prevenir afecciones o enfermedades.

Un agente “antiproliferativo” indica cualquier molécula que actúa para inhibir sucesos proliferativos celulares. Los ejemplos de agentes terapéuticos antiproliferativos incluyen inhibidores de microtúbulos tales como vinblastina, vincristina, colchicina y paclitaxel, o sus derivados.

La expresión “farmacéuticamente aceptable”, como se usa aquí, se refiere a aquellos compuestos de la presente invención que, dentro del alcance del juicio médico sensato, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y mamíferos inferiores sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, son proporcionados con una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso pretendido, así como las formas bipolares, cuando sea posible, de los compuestos de la invención.

Cuando se nombran a las sustancias que pueden existir en múltiples formas enantioméricas, la referencia al nombre de la sustancia sin una designación enantiomérica, tal como (d) o (l), se refiere aquí al género de sustancias que incluye la forma (d), la forma (l) y la forma racémica (por ejemplo, d,l), excepto que se especifique de otro modo. Por ejemplo, la cita de “poli(ácido láctico)”, excepto que se indique de otro modo, se refiere a uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en: poli(ácido L-láctico), poli(ácido D-láctico) y poli(ácido D,L-láctico). De forma similar, la referencia genérica a compuestos que pueden existir en dos o más polimorfos se entiende que se refiere al género que consiste en cada especie de polimorfo individual, y cualesquiera combinaciones o sus mezclas.

Como se usa aquí, “derivado” se refiere a una versión química o biológicamente modificada de un compuesto químico que es estructuralmente similar a un compuesto progenitor y (real o teóricamente) derivable a partir de ese compuesto progenitor. Un derivado puede tener o no diferentes propiedades químicas o físicas del compuesto progenitor. Por ejemplo, el derivado puede ser más hidrófilo, o puede tener reactividad alterada cuando se compara con el compuesto progenitor. La derivatización (es decir, modificación) puede implicar la sustitución de uno o más restos en la molécula (por ejemplo, un cambio en el grupo funcional). Por ejemplo, se puede sustituir un hidrógeno por un halógeno, tal como flúor o cloro, o se puede sustituir un grupo hidroxilo (-OH) por un resto de ácido carboxílico (-COOH). El término “derivado” también incluye conjugados, y profármacos de un compuesto progenitor (es decir, derivados químicamente modificados que se pueden convertir en el compuesto original en condiciones fisiológicas). Por ejemplo, el profármaco puede ser una forma inactiva de un agente activo. En condiciones fisiológicas, el profármaco se puede convertir en la forma activa del compuesto. Los profármacos se pueden formar, por ejemplo, sustituyendo uno o dos átomos de hidrógeno en átomos de nitrógeno por un grupo acilo (profármacos de acilo) o un grupo carbamato (profármacos de carbamato). En Fleisher et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (1996) 115; *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; o H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443, por ejemplo, se encuentra información más detallada referida a profármacos. El término “derivado” también se usa para describir todos los solvatos, por ejemplo hidratos o aductos (por ejemplo, aductos con alcoholes), metabolitos activos, y sales del compuesto progenitor. El tipo de sal que se puede preparar depende de la naturaleza de los restos en el compuesto. Por ejemplo, los grupos ácidos, por ejemplo grupos ácido carboxílico, pueden formar, por ejemplo, sales de metales alcalinos o sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio y sales de calcio, y también sales con iones de amonio cuaternario fisiológicamente tolerables y sales de adición de ácidos con amoníaco y aminas orgánicas fisiológicamente tolerables tales como, por ejemplo, trietilamina, etanolamina, o tris-(2-hidroxi)etilamina). Los grupos básicos pueden formar sales de adición de ácidos, por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Los compuestos que contienen simultáneamente un grupo básico y un grupo ácido, por ejemplo un grupo carboxilo además de átomos de nitrógeno básicos, se pueden presentar como bipolares. Las sales se pueden obtener mediante métodos habituales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo combinando un compuesto con

un ácido o base inorgánica u orgánica en un disolvente o diluyente, o a partir de otras sales mediante intercambio catiónico o intercambio aniónico.

Como se usa aquí, "análogo" se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero difiere ligeramente en composición (como en la sustitución de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional particular), pero puede ser derivable o no a partir del compuesto progenitor. Un "derivado" difiere de un "análogo" por cuanto un compuesto progenitor puede ser el material de partida para generar un "derivado", mientras que el compuesto progenitor puede no usarse necesariamente como el material de partida para generar un "análogo".

Se entiende que cualesquiera intervalos de concentraciones, intervalo de porcentajes, o intervalo de relaciones, citados aquí, incluyen concentraciones, porcentajes o relaciones de cualquier número entero dentro de ese intervalo y sus fracciones, tal como un décimo o un centésimo de un número entero, excepto que se indique de otro modo. También, cualquier intervalo numérico citado aquí referido a cualquier cifra física, tal como subunidades poliméricas, tamaño o grosor, se ha de entender que incluye cualquier número entero dentro del intervalo citado, excepto que se indique de otro modo. Se debería entender que los términos "un" y "una", como se usan anteriormente y en cualquier otra parte aquí, se refieren a "uno o más" de los componentes enumerados. Por ejemplo, "un" polímero se refiere a un polímero o una mezcla que comprende dos o más polímeros.

#### Configuraciones del revestimiento del dispositivo médico

La Figura 1A muestra un armazón de soporte vascular 10 revestido que comprende un armazón de soporte vascular autoexpandible tubular que tiene una superficie luminal (interior) 26 que define una luz cilíndrica a través del armazón, y una superficie abluminal (exterior) 28. Al implantar el armazón de soporte vascular 10 en un vaso del cuerpo, la superficie abluminal 28 entra en contacto con la pared interior del vaso del cuerpo. El armazón de soporte vascular 10 se extiende desde un extremo proximal 11 hasta un extremo distal 13. El armazón de soporte vascular 10 tiene una forma tubular formada por una serie de elementos de fleje sinusoidales unidos 12, 12' formados cada uno de vástagos 16 y codos 18 interconectados. Dos elementos de fleje terminales 12 están situados en el extremo distal 13 y el extremo proximal 11, con uno o más elementos de fleje centrales 12' situados entre los elementos de fleje terminales. Una pluralidad de vástagos longitudinales 14 conectan longitudinalmente elementos de fleje adyacentes 12, 12'. Los vástagos longitudinales 14 son preferiblemente lineales y están orientados sustancialmente paralelos entre sí y paralelos a un eje longitudinal 2 situado en el centro de la luz definida por el armazón de soporte vascular 10.

El armazón de soporte vascular 10 incluye un revestimiento 32 que comprende un agente terapéutico liberable sobre la superficie del armazón de soporte vascular 10. El revestimiento 32 se puede aplicar a la superficie luminal 26 y/o a la superficie abluminal 28, y puede comprender uno o más agentes terapéuticos. El revestimiento 32 del armazón de soporte vascular 10 está presente en la superficie abluminal 28. La Figura 1B muestra una sección transversal del armazón de soporte vascular 10 revestido a lo largo de la línea A-A' de una primera porción de vástago 16a revestida de un elemento de fleje terminal 12 mostrado en la Figura 1A. Haciendo referencia a la Figura 1B, el vástago 16a puede tener cualquier configuración de sección transversal adecuada, tal como una sección transversal rectangular, y puede estar formado de cualquier material 30 adecuado, tal como una aleación de níquel titanio, acero inoxidable o una aleación de cobalto cromo. Un revestimiento 32 está presente sobre la superficie abluminal 28, y los dos bordes adyacentes del vástago 16a. El revestimiento 32 no está presente en la superficie luminal 26 del vástago 16a en la realización ilustrada en la Figura 1A. Preferiblemente, el revestimiento 32 incluye una o más partículas de los agentes terapéuticos que tienen un primer diámetro promedio que se liberan en un medio de elución (o dentro de un vaso del cuerpo) a una primera velocidad. Preferiblemente, el revestimiento 32 está configurado como una monocapa que proporciona una elución de cinética de orden cero desde el revestimiento.

La Figura 1B también muestra una sección transversal del armazón de soporte vascular 10 revestido a lo largo de la línea B-B' de un segundo vástago 16b revestido de un elemento de fleje central 12' mostrado en la Figura 1A. Haciendo referencia a la Figura 1B, el vástago 16b es el mismo que el vástago 16a, excepto como se describe a continuación. El revestimiento 32 presente en la superficie abluminal 28 del vástago 16b, y los dos bordes adyacentes del vástago 16b, incluye una o más partículas que comprenden el agente terapéutico y que tienen un segundo diámetro promedio. Las partículas se liberan o disuelven dentro de un vaso del cuerpo (o en un medio de elución fuera del vaso del cuerpo) a una segunda velocidad. El segundo diámetro de partículas promedio es preferiblemente mayor que el primer diámetro promedio de las partículas en el revestimiento en el primer vástago 16a del elemento de fleje terminal 12. Más preferiblemente, el área superficial de revestimiento 32 sobre el primer vástago 16a es mayor que el área superficial del revestimiento en el segundo vástago 16b. De forma importante, el diámetro promedio del agente terapéutico en partículas en el revestimiento sobre el segundo vástago 16b mayor que el primer vástago 16a puede proporcionar una liberación del agente terapéutico desde el primer vástago 16a (y el revestimiento sobre los elementos de fleje terminales 12) en un vaso del cuerpo o en un medio de elución fuera de un cuerpo, más rápida que la velocidad de liberación simultánea del agente terapéutico desde el segundo vástago 16b (y el revestimiento sobre los elementos de fleje centrales 12'). Aunque el revestimiento 32 se explica con respecto a un único agente terapéutico, otras realizaciones proporcionan múltiples agentes terapéuticos liberados desde, o retenidos por, el revestimiento 32. La liberación del uno o más agentes terapéuticos desde el revestimiento 32 se puede alterar cambiando el tamaño de partículas de los agentes terapéuticos como una función de la posición



longitudinal dentro de una monocapa en una o más superficies del armazón de soporte vascular 10. Preferiblemente, el revestimiento 32 incluye partículas más pequeñas sobre los elementos de fleje terminales 12, proporcionando una liberación más rápida del agente terapéutico, y partículas más grandes en los elementos de fleje centrales 12', proporcionando una velocidad de liberación comparablemente más lenta del agente terapéutico dentro de un revestimiento 32 de la monocapa.

La Figura 1B muestra además una sección transversal de un tercer vástago 16c desde el elemento de fleje 12 del extremo proximal 11 en la Figura 1A. El revestimiento 32 es similar a aquel en el primer vástago 16a descrito anteriormente, e incluye partículas que comprenden el agente terapéutico y que tienen un tercer diámetro promedio que es menor que el segundo diámetro promedio de las partículas del revestimiento 32 en el segundo vástago 16b. El tercer diámetro promedio puede ser menor, igual, o mayor que el primer diámetro de las partículas en el primer vástago 16a. La velocidad de liberación del agente terapéutico desde el revestimiento 32 en el tercer vástago 16c (y el elemento de fleje terminal 12) es preferiblemente mayor que la velocidad de liberación del agente terapéutico desde el segundo vástago 16b (y los elementos de fleje centrales 12'), pero puede ser igual a, menor o mayor que la velocidad de liberación del agente terapéutico desde el primer vástago 16a.

Opcionalmente, el revestimiento 32 también puede estar presente en la superficie luminal 26 y se puede configurar para retener un agente terapéutico, tal como un agente antitrombogénico, situado en el vaso de la superficie luminal 26. Como alternativa, el revestimiento 32 sobre la superficie luminal 26 se puede configurar para liberar el agente terapéutico en un fluido que pasa a través de la luz del armazón de soporte vascular 10 dentro del vaso del cuerpo. El revestimiento de la superficie luminal 26 retiene preferiblemente un agente terapéutico antitrombogénico que inhibe o previene la formación de trombo dentro de un vaso del cuerpo, incluyendo anticoagulantes, antiplaquetarios y fibrinolíticos.

El revestimiento 32 es preferiblemente una única capa que consiste esencialmente en partículas del agente terapéutico de dos o más diámetros promedio. Las partículas están distribuidas preferiblemente de forma sustancial y uniforme sobre una superficie exterior (por ejemplo, abluminal) de un dispositivo médico para proporcionar una primera región que tiene un tamaño de partículas promedio más pequeño, mayor área superficial y una superficie más lisa que una segunda región que comprende un tamaño de partículas promedio más grande, un área superficial más pequeña y una superficie más rugosa. Las regiones del revestimiento que tienen el tamaño de partículas más pequeño liberan típicamente el agente terapéutico a una velocidad más rápida que las regiones del revestimiento que tienen un tamaño de partículas promedio más grande. Haciendo referencia nuevamente a la Figura 1A, el revestimiento 32 incluye preferiblemente una primera región 20 que tiene partículas con un primer diámetro promedio y una segunda región 22 que tiene partículas con un segundo diámetro promedio que es menor que el primer diámetro promedio dentro de una única capa. Preferiblemente, las partículas del revestimiento son micropartículas que tienen un diámetro de alrededor de 1-100  $\mu\text{m}$ , o más pequeño. Las partículas del revestimiento de agente terapéutico más pequeñas en la primera región 20 y una tercera región 24 pueden consistir esencialmente en el agente terapéutico y tener un primer y un tercer diámetro que es alrededor de 1-10 micrómetros, mientras que las partículas del revestimiento de agente terapéutico en la segunda región 22 pueden tener diámetros de alrededor de 10-100 micrómetros. Otras realizaciones proporcionan revestimientos que comprenden nanopartículas que tienen un diámetro promedio menor que un micrómetro, tal como diámetros de partículas de alrededor de 100 nanómetros a 1 micrómetro. Preferiblemente, el diámetro de partículas más grande es al menos 5% mayor que el diámetro más pequeño en un revestimiento, más preferiblemente al menos 10%, 25%, 50%, 100%, 150%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% o 500% o mayor que el diámetro de partículas más pequeño. Las partículas con el diámetro promedio más pequeño se sitúan preferiblemente en la región distal o proximal de la superficie abluminal del dispositivo médico. El revestimiento 32 incluye una tercera región 24 que tiene partículas con un diámetro promedio que es más pequeño que las partículas en la segunda región 20.

La rugosidad de la superficie del revestimiento (es decir, distancias pico a valle promedio máximas en una región del revestimiento) es típicamente mayor en regiones con diámetros de partículas promedio más elevados si las partículas están sustancialmente distribuidas de forma uniforme a lo largo de toda la superficie. La rugosidad de la superficie se puede medir mediante cualquier técnica adecuada, incluyendo microscopía de fuerza atómica (AFM). En consecuencia, el revestimiento sobre la superficie abluminal 28 puede ser más rugoso en la primera región 20 que en la segunda región 22 o la tercera región 24.

Las partículas del agente terapéutico en el revestimiento comprenden preferiblemente o consisten esencialmente en el agente terapéutico, que se puede liberar al implantarlo en un vaso del cuerpo o al contacto con un medio de elución adecuado fuera del cuerpo. El revestimiento está preferiblemente libre de forma sustancial de materiales distintos del agente terapéutico, conteniendo lo más preferible un total de menos de 1 mg de materiales distintos de un agente terapéutico taxánico. Por ejemplo, los revestimientos incluyen preferiblemente menos de alrededor de 5%, más preferiblemente alrededor de 2%, en peso de materiales, tales como polímeros y otros vehículos no poliméricos, distintos del agente terapéutico, que alteran la velocidad de liberación del agente terapéutico. Los revestimientos que consisten esencialmente en el agente terapéutico incluyen menos de alrededor de 2% en peso del revestimiento de un material que altera la velocidad de liberación del agente terapéutico en el medio de elución de suero porcino modificado preparado añadiendo 0,104 ml de una disolución heparínica 6,0 g/l a suero porcino a 37°C y ajustando el pH a 5,6 +/- 0,3 usando una disolución acuosa 20% v/v de ácido acético. Lo más preferible, los revestimientos incluyen al menos 95, 96%, 97%, 98%, 99%, o 99,5% en peso del agente terapéutico. Además, los

5 revestimientos comprenden preferiblemente menos de alrededor de  $1,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  de materiales distintos del agente terapéutico que alteran la velocidad de liberación del agente terapéutico desde el revestimiento. Lo más preferible, los revestimientos comprenden menos de alrededor de  $1,0, 0,9, 0,8, 0,8, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2$  ó  $0,1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  de materiales distintos del agente terapéutico. Lo más preferible, el revestimiento y las partículas están sustancialmente libres de un polímero. El revestimiento puede incluir una única capa que consiste en el agente terapéutico, o que consiste esencialmente en el agente terapéutico. En consecuencia, el revestimiento contiene típicamente menos de alrededor de  $10 \mu\text{g}$ , o más preferiblemente menos de alrededor de  $1, 0,50, 0,25$  ó  $0,10 \mu\text{g}$ , de material distinto del agente terapéutico (por ejemplo, polímeros y otros materiales vehículo) por  $\text{mm}^2$  del área superficial total del dispositivo médico que está cubierto por el revestimiento. Típicamente, las partículas del revestimiento contienen  
10 menos de  $0,10 \mu\text{g}$  de polímero por  $\text{mm}^2$  del área superficial del dispositivo médico cubierto por el revestimiento.

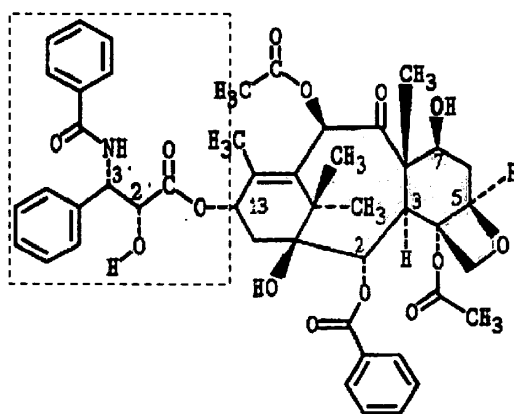
El grosor del revestimiento se puede seleccionar para proporcionar una velocidad deseada de liberación. El revestimiento tiene preferiblemente un grosor de alrededor de  $0,1 \mu\text{m}$  a alrededor de  $100 \mu\text{m}$ . El grosor total del revestimiento de múltiples capas sobre cualquier superficie dada (por ejemplo, luminal o abluminal) del dispositivo médico está más preferiblemente entre alrededor de  $0,2 \mu\text{m}$  y alrededor de  $75 \mu\text{m}$ , preferiblemente entre alrededor de  $0,4 \mu\text{m}$  y alrededor de  $40, 50$  ó  $60$  micrómetros. Más preferiblemente, el grosor total del revestimiento sobre la superficie abluminal está entre alrededor de  $0,5 \mu\text{m}$  y alrededor de  $50 \mu\text{m}$ . Lo más preferible, el revestimiento consiste esencialmente en una única capa de agente terapéutico taxánico que tiene un grosor de alrededor de  $5-20$  micrómetros, típicamente alrededor de  $10$  micrómetros. El revestimiento puede comprender una primera región que consiste esencialmente en partículas del agente terapéutico que tienen un primer diámetro promedio y una rugosidad superficial próxima a las regiones distales y/o proximales de la superficie abluminal, y que tiene partículas de agente terapéutico de un segundo diámetro promedio y rugosidad superficial. El primer diámetro promedio es preferiblemente menor que el segundo diámetro promedio, y la primera rugosidad superficial es preferiblemente menor que la segunda rugosidad superficial. El agente terapéutico se libera preferiblemente de forma simultánea desde la primera región a una velocidad más rápida que desde la segunda región. También, preferiblemente, la primera región incluye un revestimiento más grueso (por ejemplo, alrededor de  $8-10$  micrómetros), con una cantidad total de agente terapéutico por  $\text{mm}^2$  de área superficial revestida mayor que la segunda región (por ejemplo, alrededor de  $5-7$  micrómetros).  
15  
20  
25

#### Agentes terapéuticos

El revestimiento comprende preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos en un revestimiento. El revestimiento está adaptado preferiblemente para liberar de forma simultánea al menos uno de los agentes terapéuticos a dos o más velocidades diferentes desde diferentes regiones de una sola capa del revestimiento. Opcionalmente, las porciones del revestimiento se pueden configurar para retener agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, un revestimiento puede incluir un revestimiento abluminal adaptado para liberar un primer agente terapéutico a una primera velocidad y una segunda velocidad desde diferentes regiones de la superficie abluminal del dispositivo médico revestido. Además, el revestimiento también puede incluir un revestimiento luminal adaptado para retener un segundo agente terapéutico.  
30  
35

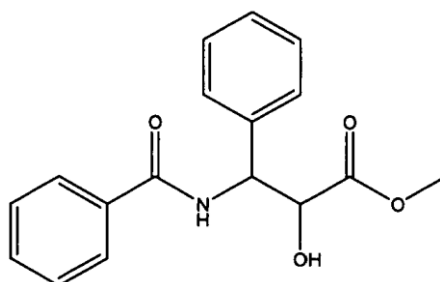
Preferiblemente, el agente terapéutico es apenas soluble o insoluble en agua. Por ejemplo, el agente terapéutico puede ser un compuesto hidrófobo, que tiene preferiblemente una solubilidad en agua que es hasta alrededor de  $0,25 \text{ mg/ml}$ , y más preferiblemente menor que alrededor de  $0,20, 0,10, 0,05, 0,02$  ó  $0,01 \text{ mg/ml}$  de agua. El agente terapéutico se puede proporcionar en cualquier forma adecuada, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco, o como un derivado o análogo de un compuesto nombrado aquí, o equivalentes de ellos. El agente terapéutico se puede seleccionar para tratar una indicación clínica deseada.  
40

El agente terapéutico es preferiblemente un inhibidor taxánico del ciclo celular, tal como paclitaxel, un análogo de paclitaxel o un compuesto derivado de paclitaxel. El paclitaxel es un compuesto bioactivo que se cree que interrumpe la mitosis (fase M) al unirse a tubulina para formar husillos mitóticos anormales o un análogo o derivado del mismo. De forma breve, paclitaxel es un diterpenoide altamente derivatizado (Wani et al., J. Am. Chem. Soc. 93: 2325, 1971) que se ha obtenido de la corteza cosechada y seca de *Taxus brevifolia* (Tejo del Pacífico) y *Taxomyces Andreanae* y *Endophytic Fungus* del Tejo del Pacífico (Stierle et al., Science 60: 214-216, 1993). El término "paclitaxel" se refiere aquí a un compuesto de la estructura química mostrada como estructura (1) a continuación, que consiste en una estructura central con cuatro anillos condensados ("estructura de taxano central", sombreada en la estructura (1)), con varios sustituyentes.  
45  
50



(1)

El agente terapéutico puede ser un análogo o derivado de taxano caracterizado por variación de la estructura de paclitaxel (1). Se considera que los agentes terapéuticos taxánicos en general, y el paclitaxel en particular, funcionan como un inhibidor del ciclo celular actuando como un agente contra los microtúbulos, y más específicamente como un estabilizante. El núcleo de los análogos y derivados de taxano preferidos varía los sustituyentes unidos a la estructura taxánica central. En una realización, el agente terapéutico es un análogo o derivado de taxano que incluye la estructura (1) taxánica central y el resto de 3-(benzamido)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo (mostrado en la estructura (2) a continuación) en la posición del carbono 13 ("C13") de la estructura taxánica central (delineada con una línea discontinua en la estructura (1)).



3-(benzamido)-2-hidroxi-3-fenilpropanoato de metilo

(2)

Se cree que la estructura (2) en la posición del carbono 13 de la estructura taxánica central desempeña un papel en la actividad biológica de la molécula como inhibidor del ciclo celular. Los ejemplos de agentes terapéuticos que tienen estructura (2) incluyen paclitaxel (entrada 7117 del Índice de Merck), docetaxol (TAXOTERE, entrada 3458 del Índice de Merck), y 3'-desfenil-3'-(4-nitrofenil)-N-dibenzoil-N-(t-butoxicarbonil)-10-desacetiltaxol.

Una composición del agente terapéutico que comprende un compuesto de taxano puede incluir formulaciones, profármacos, análogos y derivados de paclitaxel tales como, por ejemplo, TAXOL (Bristol Myers Squibb, New York, N.Y.), TAXOTERE (Aventis Pharmaceuticals, Francia), docetaxel, análogos 10-desacetilados de paclitaxel y análogos 3'-N-desbenzoil-3'-N-t-butoxicarbonílicos de paclitaxel. El paclitaxel tiene un peso molecular de alrededor de 853 uma, y se puede preparar fácilmente utilizando técnicas conocidas por aquellos de pericia en la técnica (véanse, por ejemplo, Schiff et al., Nature 277: 665-667, 1979; Long y Fairchild, Cancer Research 54: 4355-4361, 1994; Ringel y Horwitz, J. Nat'l Cancer Inst. 83 (4): 288-291, 1991; Pazdur et al., Cancer Treat. Rev. 19 (4): 351-386, 1993; Tetrahedron Letters 35 (52): 9709-9712, 1994; J. Med. Chem. 35: 4230-4237, 1992; J. Med. Chem. 34: 992-998, 1991; J. Natural Prod. 57 (10): 1404-1410, 1994; J. Natural Prod. 57 (11): 1580-1583, 1994; J. Am. Chem. Soc. 110: 6558-6560, 1988), o se pueden obtener a partir de una variedad de fuentes comerciales, incluyendo, por ejemplo, Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo. (T7402- de Taxus brevifolia).

La cantidad terapéuticamente eficaz del agente o agentes terapéuticos en el revestimiento puede depender del tipo y gravedad de la afección a tratar; del tipo y actividad del agente terapéutico específico empleado; del método mediante el cual se administra el dispositivo médico al paciente; de la edad, peso corporal, salud general, género y dieta del paciente; del tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; de la duración del tratamiento; y de otros factores apropiados considerados en las técnicas médicas. Por ejemplo, un revestimiento que comprende un agente terapéutico taxánico incluye preferiblemente hasta alrededor de 10,0  $\mu\text{g}$  del agente terapéutico taxánico por  $\text{mm}^2$  del revestimiento, incluyendo 0,10-10,0  $\mu\text{g}$ , así

como 0,01, 0,05, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,40, 0,50, 0,60, 0,70, 0,75, 0,80, 0,90, 1,00, 1,25, 1,50, 1,75, 2,00, 2,25, 2,50, 2,75, 3,00, 3,25, 3,50, 3,75, 4,00, 4,25, 4,50, 4,75 y 5,00  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  del agente terapéutico taxánico, e intervalos de alrededor de 0,01 y 0,001 entre ellos. El revestimiento incluye preferiblemente una única capa que comprende entre alrededor de 0,05-5,00  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , 0,50-5,00  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , 1,00-5,00  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , 1,00-4,00  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , 1,00-3,00  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , y más preferiblemente alrededor de 2,00-4,00  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ , o lo más preferible alrededor de 3,00  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ . El revestimiento incluye preferiblemente una cantidad total terapéuticamente eficaz del agente terapéutico. Para armazones de soporte vasculares revestidos para el implante en la arteria coronaria, los revestimientos incluyen preferiblemente una cantidad total de alrededor de 50-200  $\mu\text{g}$  de un agente terapéutico taxánico. Para armazones de soporte implantables revestidos vasculares periféricos, incluyen preferiblemente una cantidad total de alrededor de 100-1.000  $\mu\text{g}$  de agente terapéutico taxánico, más preferiblemente alrededor de 100-900  $\mu\text{g}$ , y lo más preferible alrededor de 200-500  $\mu\text{g}$  del agente terapéutico taxánico en el revestimiento.

Por ejemplo, el dispositivo médico revestido puede ser una endoprótesis de 10 x 30 mm que tiene un diámetro externo de alrededor de 7 French (2,33 mm) en el estado radialmente comprimido y un área superficial abluminal de alrededor de 137  $\text{mm}^2$  que se revistió con alrededor de 300-400  $\mu\text{g}$  de paclitaxel para proporcionar un revestimiento con alrededor de 2,2-2,9  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$  de paclitaxel.

Opcionalmente, el revestimiento puede incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados para reducir la incidencia de la formación de trombo en la superficie del dispositivo médico. Por ejemplo, los anticoagulantes son agentes terapéuticos que actúan sobre cualquiera de los factores, cofactores, factores activados, o cofactores activados en la cascada bioquímica, e inhiben la síntesis de fibrina. Los agentes terapéuticos antiplaquetarios inhiben la adhesión, activación, y agregación de plaquetas, que son componentes clave de los trombos y juegan un papel importante en la trombosis. Los agentes terapéuticos fibrinolíticos potencian la cascada fibrinolítica o ayudan de otro modo a la disolución de un trombo. Los ejemplos de antitrombóticos incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes tales como trombina, Factor Xa, Factor VIIa e inhibidores del factor tisular; antiplaquetarios tales como glicoproteína IIb/IIIa, tromboxano A2, glicoproteína IIb/IIIa inducida por ADP, e inhibidores de fosfodiesterasa; y fibrinolíticos tales como activadores de plasminógeno, inhibidores del inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI), y otras enzimas que escinden a la fibrina. Ejemplos adicionales de agentes terapéuticos antitrombóticos incluyen anticoagulantes tales como heparina, heparina de peso molecular bajo, heparina covalente, sales heparínicas sintéticas, cumarina, bivalirudina (hirulog), hirudina, argatrobán, ximelagatrán, dabigatrán, etexilato de dabigatrán, D-fenalanil-L-poli-L-arginilo, clorometilcetona, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, danaparoido, vapiprost, dextrano, dipiridamol, ácidos grasos omega-3, antagonistas del receptor de vitronectina, DX-9065a, CI-1083, JTV-803, razaxabán, BAY 59-7939, y LY-51,7717; antiplaquetarios tales como efitibatida, tirofiban, orbofiban, lotrafiban, abciximab, aspirina, ticlopidina, clopidogrel, cilostazol, dipiradimol, fuentes de óxido nítrico tales como nitroprusiato de sodio, nitroglucérina, S-nitroso- y N-nitrosocompuestos; fibrinolíticos tales como alfineprasa, alteplasa, anistreplasa, reteplasa, lanoteplasa, monteplasa, tenecteplasa, urocina, estreptocinasa, o microburbujas encapsuladas de fosfolípido; y otros agentes terapéuticos tales como células progenitoras endoteliales o células endoteliales.

#### Perfil de elución del agente terapéutico

La cantidad de agente terapéutico en el revestimiento se puede medir disolviendo el revestimiento en un medio de elución adecuado y midiendo la concentración del agente terapéutico en el medio de elución. Un medio de elución se puede seleccionar para solubilizar el agente terapéutico de forma suficientemente rápida, a la vez que permite la medida subsiguiente del agente terapéutico solubilizado de manera que se puede correlacionar con la cantidad del agente terapéutico que estaba en el revestimiento del dispositivo médico. Los ejemplos de medios de elución adecuados para un agente terapéutico taxánico incluyen etanol, disoluciones acuosas de ciclodextrina (por ejemplo, una disolución acuosa de heptaquis-(2,6-di-O-metil)- $\beta$ -ciclodextrina (HCD)), disolución salina tamponada con fosfato (PBS), seroalbúmina bovina (BSA) y dodecilsulfato de sodio (SDS).

El agente terapéutico se puede identificar en los medios de elución mediante cualquier método adecuado, tal como espectrofotometría UV. Los métodos de detección adecuados, tales como una técnica espectrográfica, permiten medir una propiedad del medio de elución que se puede correlacionar con la presencia o concentración del agente terapéutico taxánico con un nivel deseado de exactitud y precisión. Por ejemplo, la estructura de taxano central se puede identificar a partir de un espectro de ultravioleta (UV) del agente terapéutico taxánico en cualquier disolvente adecuado que permita la medida de un pico característico del agente terapéutico taxánico en disolución. En una realización, se puede usar espectroscopía de absorción para detectar la presencia de un agente terapéutico taxánico en un medio de elución. En consecuencia, se puede usar la correlación de Beer-Lambert para determinar la concentración de un agente terapéutico taxánico en una disolución. Esta correlación implica determinar la relación lineal entre la absorbancia y la concentración de una especie absorbente (el agente terapéutico taxánico en el medio de elución). Usando un conjunto de muestras patrón con concentraciones conocidas, se puede usar la correlación para medir la absorbancia de la muestra. Entonces se puede usar una gráfica de concentración frente a absorbancia para determinar la concentración de una disolución conocida a partir de su absorbancia. El etanol es un ejemplo preferido de un disolvente adecuado. Paclitaxel proporciona un pico característico a 227 nm, indicativo de la presencia de la estructura de taxano central de paclitaxel en la disolución. El agente terapéutico taxánico en un medio de elución de etanol proporciona un espectro de UV que comprende pico característico a alrededor de 227

nm que se puede correlacionar con la presencia del agente terapéutico taxánico en la disolución. Se pueden usar los siguientes parámetros para correlacionar las medidas de espectros UV con la concentración de paclitaxel:

Ley de Beer:  $A = \epsilon lc$

$A = O.D._{max}$  a 227 nm

5  $c = [PTX] M$

$l = 1 \text{ cm}$

$\epsilon = \text{coeficiente de extinción (cm}^{-1} \cdot M^{-1})$

(29.500 para EtOH; 28.900 para HCD acuosa al 0,5%)

10 Además, la velocidad de elución del agente terapéutico a partir del revestimiento se puede describir mediante un perfil de liberación. El perfil de elución de un dispositivo médico que comprende un agente terapéutico muestra el porcentaje del agente terapéutico que se disuelve como una función del tiempo en un entorno dado. La velocidad de disolución del agente terapéutico puede variar basándose en el disolvente que se use y la forma sólida del agente terapéutico antes de la disolución. Un perfil de elución se puede obtener mediante cualquier método adecuado que permita la medida de la liberación del agente terapéutico de manera que se pueda medir con un nivel deseado de exactitud y precisión. En una realización, el perfil de elución de un agente terapéutico taxánico se obtiene poniendo en contacto el dispositivo médico con un medio de elución adecuado. El medio de elución se puede formular para simular condiciones presentes en un punto particular de tratamiento dentro de un vaso del cuerpo. Por ejemplo, se puede usar un medio de elución que comprende suero porcino para simular el implante en un vaso del cuerpo. La liberación del agente terapéutico taxánico desde el dispositivo médico se puede medir mediante cualquier método espectrográfico adecuado, tal como midiendo un espectro de absorción UV del fluido de ensayo después de ponerlo en contacto con el dispositivo médico.

25 Monitorizando la concentración del agente terapéutico en un medio de elución en contacto con el revestimiento, la velocidad de liberación del agente terapéutico a partir del revestimiento se puede medir como una función del tiempo. La cinética de la velocidad de liberación del agente terapéutico puede depender del tamaño de las partículas de agente terapéutico en la capa de revestimiento. Preferiblemente, el revestimiento se configura para liberar el agente terapéutico con una cinética de orden cero o de primer orden. La cinética de liberación de primer orden de un agente terapéutico desde una superficie abluminal proporciona una liberación inmediata del agente terapéutico en el tejido local, seguido de una disminución gradual. La liberación de cinética de orden cero proporciona una liberación lenta del agente terapéutico durante un tiempo sostenido con concentraciones tisulares ininterrumpidas del fármaco. 30 La Figura 2 muestra una gráfica 100 de puntos de datos hipotéticos para un porcentaje de liberación de un agente terapéutico 102 frente al tiempo 104 para una elución teórica del agente terapéutico según una liberación de cinética de orden cero 110, una liberación de cinética de primer orden 112 y una liberación de cinética de segundo orden 114. Una gráfica del logaritmo natural (ln) de la fracción de agente terapéutico que queda frente al tiempo proporcionaría una recta para la cinética de primer orden (no mostrado), y una gráfica de la inversa de la fracción que queda (1/f) frente al tiempo proporcionaría una recta para la cinética de segundo orden (no mostrado).

35 La velocidad de elución del agente terapéutico puede variar en diferentes porciones de un revestimiento de monocapa. Haciendo referencia al almacén de soporte vascular 10 revestido en la Figura 1A, una porción del revestimiento 32 en la región central 20 con un tamaño de partículas promedio mayor puede eluir a una velocidad más lenta que el revestimiento 32 en la región distal 22 o en la región proximal 24 con un tamaño de partículas promedio más pequeño que la región central 20. Para un volumen de revestimiento dado, los tamaños de partículas más pequeños pueden incrementar el área superficial total de las partículas en el revestimiento. La velocidad de elución total del agente terapéutico se puede alterar entre regiones de un revestimiento de monocapa, proporcionando cinéticas de elución que varían dependiendo del tamaño de partículas. La Figura 3 muestra una gráfica 120 de puntos de datos hipotéticos que muestra una fracción de agente terapéutico que queda en el revestimiento 122 en contacto con un medio de elución como una función del tiempo 124 de contacto entre el medio de elución y el tiempo. Se puede obtener una primera velocidad de liberación de orden cero 132 idealizada a partir de la liberación del agente terapéutico desde la segunda región 20 y la tercera región 24. Se puede obtener una segunda velocidad de liberación de orden cero 130 idealizada a partir de la liberación del agente terapéutico desde la primera región 20. En consecuencia, el agente terapéutico se puede suministrar localmente a la pared interna del vaso del cuerpo próxima al extremo proximal 11 y al extremo distal 13 del almacén de soporte vascular 10 revestido.

Dispositivos médicos

Aunque se describen aquí ciertas realizaciones preferidas que se refieren a un almacén de soporte vascular revestido, los revestimientos se pueden aplicar a cualquier dispositivo médico implantable. El dispositivo médico revestido puede ser cualquier dispositivo que esté adaptado para la introducción temporal o permanentemente en el cuerpo para la profilaxis o terapia de una afección médica. Por ejemplo, tales dispositivos médicos pueden incluir, pero no se limitan a, endoprótesis, injertos de endoprótesis, injertos vasculares, catéteres, alambres guía, catéteres de balón, filtros (por ejemplo filtros de vena cava), alambres enrollados de relleno para aneurisma cerebral, suturas,

grapas, dispositivos de anastomosis, discos vertebrales, agujas para huesos, anclajes de sutura, barreras hemostáticas, abrazaderas, tornillos, placas, clips, eslingas, implantes vasculares, adhesivos y sellantes tisulares, andamiajes tisulares, tapones miocárdicos, terminales de marcapasos, válvulas (por ejemplo, válvulas venosas), injertos de aneurisma aórtico abdominal (AAA), alambres enrollados embólicos, diversos tipos de vendajes, sustitutos de hueso, dispositivos intraluminales, soportes vasculares, u otros dispositivos biocompatibles conocidos.

En un aspecto, el dispositivo médico es un catéter de balón para angioplastia transluminal percutánea (PTA). La porción de balón del catéter puede comprender un cuerpo principal exterior generalmente cilíndrico, e incluye un estrechamiento proximal y un estrechamiento distal. El estrechamiento proximal se estrecha hacia la porción del extremo del balón proximal, y el estrechamiento distal se estrecha hacia la porción del extremo del balón distal. Las porciones del extremo proximal y distal respectivas se acoplan de forma segura con el eje del catéter para proporcionar una conexión hermética fluida entre el eje del catéter y los extremos proximal y distal respectivos del balón de manera bien conocida. El balón se puede inflar de manera convencional, tal como haciendo pasar un fluido de insuflamiento desde una fuente de insuflamiento a través de una luz en el eje del catéter, y al espacio interior del balón a través de uno o más puertos en el eje. Para un catéter de balón de 4 French, la longitud del balón puede ser alrededor de 20-100 mm, con un diámetro de alrededor de 3-8 mm. Las regiones de estrechamiento proximal y distal pueden tener cada una un área superficial de entre alrededor de 15 mm<sup>2</sup> para el balón de diámetro de 3 mm y alrededor de 135 mm<sup>2</sup> para el balón de diámetro 8 mm. El área superficial total del balón puede ser alrededor de 215 mm<sup>2</sup> para el balón de 3 mm de diámetro x 20 mm de longitud a alrededor de 2800 mm<sup>2</sup> para el balón de 8 mm de diámetro x 100 mm de longitud.

Preferiblemente, el balón es un balón no conforme al tipo usado habitualmente en procedimientos de angioplastia con balón. Tales balones son bien conocidos en la técnica, y se extruyen típicamente a partir de materiales poliméricos tales como diversas poliamidas (por ejemplo, nylon), politereftalato de etileno (PET), amidas de bloques de poliéter (PEBA), y mezclas de los anteriores. Los balones no conformes son bien conocidos por su capacidad para mantener su diámetro inflado en condiciones de presión elevada del tipo que se puede encontrar durante un procedimiento de angioplastia con balón. Aunque se prefieren los balones no conformes por esta razón, los expertos en la técnica apreciarán que los balones conformes pueden ser aceptables en algunas circunstancias cuando se espera que se encontrarán condiciones menos severas.

En otro aspecto, el dispositivo médico es un armazón de soporte implantable de forma percutánea adaptada para la compresión radial en un sistema de suministro a base de catéter y el suministro en un vaso del cuerpo. En general, los armazones de soporte vasculares implantables de forma endoluminal comprenden típicamente una pluralidad de vástagos y codos interconectados que definen aberturas o espacios abiertos entre ellos. Los vástagos y codos pueden formar una pluralidad de elementos de fleje sinusoidales alineados longitudinalmente para formar una estructura cilíndrica. Los armazones de soporte vasculares pueden tener otras configuraciones, tales como tubos trenzados o elementos flexibles helicoidales interconectados. Las estructuras típicas incluyen: una red de malla abierta que comprende uno o más filamentos metálicos tricotados, tejidos o trenzados; una red interconectada de segmentos articulables; una estructura enrollada o helicoidal que comprende uno o más filamentos metálicos; y una lámina metálica tubular con forma de patrón (por ejemplo, un tubo cortado por láser). Los ejemplos de armazones de soporte vasculares intraluminales incluyen armazones de soporte vasculares endovasculares, biliares, traqueales, gastrointestinales, uretrales, ureterales, esofágicos y coronarios. Los armazones de soporte vasculares intraluminales pueden ser, por ejemplo, expandibles por balón o autoexpandibles.

En una realización, el dispositivo médico comprende un armazón de soporte vascular intraluminal configurado como un dispositivo autoexpandible o expandible por balón. El dispositivo puede ser una endoprótesis bifurcada, un armazón de soporte vascular coronario, una endoprótesis uretral, una endoprótesis del uréter, una endoprótesis biliar, una endoprótesis traqueal, una endoprótesis gastrointestinal, o una endoprótesis esofágica, por ejemplo. El armazón de soporte vascular u otro dispositivo médico puede estar formado de uno o más materiales biocompatibles adecuados, tales como acero inoxidable, nitinol, MP35N, oro, tántalo, platino, o platino iridio, niobio, volframio, iconel, material cerámico, níquel, titanio, material compuesto de acero inoxidable/titanio, cobalto, cromo, aleaciones de cobalto/cromo, magnesio, aluminio, u otros metales y/o materiales compuestos o aleaciones biocompatibles. De forma deseable, el dispositivo está formado por acero inoxidable, cobalto-cromo o nitinol.

El dispositivo médico implantable revestido está configurado preferiblemente como un armazón de soporte vascular cilíndrico radialmente expandible que tiene una superficie abluminal (exterior) y una superficie luminal que define una luz sustancialmente tubular que se extiende axialmente a través del dispositivo. Preferiblemente, el armazón de soporte es radialmente expandible desde una configuración de suministro comprimida hasta una configuración radialmente expandida con un diámetro más grande. Por ejemplo, el armazón de soporte se puede comprimir hasta un diámetro comprimido adecuado para el suministro desde un catéter que tiene un diámetro adecuado para el suministro intraluminal en un vaso del cuerpo (por ejemplo, 5-10 French, preferiblemente alrededor de 5-7 French para armazones de soporte vasculares implantables, incluyendo incrementos de alrededor de 0,1 French entre ellos). La configuración radialmente expandida puede tener un diámetro adecuado para mantener la permeabilidad de un vaso del cuerpo, tal como 2-20 mm, incluyendo incrementos de alrededor de 0,1 mm entre ellos. Típicamente, los armazones de soporte vasculares están formados por una pluralidad de elementos de fleje sinusoidales resilientes interconectados. El armazón de soporte vascular puede ser autoexpandible o expandible por balón, dependiendo del material del armazón. El armazón de soporte vascular puede incluir una pluralidad de aberturas

entre las superficies abluminal y luminal. Preferiblemente, el revestimiento se aplica a la superficie abluminal. Más preferiblemente, el revestimiento no se aplica a la superficie luminal. El revestimiento del dispositivo médico implantable revestido se puede configurar para liberar un agente terapéutico adherido a una superficie del dispositivo médico a lo largo de un período de tiempo deseado. Preferiblemente, el dispositivo médico es un armazón de soporte vascular radialmente expandible, tal como el producto Zilver® vendido por Cook Incorporated (Bloomington, IN).

Otro ejemplo de un dispositivo médico adecuado son los armazones de soporte descritos en la solicitud de patente U.S. publicada 20070185560, presentada el 27 de octubre. En un aspecto, el dispositivo médico es un armazón de soporte adaptado para colocarlo en las arterias periféricas. Numerosos vasos a lo largo del sistema vascular, incluyendo arterias periféricas, tales como las arterias carótida, braquial, renal, ilíaca y femoral, y otros vasos, se pueden beneficiar del tratamiento mediante un armazón de soporte. Por ejemplo, la arteria femoral superficial (SFA) puede ser un sitio de oclusiones o bloqueos provocados por insuficiencia venosa periférica. El armazón de soporte se diseña preferiblemente para proporcionar una cantidad sustancial de deformación elástica (es decir, recuperable) en respuesta a un trauma externo, una fuerza radial elevada y uniforme cuando se despliega, flexibilidad axial elevada en la flexión y torsión, una vida prolongada de fatiga, y una rigidez circunferencial uniforme. Un reto a la hora de diseñar un armazón de soporte para tratar la SFA es que las arterias periféricas son particularmente susceptibles a traumas externos. Tales traumas podrían dañar un armazón de soporte implantado, alterando su capacidad para mantener abierto el vaso. A fin de tratar con éxito oclusiones en la SFA y otras arterias periféricas, un armazón de soporte sería capaz preferiblemente de deformarse elásticamente (es decir, de forma recuperable) en respuesta a esfuerzos externos, y volver a su forma expandida original cuando se alivia el esfuerzo. También se prefieren buenas propiedades de fatiga, puesto que el armazón de soporte puede estar expuesto a múltiples traumas externos mientras está implantado. Con cada trauma, el armazón de soporte debe soportar el impacto y volver a su configuración original. En vasos tales como la SFA, un armazón de soporte también está sujeto a expansión y compresión constantes debido al latido del flujo sanguíneo, que también se debe de considerar a la hora de diseñar el comportamiento frente a la fatiga de un armazón de soporte.

#### Métodos de revestimiento

En una segunda realización, se proporcionan métodos para revestir un dispositivo médico, así como dispositivos médicos revestidos formados según estos métodos. Los revestimientos del agente terapéutico se depositan preferiblemente pulverizando una disolución del agente terapéutico que comprende o que consiste en el agente terapéutico y un disolvente adecuado sobre la superficie de un dispositivo médico. Preferiblemente, el agente terapéutico se deposita sobre la superficie del dispositivo médico como una capa de revestimiento que tiene dos o más velocidades de elución diferentes en la capa cambiando los parámetros de revestimiento por pulverización durante el procedimiento de revestimiento por pulverización. En particular, la variación de la presión del aire o líquido durante el procedimiento de revestimiento por pulverización puede alterar las velocidades a las que el agente terapéutico revestido eluye de las diferentes regiones del revestimiento. Por ejemplo, un revestimiento monocapa puede incluir una primera región con un agente terapéutico que se disuelve a una primera velocidad con el implante, y una segunda región que eluye a una segunda velocidad que es más lenta que la primera velocidad. Cuando el dispositivo médico es un armazón de soporte vascular, la primera región se puede depositar en las porciones distal y/o proximal de la superficie abluminal, y la segunda región se puede disponer centralmente entre las regiones distal y proximal.

Preferiblemente, los métodos para revestir mediante pulverización la disolución del agente terapéutico depositan partículas de diversos tamaños que comprenden o consisten en el agente terapéutico. Por ejemplo, la primera región de un revestimiento puede estar formada como partículas que consisten en el agente terapéutico que tiene un primer diámetro promedio, mientras que la segunda región del revestimiento puede incluir partículas que consisten en el agente terapéutico que tienen un segundo diámetro promedio que es mayor que el primer diámetro. El revestimiento incluye preferiblemente una distribución espacial aproximadamente uniforme de las partículas a lo largo de la superficie abluminal del dispositivo médico. En consecuencia, una región que comprende partículas más pequeñas, una mayor área superficial y una velocidad de elución más rápida puede tener una superficie más lisa que otra región que comprende partículas más grandes, una menor área superficial y una velocidad de elución más lenta.

En la Figura 4 se ilustra una realización ejemplar de un método de revestimiento por pulverización. Un dispositivo médico configurado como un armazón de soporte vascular 210 cilíndrico radialmente expandible se coloca sobre un mandril 240 para formar un ensamblaje de endoprótesis montado 210'. Una disolución del agente terapéutico 232 está contenida en un depósito de tanque 230. La disolución del agente terapéutico 232 comprende típicamente el agente terapéutico disuelto en un disolvente que se evapora durante el procedimiento de revestimiento por pulverización, para dejar suficientes cantidades del agente terapéutico depositadas sobre una superficie de un dispositivo médico, preferiblemente como partículas sólidas que consisten esencialmente en el agente terapéutico. Se puede usar cualquier concentración adecuada de agente terapéutico en un disolvente. Por ejemplo, la disolución 232 se puede obtener con cualquier concentración adecuada del agente terapéutico taxánico y etanol. Se prefieren disoluciones de alrededor de 1-10 g de un agente terapéutico taxánico por litro de etanol. También se prefieren disoluciones de paclitaxel o derivado de paclitaxel 0,5-5 M en etanol, prefiriéndose particularmente una disolución de alrededor de 2-4 M. Como alternativa, la disolución 232 puede incluir uno o más disolventes, tal como metanol, agua, etanol, diclorometano, o sus combinaciones. La variación de la relación de dos o más disolventes en la

disolución de pulverización 232 puede cambiar la velocidad de elución de la capa de revestimiento 32 resultante que se deposita. Generalmente, el incremento de la cantidad de agua en una disolución de pulverización 232 que comprende agua, metanol y paclitaxel da como resultado una capa de revestimiento con una velocidad de elución más lenta de paclitaxel. Preferiblemente, la disolución del agente terapéutico está sustancialmente libre de un polímero o material distinto del agente terapéutico y el disolvente o disolventes. En particular, se prefieren disoluciones con concentraciones menores que alrededor de 0,1 mM de materiales distintos del agente o agentes terapéuticos y el disolvente o disolventes.

La disolución del agente terapéutico 232 se aplica a la superficie abluminal del armazón de soporte vascular 210 con un aplicador 220 de pulverización. El aplicador 220 de pulverización es preferiblemente una válvula de pulverización EFD, aunque se puede usar cualquier dispositivo adecuado que proporcione la aplicación de la disolución del agente terapéutico 232 como una pulverización fina de gotitas de tamaño micrométrico. El aplicador 220 de pulverización proporciona preferiblemente un soplido 250 de pulverización a presión de la disolución del agente terapéutico 232 como una neblina fina que comprende gotitas líquidas que tienen diámetros que son del orden de micrómetros o nanómetros. Más preferiblemente, el aplicador 220 de pulverización permite variar el tamaño y distribución de las gotitas líquidas en el soplido 250 de pulverización en función de parámetros, tales como la presión del líquido en el depósito 230 o la presión de atomización en el aplicador 220 de pulverización, que se ajustan fácilmente mientras se pulveriza la disolución del agente terapéutico 232 sobre el ensamblaje 210' del armazón de soporte vascular.

Haciendo referencia al aparato de revestimiento en la Figura 4, una línea 234 de presión proporciona una presión de tanque de líquido al depósito 230, conduciendo a la disolución del agente terapéutico 232 a través del conducto 228 de la disolución al aplicador 220 de pulverización, tal como una válvula dispensadora de pulverización de la serie EFD780 (EFD, East Providence, RI). Un conducto 224 de aire de atomización proporciona aire a presión pulsado para la atomización de la disolución del agente terapéutico 232. Un segundo conducto 226 proporciona aire a presión pulsado para la operación de la válvula. El aire a presión en el segundo conducto se proporciona a cualquier presión adecuada, tal como alrededor de 70 psi. En funcionamiento, el aire pulsado procedente del segundo conducto 226 actúa como un pistón que retrae una aguja de un asiento de boquilla, permitiendo que la disolución del agente terapéutico 232 fluya desde una boquilla 222. El aire de la boquilla procedente del conducto 224 de aire de atomización fluye desde una corona alrededor de la boquilla de líquido, creando una caída de presión alrededor de la boquilla 222 que provoca que la disolución del agente terapéutico 232 procedente del conducto 228 de la disolución se atomice en gotitas líquidas finas en un soplido 250 de pulverización. La presión de atomización se puede seleccionar para proporcionar una morfología del revestimiento y/o un tamaño de gotitas del soplido 250 de pulverización deseados. Típicamente, se puede seleccionar una presión de atomización entre alrededor de 0,006 MPa y 0,2 MPa (1 y 30 psi). La velocidad de pulverización y el área de pulverización se controlan cronometrando el tiempo de apertura de la válvula, la presión del depósito y el tamaño y la distancia de la boquilla 256 del ensamblaje 210' del armazón de soporte vascular.

La posición 254 de la boquilla 222 y el ensamblaje 210' del armazón de soporte vascular se pueden variar para proporcionar una densidad de pulverización deseada y un tamaño de partículas en el soplido 250 de pulverización. La alineación del aplicador 220 de pulverización y del armazón de soporte vascular 230 se puede llevar a cabo con el uso de un haz de láser, que se puede usar como una guía cuando se hace pasar la pistola de pulverización sobre el dispositivo o dispositivos médicos que se están revistiendo. La distancia entre la boquilla 222 de pulverización y el tamaño de la boquilla se puede seleccionar dependiendo de parámetros evidentes para una persona de pericia normal en la técnica, incluyendo el área que se está revistiendo, el grosor deseado del revestimiento y la velocidad de deposición. Se puede seleccionar cualquier distancia adecuada y tamaño de boquilla. Por ejemplo, para un revestimiento se prefiere un armazón de soporte vascular 230 de 80 mm de longitud, una distancia entre alrededor de 2,4-25,4 cm (1-10 pulgadas) (preferiblemente 12,7-20,3 cm (5-8 pulgadas)) entre la boquilla 222 y el armazón de soporte vascular 230, dependiendo del tamaño del patrón de pulverización deseado. El diámetro de la boquilla 222 puede estar, por ejemplo, entre alrededor de 0,035 cm y 0,0117 cm (0,014 pulgadas a 0,046 pulgadas).

La velocidad de elución del agente terapéutico en el revestimiento de pulverización resultante se controla preferiblemente variando ciertos parámetros del procedimiento de revestimiento por pulverización. Preferiblemente, la boquilla se hace pasar sobre la superficie del armazón de soporte vascular 210 mientras se pulveriza. El ensamblaje 210' del armazón de soporte vascular se puede rotar a lo largo del eje longitudinal a medida que la boquilla 222 se traslada longitudinalmente una o más veces entre un extremo distal 212a hasta un extremo proximal 216b. Los parámetros del revestimiento por pulverización, tales como la presión en la línea 234 de presión y/o el conducto 228 de disolución (presión del líquido) y/o la presión de atomización en el conducto 224 del aire de atomización, se puede variar mientras que la boquilla 222 se hace pasar sobre diferentes regiones de la superficie abluminal del armazón de soporte vascular 230. Por ejemplo, un soplido 250 de pulverización producido usando una primera presión de atomización en el conducto 224 del aire de atomización se puede poner en contacto con una primera región 212 del armazón de soporte vascular 230. La presión de atomización en el conducto 224 del aire de atomización se puede incrementar entonces mientras que el soplido 250 de pulverización entra en contacto con una segunda región 214, produciendo un revestimiento del agente terapéutico en la segunda región 214 que eluirá a una velocidad diferente de la del revestimiento en la primera región 212. De forma similar, la presión de atomización en el conducto 224 del aire de atomización se puede disminuir cuando el soplido de pulverización entra en contacto con una tercera región 216 en el extremo proximal del armazón de soporte vascular 230, para producir un revestimiento que eluirá a una velocidad diferente de la del revestimiento en la segunda región 214. Típicamente, la disminución



de la presión de atomización en el conducto 224 del aire de atomización dará como resultado un revestimiento que libera al agente terapéutico de forma más rápida en un medio de elución. Por ejemplo, la primera región 212 y la tercera región 216 se pueden revestir con una disolución de paclitaxel-etanol a una presión de atomización de alrededor de 0,07-0,103 MPa (10-15 psi) (preferiblemente 0,089 MPa (13 psi)), y la segunda región 214 se puede revestir a una presión de atomización de alrededor de 0,0138-0,207 MPa (20-30 psi) (preferiblemente 0,172 MPa (25 psi)) para producir un armazón de soporte vascular 230 revestido que eluye paclitaxel de forma más rápida desde los extremos distal y proximal (regiones 212, 216, respectivamente) que en el centro (región 214).

Preferiblemente, la humedad relativa y la temperatura durante el procedimiento de revestimiento por pulverización se seleccionan para proporcionar un revestimiento sustancialmente transparente o translúcido del agente terapéutico sobre el dispositivo médico tras la evaporación del disolvente. Preferiblemente, la etapa de pulverización se lleva a cabo a una temperatura suficientemente elevada para asegurar la evaporación de un disolvente volátil que forma la disolución de pulverización con un agente terapéutico disuelto, y a una temperatura por debajo de alrededor de 32,3°C (90°F). Por ejemplo, para una disolución de pulverización etanólica que contiene paclitaxel, el revestimiento se puede aplicar pulverizando la disolución a una temperatura de entre alrededor de 15,5°C y 29,4°C (60°F y 85°F), y lo más preferible entre alrededor de 23,88°C y 29,4°C (75°F y 85°F). Cuando se usa una disolución de pulverización de paclitaxel disuelto en etanol, la humedad relativa se minimiza preferiblemente y se mantiene a un nivel que proporcione un aspecto del revestimiento deseable, tal como una humedad relativa menor que alrededor de 40%, y más preferiblemente menor que alrededor de 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, o inferior. La humedad preferiblemente no varía en más de alrededor de 5% entre muestras comparables.

Una o más regiones de la superficie del dispositivo médico se pueden revestir con una mayor cantidad del agente terapéutico. Por ejemplo, la primera región 212 puede tener una mayor dosis del agente terapéutico por unidad de área que la segunda región 214. Una mayor dosis del agente terapéutico se puede proporcionar poniendo en contacto una región del revestimiento superficial con el soplido 250 de pulverización durante un período de tiempo más prolongado que otra región. Por ejemplo, se puede aplicar más agente terapéutico a la primera región 212 que a la segunda región 214 mediante una o más de las siguientes técnicas: el soplido 250 de pulverización se puede trasladar sobre la primera región 212 más veces que sobre la segunda región 214, el soplido 250 de pulverización se puede mover más lentamente sobre la primera región 212 que sobre la segunda región 214, se pueden usar múltiples soplos 250 de pulverización para revestir la primera región 212 pero no la segunda región 214, y/o se puede usar una mayor concentración del agente terapéutico en la disolución del agente terapéutico 232 para revestir la primera región 212 en comparación con la segunda región 214. Preferiblemente, la primera región 212 y la tercera región 216 tienen un revestimiento que comprende alrededor de 3-10 microgramos de un agente terapéutico taxánico por mm cuadrado de área superficial abluminal revestida en estas regiones, y la segunda región 214 tiene un revestimiento que comprende alrededor de 1-2 microgramos del agente terapéutico taxánico por mm cuadrado del área superficial abluminal revestida en esta región.

En un aspecto de la segunda realización, un dispositivo médico implantable revestido que tiene una superficie abluminal y una superficie luminal que define una luz sustancialmente cilíndrica que se extiende desde un extremo proximal hasta un extremo distal se forma mediante las etapas de: aplicar una disolución que comprende un disolvente volátil y un agente terapéutico con un primer tamaño promedio de gotita líquida sobre una primera región de la superficie abluminal de la estructura implantable que se extiende desde el extremo distal de la estructura implantable para formar una segunda región; y aplicar la disolución con un segundo tamaño promedio de gotita líquida mayor que el primer tamaño promedio de gotita líquida sobre una segunda región de la superficie abluminal de la estructura implantable situada próxima a la primera región de la estructura implantable para formar un revestimiento. La Figura 5A es una microfotografía óptica de una primera región de un ensamblaje 230' de armazón de soporte vascular tras el revestimiento por pulverización a una primera presión de atomización de alrededor de 0,175 MPa (25 psi), antes de la evaporación del disolvente, que muestra una primera gotita 312 que tiene un primer diámetro. La Figura 5b es una microfotografía óptica de una segunda región del ensamblaje 230' de armazón de soporte vascular después del revestimiento por pulverización a una segunda presión de atomización de alrededor de 13 psi, antes de la evaporación del disolvente, que muestra una segunda gotita 314 que tiene un segundo diámetro que es más grande que el primer diámetro de la primera gotita 312. Tanto en la Figura 5A como en la Figura 5b, que son de escala comparable, se muestra una porción del armazón de soporte vascular 230.

En otro aspecto de la segunda realización, un dispositivo médico implantable revestido que tiene una superficie abluminal y una superficie luminal que define una luz sustancialmente cilíndrica que se extiende desde un extremo proximal hasta un extremo distal se forma mediante las etapas de: aplicar la disolución sobre una primera región de la superficie abluminal de la estructura implantable que se extiende desde la distancia distal de la estructura implantable para formar un revestimiento en partículas que tiene un primer diámetro promedio; y aplicar la disolución sobre una segunda región de la superficie abluminal de la estructura implantable situada próxima a la primera región de la estructura implantable para formar un revestimiento en partículas en la segunda región que tiene un segundo diámetro promedio que es mayor que el primer diámetro promedio.

#### Métodos de tratamiento

En una tercera realización, se describen métodos para tratar diversas afecciones, preferiblemente que comprenden el implante de un dispositivo médico revestido según la primera realización y/o dispositivos médicos revestidos

preparados según los métodos de la segunda realización. Un método de tratamiento implica típicamente insertar en un paciente un dispositivo médico revestido. Por ejemplo, cuando el dispositivo médico es una endoprótesis revestida, el método de tratamiento implica implantar la endoprótesis en el sistema vascular de un paciente y permitir que el agente o agentes terapéuticos se liberen desde la endoprótesis. En un primer aspecto de la tercera realización, el revestimiento incluye una primera región que tiene partículas del agente terapéutico con un primer diámetro promedio, y una segunda región que tiene partículas del agente terapéutico con un segundo diámetro promedio que es más grande que el primer diámetro. En un segundo aspecto de la tercera realización, el revestimiento incluye una primera región aplicada mediante el revestimiento por pulverización de una disolución del agente terapéutico y un disolvente volátil con una primera presión de atomización, y una segunda región aplicada mediante revestimiento por pulverización de la disolución a una segunda presión de atomización que es mayor o menor que la primera presión de atomización. Preferiblemente, la disolución no contiene un polímero u otros materiales, aparte del agente terapéutico y el disolvente o disolventes. El disolvente se evapora preferiblemente durante o después de poner en contacto la superficie abluminal del dispositivo médico con la disolución pulverizada para formar un revestimiento que comprende partículas que incluyen el agente terapéutico. Preferiblemente, el revestimiento consiste esencialmente en partículas que consisten esencialmente en el agente terapéutico.

Las Figuras 6A-6C muestran el implante endovascular de un dispositivo médico revestido 210 en un vaso 402 del cuerpo desde un catéter 410 de suministro situado en el vaso 402 del cuerpo. El dispositivo médico revestido 210 en las Figuras 6A-6C es un almacén de soporte vascular expandible por balón formado a partir de una serie de seis elementos de fleje sinusoidales conectados longitudinalmente comprimidos radialmente alrededor de un balón 420 de catéter para el suministro. Como se muestra en la Figura 6A, un catéter 410 de suministro se sitúa en un sitio de tratamiento dentro de un vaso 402 del cuerpo a lo largo de un alambre guía 422 en una primera etapa 400. Por ejemplo, para el implante en un vaso 402 del cuerpo, tal como la arteria superficial, la arteria poplítea o la arteria tibial, se pueden desear diseños del almacén de soporte 210 con mayor resistencia al aplastamiento. Para el implante en las arterias renal o ilíaca, se pueden desear diseños del almacén con niveles adecuados de fuerza radial y flexibilidad. Preferiblemente, un almacén de soporte vascular revestido se implanta en una arteria periférica no coronaria, tal como las arterias ilíaca o renal. El dispositivo médico revestido 210 es un almacén de soporte vascular 210 cilíndrico radialmente expandible que tiene un agente terapéutico revestido sobre la superficie abluminal. El almacén de soporte vascular 210 se puede seleccionar basándose en el sitio deseado de implantación, y puede ser autoexpandible o expandible por balón.

El catéter 410 de suministro puede incluir opcionalmente una vaina protectora retraíble 416 que se puede trasladar en la dirección proximal, lejos del extremo distal del catéter 410, con respecto al almacén de soporte vascular 230 radialmente comprimido. Como se muestra en una segunda etapa 404 en la Figura 6B, el balón 420 se puede inflar a través de una luz 412 de inflado que pasa a través del eje del catéter 410. El balón 420 se infla hasta que el revestimiento de la superficie abluminal del almacén de soporte vascular 210 entra en contacto con la pared interna del vaso 402 del cuerpo, y el almacén de soporte vascular 210 se fija en el vaso 402 del cuerpo. Preferiblemente, los extremos distal y proximal de la superficie abluminal del almacén de soporte vascular incluyen un revestimiento que libera el agente terapéutico más rápidamente en la pared interna del vaso 402 del cuerpo que en la porción central de la superficie abluminal, reduciendo de ese modo el efecto borde con el implante. Tras implantar el almacén de soporte vascular 210, el balón 420 se puede desinflar, y el catéter 410 se puede retirar del vaso del cuerpo en una tercera etapa 408, dejando en el lugar el almacén de soporte vascular 210 (como se muestra en la Figura 6C).

En una realización, un dispositivo médico que comprende una porción de almacén radialmente expandible revestida con un agente terapéutico se puede suministrar de forma endoluminal a un punto de tratamiento en una arteria infrapoplíteal, tal como la arteria tibial o peroneal o en la arteria ilíaca, para tratar CLI. Para tratar estados mórbidos focales, los dispositivos médicos revestidos expandibles por balón pueden comprender un almacén expandible unido a un revestimiento. El almacén también puede estar formado de un material bioabsorbible, o puede incluir opcionalmente una lengüeta u otro medio para fijar el dispositivo médico a la pared de un vaso del cuerpo al implantarlo.

En otra realización, un dispositivo médico revestido puede ser un dispositivo autoexpandible tal como un almacén de soporte de Nitinol revestido configurado para proporcionar una cantidad deseable de fuerza radial hacia fuera para fijar el dispositivo médico en el vaso del cuerpo. El dispositivo médico se puede implantar preferiblemente en las arterias tibiales para tratamiento de CLI. Por ejemplo, el dispositivo médico revestido se puede configurar como un almacén de soporte vascular que tiene un almacén de soporte autoexpandible formado de una aleación de níquel-titanio autoexpandible superelástica revestida con un material bioabsorbible metálico y unida a un material de injerto. Un almacén autoexpandible se puede usar cuando el vaso del cuerpo en el que se coloca la endoprótesis se extiende en el segmento poplítea distal. La selección del tipo de almacén implantable también se puede informar mediante la posibilidad de compresión externa del sitio de implante en un vaso del cuerpo durante la flexión de la pierna.

Los métodos para suministrar un dispositivo médico también son aplicables al tratamiento de cualquier vaso del cuerpo adecuado, tal como una vena, arteria, conducto biliar, vaso uretral, paso o porción corporal del canal alimentario. Los sitios para la colocación de los dispositivos médicos incluyen sitios en los que se desea el suministro local de agentes terapéuticos taxánicos. Los sitios de colocación habituales incluyen la vasculatura coronaria y periférica (colectivamente denominada aquí como la vasculatura). Otros sitios de colocación potenciales

incluyen el corazón, esófago, tráquea, colon, aparato digestivo, tubo biliar, aparato urinario, vejiga, próstata, cerebro y sitios quirúrgicos, particularmente para el tratamiento próximo a tumores o células cancerosas. Cuando el dispositivo médico se inserta en la vasculatura, por ejemplo, el agente terapéutico se puede liberar a una pared del vaso sanguíneo adyacente al dispositivo, y también se puede liberar igualmente al tejido vascular aguas abajo.

5 En una realización preferida, los dispositivos médicos revestidos se implantan para tratar insuficiencia venosa periférica, por ejemplo implantando el dispositivo médico revestido en una arteria periférica. La insuficiencia venosa periférica (PVD) es una afección habitual con morbilidad variable que afecta a la mayoría de los hombres y mujeres mayores de 50 años. La insuficiencia venosa periférica de las extremidades inferiores comprende un espectro clínico que va desde pacientes asintomáticos, hasta pacientes con isquemia crítica de las extremidades (CLI) que puede dar como resultado la amputación y pérdida de las extremidades. La isquemia crítica de las extremidades es un problema persistente e implacable que altera gravemente el estado funcional del paciente y la calidad de vida, y está asociada con una morbilidad cardiovascular incrementada. Se puede presentar de forma aguda (es decir, embolización distal, compresión externa, trombosis aguda, etc.) o, en la mayoría de los casos, como CLI crónica. Basándonos en las tasas de incidencia extrapoladas a la población actual que envejece cada vez más, PVD afecta a tantas como 10 millones de personas en los Estados Unidos de América (Becker GJ, McClenny TE, Kovacs ME, et al., "The importance of increasing public and physician awareness of peripheral arterial disease", *J Vasc Interv Radiol.*, 13(1):7-11 (enero de 2002)). A medida que la población envejece, el médico de cabecera se enfrentará con mayor número de pacientes que se quejan de síntomas de PVD de extremidades inferiores. Se determina que casi una de cada cuatro de las aproximadamente 60.000 personas identificadas anualmente a través de Legs for Life, un programa de identificación a nivel nacional, están en riesgo moderado a alto de PVD de las extremidades inferiores, y son derivados hacia sus médicos de cabecera para el diagnóstico (datos recogidos por la Society of Cardiovascular and Interventional Radiology) (Becker GJ, McClenny TE, Kovacs ME, et al., "The importance of increasing public and physician awareness of peripheral arterial disease", *J Vasc Interv Radiol.*, 13(1):7-11 (enero de 2002)).

25 La isquemia crítica de las extremidades (CLI) crónica se define no sólo por la presentación clínica sino también por una medida objetiva del caudal sanguíneo alterado. Los criterios para el diagnóstico de CLI incluyen uno de los siguientes (1) más de dos semanas de dolor recurrente en los pies en estado de reposo, que requiere el uso habitual de analgésicos y está asociado con una presión sistólica del tobillo de 50 mm Hg o menos, o una presión sistólica del dedo del pie de 30 mm Hg o menos, o (2) una herida que no se cura o una gangrena del pie o de los dedos del pie, con medidas hemodinámicas similares. Los parámetros hemodinámicos pueden ser menos fiables en pacientes con diabetes, ya que la calcificación de las paredes arteriales puede alterar la compresión por un brazalete de tensiómetro y producir medidas de la presión sistólica que son mayores que los niveles reales. El dolor isquémico durante el reposo se describe clásicamente como una quemazón en la bola del pie y de los dedos del pie que es peor durante la noche cuando los pacientes están en la cama. El dolor se exacerba por la posición reclinada, debido a la pérdida de caudal asistido por la gravedad hacia el pie. El dolor isquémico durante el reposo está situado en el pie, donde el tejido está más lejos del corazón y está distal a las oclusiones arteriales. Los pacientes con dolor isquémico en el reposo necesitan a menudo dejar colgadas sus piernas sobre el lado de la cama o dormir en un reclinatorio para volver a ganar el caudal sanguíneo aumentado por la gravedad y aliviar el dolor. Los pacientes que mantienen sus piernas en una posición dependiente por comodidad presentan a menudo edema considerable de los pies y de los tobillos. Habitualmente se encuentran heridas no sanadas en áreas de trauma del pie provocadas por zapatos inadecuadamente ajustados o por una lesión. Una herida se considera generalmente que no sana si no responde a un ensayo de cuatro a 12 semanas de terapia conservativa tal como cambios habituales de vendajes, evitación del trauma, tratamiento de la infección y desbridamiento de tejido necrótico. La gangrena se encuentra habitualmente en los dedos del pie. Se desarrolla cuando el suministro de sangre es tan lento que se produce la necrosis espontánea en los tejidos más pobremente perfundidos.

El tratamiento y pronóstico de insuficiencia venosa periférica se pueden ver influidos por las características de la lesión y del paciente, tales como el sitio de la lesión, el tipo de lesión (estenosis u oclusión, longitud de la lesión), la transferencia de sangre arterial, y la manifestación clínica (Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD): TASC Working Group. *J Vasc Surg* 2000; 31 (1 pt 2):S103-S106). Las estimaciones de la tasa de permeabilidad a 5 años de la dilatación del balón para enfermedad arterial femoropoplítea oscila desde tan bajo como 12% en pacientes con una oclusión e isquemia crítica hasta 68% en pacientes con estenosis y claudicación (Hunink MGM, Wong JB, Donaldson MC, Meyerovitz MF, Harrington DP. Patency results of percutaneous and surgical revascularization for femoropopliteal arterial disease. *Med Decis Making* 1994; 14:71-81). La cirugía de derivación para enfermedad arterial femoropoplítea se ha asociado no sólo con mayores tasas de permeabilidad a largo plazo, sino también con una mayor morbilidad del procedimiento, mortalidad, y una estancia hospitalaria más larga (Hunink MGM, Wong JB, Donaldson MC, Meyerovitz MF, de Vries JA, Harrington DP. Revascularization for femoropopliteal disease. A decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1995; 274:165-171).

Los métodos para tratar insuficiencia venosa periférica (PVD), incluyendo isquemia crítica de las extremidades (CLI), comprenden preferiblemente la implantación endovascular de uno o más dispositivos médicos revestidos proporcionados aquí. En un aspecto, los dispositivos médicos revestidos descritos aquí se implantan para tratar bloqueos de la arteria femoral superficial (SFA) por encima de la rodilla. La aterosclerosis subyace en muchos casos a la insuficiencia venosa periférica, ya que los vasos estrechados que no pueden suministrar suficiente caudal

- sanguíneo para ejercitar los músculos de las piernas pueden provocar claudicación, que es provocada por el ejercicio y se alivia con el descanso. A medida que aumenta el estrechamiento de los vasos, se puede desarrollar isquemia crítica de las extremidades (CLI) cuando el caudal sanguíneo no satisface las demandas metabólicas del tejido en el reposo. Aunque la isquemia crítica de las extremidades puede ser debida a una afección aguda tal como una embolia o trombosis, la mayoría de los casos son el resultado progresivo de una afección crónica, muy habitualmente aterosclerosis. El desarrollo de isquemia crítica crónica de las extremidades requiere habitualmente múltiples sitios de obstrucción arterial que reducen gravemente el caudal sanguíneo a los tejidos. La isquemia crítica de los tejidos se puede manifestar clínicamente como dolor en el reposo, heridas que no sanan (debido a los mayores requisitos metabólicos de la sanación de la herida) o necrosis tisular (gangrena).
- Aunque se han descrito realizaciones ejemplares de la invención con respecto al tratamiento de complicaciones tales como restenosis tras un procedimiento de angioplastia, el suministro local de agentes terapéuticos se puede usar para tratar una amplia variedad de afecciones usando cualquier número de dispositivos médicos. Por ejemplo, otros dispositivos médicos que a menudo fracasan debido a crecimiento hacia dentro de tejido o a acumulación de material proteinoso en, sobre, o alrededor del dispositivo, también se pueden beneficiar de la presente invención. Tales dispositivos pueden incluir, pero no se limitan a, lentes intraoculares, derivaciones para hidrocefalia, injertos de diálisis, dispositivos de fijación de bolsas de colostomía, tubos de drenaje del oído, terminales para marcapasos, y desfibriladores implantables.
- Se ha reunido un documento de consenso por investigadores clínicos, académicos e industriales implicados en la evaluación de dispositivos de intervención preclínica para establecer normas para evaluar endoprótesis que eluyen fármacos tales como las contempladas por la presente invención. Véase “Drug-Eluting Stents in Preclinical Studies - Recommended Evaluation From a Consensus Group” de Schwartz y Edelman (disponible en “<http://www.circulationaha.org>”).

## Ejemplos

### Ejemplo 1: Análisis del tamaño de la gotita de pulverización líquida

- El tamaño de la gotita de una disolución de alcohol isopropílico (graduación alcohólica 200) se midió en el centro de un patrón de pulverización a diferentes distancias, ajustes de presión del aire y de presión del líquido usando dos pistolas de pulverización diferentes: un sistema de válvula de pulverización EFD 780S-SS (EFD, Inc., East Providence, RI) (aquí “EFD”) y el aerógrafo Badger (Modelo nº 200) (“BDGR”). El diámetro de la gotita se midió usando un analizador de partículas por Doppler de desplazamiento de fases (PDPA) (SprayAnalysis and Research Services, Wheaton, IL). La boquilla del aerógrafo Badger se situó en el eje central del soplido de pulverización a una distancia de 5 pulgadas (127 mm) desde la localización de la medida de PDPA, mientras que las medidas de la válvula de pulverización EFD se llevaron a cabo a 7,5 pulgadas (190,5 mm) y 9,5 pulgadas (241,3 mm). Los soplos de pulverización ensayados en el Ejemplo 1 consistieron en alcohol isopropílico al 100%, sin ningún agente terapéutico o material polimérico.
- El tamaño de gotita de las partículas medido mediante PDPA con una fuente de luz láser de ion de argón de 300 m-watios funcionó a un ajuste de potencia adecuada para compensar cualesquiera efectos de pulverización densa. El transmisor y receptor se montaron a un ángulo de recogida de dispersión directa de 37,5 grados. La lente tuvo una longitud focal de 250 mm para el transmisor y 300 mm para el receptor, dando como resultado un intervalo de medida de la gotita de 0,5 micrómetros a alrededor de 126,8 micrómetros. El montaje óptico se usó para asegurar un intervalo total de medida del tamaño de gotita a la vez que se mantiene una buena resolución de la medida.
- La Tabla 1 muestra las medidas de los parámetros de medida del diámetro de gotita para tres medidas diferentes: EFD (9,5) y EFD (7,5) para la medida del soplido de la válvula de pulverización EFD a una distancia de 24,1 cm y 19 cm (9,5 y 7,5 pulgadas), respectivamente, y BDGR (5,0) para la medida del soplido de la pistola de pulverización Badger a una distancia de 12,7 cm (5 pulgadas). Cada medida se llevó a cabo durante 20 segundos. El soplido de pulverización de EFD se produjo a una presión del líquido (es decir, presión del tanque) de 0,014 MPa (2 psi) y una presión de aire (es decir, presión de atomización de la boquilla) de 0,09 MPa (13 psi) y una temperatura de 25,5°C (78°F). El soplido de EFD (9,5) se midió a una humedad relativa de 36,5%, mientras que el soplido de EFD (7,5) se midió a una humedad relativa de 26,0%. El soplido de BDGR (5,0) se obtuvo a una presión del aire de 0,34 MPa (50 psi).
- La distribución de partículas en cada soplido de pulverización se caracterizó mediante los siguientes parámetros:  $D_{0,1}$  se refiere al diámetro de partículas en el que 10% del volumen total de líquido pulverizado está constituido de gotas con diámetros más pequeños o iguales a este valor;  $D_{0,5}$  se refiere al diámetro de partículas en el que 50% del volumen total de líquido pulverizado está constituido de gotas con diámetros más pequeños o iguales a este valor (es decir, el diámetro de la mediana del volumen);  $D_{0,9}$  se refiere al diámetro de partículas en el que 90% del volumen total de líquido pulverizado está constituido de gotas con diámetros más pequeños o iguales a este valor; y  $D_{32}$  se refiere al diámetro de partículas de una gota que tiene la misma relación de volumen a área superficial que el volumen total de todas las gotas al área superficial total de todas las gotas (es decir, el diámetro medio de Sauter).

Tabla 1

	D <sub>0,1</sub> (µm)	D <sub>0,5</sub> (µm)	D <sub>32</sub> (µm)	D <sub>0,9</sub> (µm)
EFD (9,5)	5,2	12,9	10,8	23,0
EFD (7,5)	6,1	13,2	11,9	21,7
BDGR (5,0)	2,1	5,4	5,1	9,9

Además, las disminuciones en la presión de aire de la válvula de pulverización EFD dio como resultado incrementos correspondientes en los tamaños de gotitas en el soplido de pulverización. Por ejemplo, disminuciones en la presión de aire de 0,089 MPa a 0,07 MPa (13 psi a 10 psi) y de 0,07 MPa a 0,034 MPa (10 psi a 5 psi) mostraron incrementos drásticos en el tamaño de gotita a una distancia dada con disminuciones en la presión de aire. La Tabla 2 muestra medidas del diámetro de las partículas de la válvula de pulverización EFD tomadas todas ellas a una distancia de 12,7 cm (9,5 pulgadas) desde la boquilla, en el centro del soplido de pulverización, a tres presiones de aire diferentes: 0,103, 0,07 y 0,034 MPa (13, 10 y 5 psi). De forma notable, el diámetro de las partículas de líquido de la pulverización aumentó al aumentar la presión de aire.

Tabla 2

	D <sub>0,1</sub> (µm)	D <sub>0,5</sub> (µm)	D <sub>32</sub> (µm)	D <sub>0,9</sub> (µm)
EFD (13 psi)	5,2	12,9	10,8	23,0
EFD (10 psi)	8,1	18,2	16,1	30,6
EFD (5 psi)	14,3	35,7	29,0	63,9

**Ejemplo 2: Revestimiento con paclitaxel de armazones de soporte vasculares**

Un total de 40 armazones de soporte vasculares radialmente expandibles Silver® de 10 x 30 mm (Cook, Inc., Bloomington, IN), con diámetros radialmente comprimidos de 7 French, se revistieron en el estado expandido al revestir mediante pulverización la superficie abluminal (170 mm<sup>2</sup>) con una disolución que consiste en 4 mg de paclitaxel (“PTX”) por 1 ml de etanol (“etoh”) para formar una disolución etanólica de paclitaxel (alrededor de 4,7 mM). Las endoprótesis se dividieron en dos grupos, A y B, y se revistieron por pulverización usando la pistola de pulverización EFD a diferentes presiones de atomización de la boquilla y presiones del tanque, como se detalla en la Tabla 3. Preferiblemente, las muestras se revisten en la humedad más baja lograda, y la diferencia en humedad entre muestras no fue mayor que alrededor de 5%. La humedad es deseablemente menor que 40%, preferiblemente menor que 35%, más preferiblemente menor que 25%, y lo más preferible menor que alrededor de 15% de humedad relativa cuando se lleva a cabo el revestimiento por pulverización. Las endoprótesis en el Grupo A se revistieron a una presión de atomización menor que las endoprótesis en el Grupo B. La configuración de la pulverización se describe con respecto a la Figura 4 más arriba. Se aplicaron alrededor de 300-400 mg de paclitaxel a la superficie abluminal de cada endoprótesis. La Tabla 3 indica la cantidad promedio de paclitaxel aplicada a las endoprótesis en cada grupo. Tras el revestimiento, las endoprótesis se inspeccionaron, se fotografiaron, se comprimieron radialmente y se cargaron en sistema de suministro y se esterilizaron con EtO.

Tabla 3. Revestimiento de las endoprótesis con paclitaxel

Parámetro	Grupo A (presión baja)	Grupo B (presión alta)
Presión del tranque de disolución (psi)	2,00	1,50
Presión de atomización de la boquilla (psi)	13	25
Concentración de la disolución de revestimiento	4 mg de PTX/ ml de etoh	4 mg de PTX/ ml de etoh
Humedad relativa de la campana de revestimiento al comienzo del experimento (%)	28,0	30,2
Temperatura de la campana de revestimiento al comienzo del	74,5	74,5

Parámetro	Grupo A (presión baja)	Grupo B (presión alta)
experimento (F)		
Dosis aplicada ( $\mu\text{g}$ )	330	378

### Ejemplo 3: Elución de paclitaxel a partir de las endoprótesis revestidas

La velocidad de elución de paclitaxel en cada una de las endoprótesis revestidas con paclitaxel descritas en el Ejemplo 2 se analizó en un suero porcino modificado. Las endoprótesis revestidas se pusieron en contacto con un medio de elución de suero porcino modificado a un caudal constante de 16 ml/min. durante un período de tiempo deseado (por ejemplo, 6-24 horas) seleccionado para disolver gradualmente el paclitaxel a una velocidad similar a la disolución en la sangre. El porcentaje del paclitaxel disuelto se puede medir en función del tiempo monitorizando la densidad óptica del medio de elución de suero porcino modificado a 227 nm tras el contacto con la endoprótesis revestida. El medio de elución de suero porcino modificado se puede preparar añadiendo 0,104 ml de una disolución de heparina 6,0 g/l a suero porcino a 37°C y ajustando el pH hasta 5,6 +/- 0,3 usando una disolución acuosa al 20% v/v de ácido acético.

Los revestimientos de paclitaxel aplicados a mayores presiones de atomización, en promedio, eluyeron más rápidamente en el medio de elución de suero porcino modificado que los revestimientos comparables aplicados a menores presiones de atomización. La Tabla 4A y la Tabla 4B proporcionan un sumario de la velocidad de elución de los revestimientos de paclitaxel del Grupo A y Grupo B, respectivamente. Cada tabla indica el número de endoprótesis revestidas ensayadas, y el porcentaje mínimo, máximo y promedio de paclitaxel liberado desde la endoprótesis revestida en un período de tiempo dado de contacto con el medio de elución. Por ejemplo, en la Tabla 4A, de las 129 endoprótesis revestidas que se pusieron en contacto con el medio de elución durante 20 minutos, se liberó entre 37 y 83% del paclitaxel desde el revestimiento, con un promedio de elución de paclitaxel de alrededor de 64%. De forma comparativa, en la Tabla 4B, se liberó un promedio de alrededor de 70% del paclitaxel desde el revestimiento en el mismo período de tiempo a partir de endoprótesis revestidas con una presión de atomización mayor.

Tabla 4A

Atomización baja (13 psi)			
	20 min	45 min	360 min
n=	129	129	129
min	37	53	66
max	83	96	109
Promedio	63,18	76,09	92,5
Desv. Est.	10,53	9,67	7,04

25

Tabla 4B

Atomización alta (25 psi)			
	20 min	45 min	360 min
n=	80	80	80
min	50	50	45
max	89	99	108
Promedio	69,76	81,89	89,14
Desv. Est.	8,55	7,74	7,92

5 Como se muestra mediante los datos en la Tabla 4A y Tabla 4B, el incremento de la presión de atomización de la pistola de pulverización EFD dio como resultado revestimientos de paclitaxel con mayores velocidades de elución promedio en el medio de elución de suero porcino modificado. Típicamente, los revestimientos de paclitaxel aplicados a una presión de atomización de alrededor de 0,172 MPa (25 psi), en promedio, eluyeron alrededor de 3-6% más rápidamente que los revestimientos de paclitaxel aplicados a una presión de atomización de alrededor de 0,089 MPa (13 psi).

**Ejemplo 4: Revestimiento con paclitaxel de catéteres de balón inflables**

10 Se revistió una serie de catéteres para PTA con paclitaxel. En particular, la porción de balón de los balones de catéter para PTA de 4 French estrechados (Cook, Inc., Bloomington, IN) se revistió con paclitaxel de la manera descrita con respecto al Ejemplo 2 anterior, excepto como se indica en este ejemplo. Los balones del catéter se revistieron en el estado expandido sobre el área superficial abluminal, incluyendo el área cilíndrica central completamente expandida situada entre una región estrechada distal y una región estrechada proximal. El área de cada una de estas regiones de los balones revestidos se indica en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5. Geometría de los balones de catéter para PTA revestidos

Diámetro del balón inflado (mm)	Longitud del balón inflado (mm)	Área de estrechamiento prox. del balón (mm) <sup>2</sup>	+	Área de estrechamiento dis. del balón (mm) <sup>2</sup>	+	Área del cilindro del balón (mm) <sup>2</sup>	=	Área superficial total del balón (mm) <sup>2</sup>
3	20	14,2		15,5		188,5		218,2
3	40	14,2		15,5		377,0		406,7
3	60	14,2		15,5		565,5		595,2
3	80	14,2		15,5		754,0		783,7
3	100	14,2		15,5		942,5		972,2
4	20	29,6		31,0		251,3		311,9
4	40	29,6		31,0		502,7		563,2
4	60	29,6		31,0		754,0		814,6
4	80	29,6		31,0		1005,3		1065,9
4	100	29,6		31,0		1256,6		1317,2
5	20	49,5		50,8		314,2		414,4
5	40	49,5		50,8		628,3		728,6
5	60	49,5		50,8		942,5		1042,7
5	80	49,5		50,8		1256,6		1356,9
5	100	49,5		50,8		1570,8		1671,1
6	20	73,7		75,0		377,0		525,7
6	40	73,7		75,0		754,0		902,7
6	60	73,7		75,0		1131,0		1279,7
6	80	73,7		75,0		1508,0		1656,7
6	100	73,7		75,0		1885,0		2033,7
7	20	102,4		103,7		439,8		645,9
7	40	102,4		103,7		879,6		1085,7
7	60	102,4		103,7		1319,5		1525,5

7	80	102,4	103,7	1759,3	1965,4
7	100	102,4	103,7	2199,1	2405,2
8	20	135,4	136,8	502,7	774,9
8	40	135,4	136,8	1005,3	1277,5
8	60	135,4	136,8	1508,0	1780,2
8	80	135,4	136,8	2010,6	2282,8
8	100	135,4	136,8	2513,3	2785,5

La superficie abluminal de un total de 30 balones para PTA se revistió mediante revestimiento por pulverización de la superficie con una disolución que consiste en 12 mg de paclitaxel ("PTX") por 1 ml de etanol ("etoh") para formar una disolución etanólica de paclitaxel (alrededor de 14 mM). La presión del tanque, el número y la duración de las aplicaciones del revestimiento por pulverización se seleccionaron para revestir una dosis de alrededor de 3 microgramos de paclitaxel/mm<sup>2</sup> de área superficial de balón aplicada. Como alternativa, el incremento de la presión del tanque de disolución hasta alrededor de 5 psi puede incrementar la cantidad del paclitaxel aplicada a la superficie en un periodo dado de tiempo de revestimiento (es decir, incrementando el rendimiento de la pistola de pulverización). Opcionalmente, la concentración de paclitaxel en la disolución de pulverización etanólica puede variar entre alrededor de 2 mg/ml y alrededor de 12 mg/ml (es decir, alrededor de 2,34 a 14,04 mM) para seleccionar una concentración deseada del paclitaxel en el revestimiento, por ejemplo para incrementar la concentración del paclitaxel en una región espacialmente definida del revestimiento, tal como las regiones estrechadas. La disolución se revistió por pulverización con la pistola de pulverización por atomización usada en el Ejemplo 2 a las presiones de atomización de la boquilla y presiones del tanque como se detalla en la Tabla 6. Dependiendo del tamaño del balón, se aplicaron alrededor de 655 a 8.356 microgramos de paclitaxel a la superficie abluminal del balón para lograr la concentración de dosis deseada en el revestimiento. La Tabla 6 indica el intervalo de cantidades de paclitaxel aplicadas a los balones. Se cree que el revestimiento por pulverización de paclitaxel usando una presión de atomización mayor en las porciones estrechadas proximal y distal del balón puede incrementar la velocidad de disolución del paclitaxel en estas regiones. Además, el incremento de la presión del tanque de disolución mientras que se revisten estas regiones en comparación con la región central entre estas porciones del balón puede incrementar la concentración del paclitaxel. Al incrementar la velocidad de disolución y/o la concentración del paclitaxel sobre los extremos estrechados distal y proximal, el revestimiento se puede disolver más rápidamente desde el balón en regiones que no se mantienen necesariamente en contacto constante con la pared del vaso durante el inflado del balón en el vaso del cuerpo. En comparación, la región central del balón es probable que libere rápidamente el revestimiento de paclitaxel debido a la atracción hidrófoba del fármaco por el tejido de la pared del vaso.

Tabla 6. Revestimiento con paclitaxel de balones de catéter para PTA

Parámetro	Grupo C (Balones de catéter)
Presión del tranque de disolución (psi)	2,00
Presión de atomización de la boquilla (psi)	16
Concentración de la disolución de revestimiento	12 mg de PTX/ ml de etoh
Humedad relativa de la campana de revestimiento al comienzo del experimento (%)	12,0
Temperatura de la campana de revestimiento al comienzo del experimento (F)	80
Dosis aplicada (mg)	0,66 - 8,4

La invención incluye otras realizaciones dentro del alcance de las reivindicaciones, y variaciones de todas las realizaciones. Aunque se han descrito realizaciones ejemplares de la invención con respecto al tratamiento de complicaciones tales como restenosis tras un procedimiento de angioplastia, el suministro local de agentes terapéuticos se puede usar para tratar una amplia variedad de afecciones usando cualquier número de dispositivos médicos.



**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo médico implantable revestido, que comprende:
  - a. una estructura implantable (10) que tiene una superficie abluminal (28) y una superficie luminal (26) que define una luz sustancialmente cilíndrica que se extiende desde un extremo proximal (11) hasta un extremo distal (13); y
  - b. un revestimiento en partículas (32) sobre la superficie abluminal (28), que comprende:
    - i. una primera región de revestimiento que incluye una pluralidad de primeras partículas que comprenden el agente terapéutico y que tienen un primer diámetro promedio, y
    - ii. una segunda región de revestimiento que incluye una pluralidad de segundas partículas que comprenden el agente terapéutico, y que tienen un segundo diámetro promedio que es mayor que el primer diámetro, estando la segunda región situada de forma próxima en vez de radialmente de la primera región.
2. El dispositivo médico revestido de la reivindicación 1, en el que la primera región de revestimiento y la segunda región de revestimiento están contenidas en una capa continua del revestimiento en partículas.
3. El dispositivo médico revestido de la reivindicación 1, en el que el revestimiento en partículas es un revestimiento monocapa.
4. El dispositivo médico revestido de la reivindicación 1, en el que el revestimiento en partículas no incluye un polímero.
5. El dispositivo médico revestido de la reivindicación 1, en el que la primera región comprende alrededor de 0,1-2,0 µg de paclitaxel por mm<sup>2</sup> del área superficial abluminal revestida de la primera región, y la segunda región comprende alrededor de 3-10 µg de paclitaxel por mm<sup>2</sup> del área superficial abluminal revestida de la segunda región.
6. El dispositivo médico revestido de la reivindicación 1, en el que el primer diámetro promedio y el segundo diámetro promedio están ambos entre alrededor de 1 y 100 µm.
7. El dispositivo médico revestido de la reivindicación 1, en el que el segundo diámetro promedio es al menos 60% mayor que el segundo diámetro promedio.
8. El dispositivo médico revestido de la reivindicación 1, en el que el primer diámetro promedio está entre alrededor de 1 y 20 µm, y el segundo diámetro promedio es alrededor de 30 µm a alrededor de 50 µm.
9. El dispositivo médico revestido de la reivindicación 8, en el que el primer diámetro promedio es alrededor de 5 µm y el segundo diámetro promedio es alrededor de 30 µm, y la primera región de revestimiento eluye al menos alrededor de 15% más rápida que la segunda región de revestimiento cuando se pone en contacto con un medio de elución de suero porcino preparado añadiendo 0,104 ml de una disolución de heparina 6,0 g/l a suero porcino a 37°C y ajustando el pH a 5,6 +/- 0,3 usando una disolución acuosa al 20% v/v de ácido acético.
10. El dispositivo médico revestido de la reivindicación 1, en el que el revestimiento (32) en partículas sobre la superficie abluminal (28) comprende además: una tercera región de revestimiento que incluye una pluralidad de terceras partículas que comprenden el agente terapéutico y que tienen un tercer diámetro promedio que es menor que el segundo diámetro promedio, estando la tercera región situada entre el extremo distal (13) y la segunda región.
11. Un método para formar un revestimiento sobre un dispositivo médico implantable (10) que tiene una superficie abluminal (28) y una superficie luminal (26) que define una luz sustancialmente cilíndrica que se extiende desde un extremo proximal (11) hasta un extremo distal (13), comprendiendo el método las etapas de:
  - aplicar una disolución de un agente terapéutico y un disolvente, opcionalmente una disolución de pulverización, sobre una primera región de la superficie abluminal (28) de la estructura implantable (10) que se extiende desde el extremo distal (13) de la estructura implantable (10) para formar un revestimiento (32) en partículas que tiene partículas de un primer diámetro promedio; y
  - aplicar la disolución sobre una segunda región de la superficie abluminal (28) de la estructura implantable (10) situada de forma próxima en lugar de radialmente de la primera región de la estructura implantable (10) para formar un revestimiento en partículas en la segunda región que tiene partículas de un segundo diámetro promedio que es mayor que el primer diámetro promedio.
12. Un método según la reivindicación 11, en el que:
  - a. la etapa de aplicar una disolución a una primera región comprende pulverizar una disolución que

comprende un disolvente volátil y un agente terapéutico con un primer tamaño promedio de gotita líquida sobre una primera región de la superficie abluminal (28) y una estructura implantable (10), y evaporar el disolvente volátil para formar un revestimiento del agente terapéutico en la primera región; y

- 5 b. la etapa de aplicar una disolución a una segunda región, que comprende pulverizar la disolución con un segundo tamaño promedio de gotita líquida mayor que el primer tamaño promedio de gotita líquida sobre una segunda región de la superficie abluminal (28) de la estructura implantable (10) situada próxima a la primera región de la estructura implantable (10), y evaporar el disolvente volátil para formar un revestimiento del agente terapéutico sobre la segunda región.
13. El método de la reivindicación 12, en el que el revestimiento no incluye un polímero.
- 10 14. El método de la reivindicación 13, en el que la primera región se reviste pulverizando la disolución a una primera presión de atomización, y la segunda región se reviste pulverizando la disolución a una segunda presión de atomización.
- 15 15. El método de la reivindicación 12, en el que la primera región de revestimiento eluye a una velocidad más rápida que la segunda región de revestimiento cuando se pone en contacto con un medio de elución de suero porcino preparado añadiendo 0,104 ml de una disolución de heparina 6,0 g/l a suero porcino a 37°C y ajustando el pH a 5,6 +/- 0,3 usando una disolución acuosa al 20% v/v de ácido acético.

FIGURA 1A

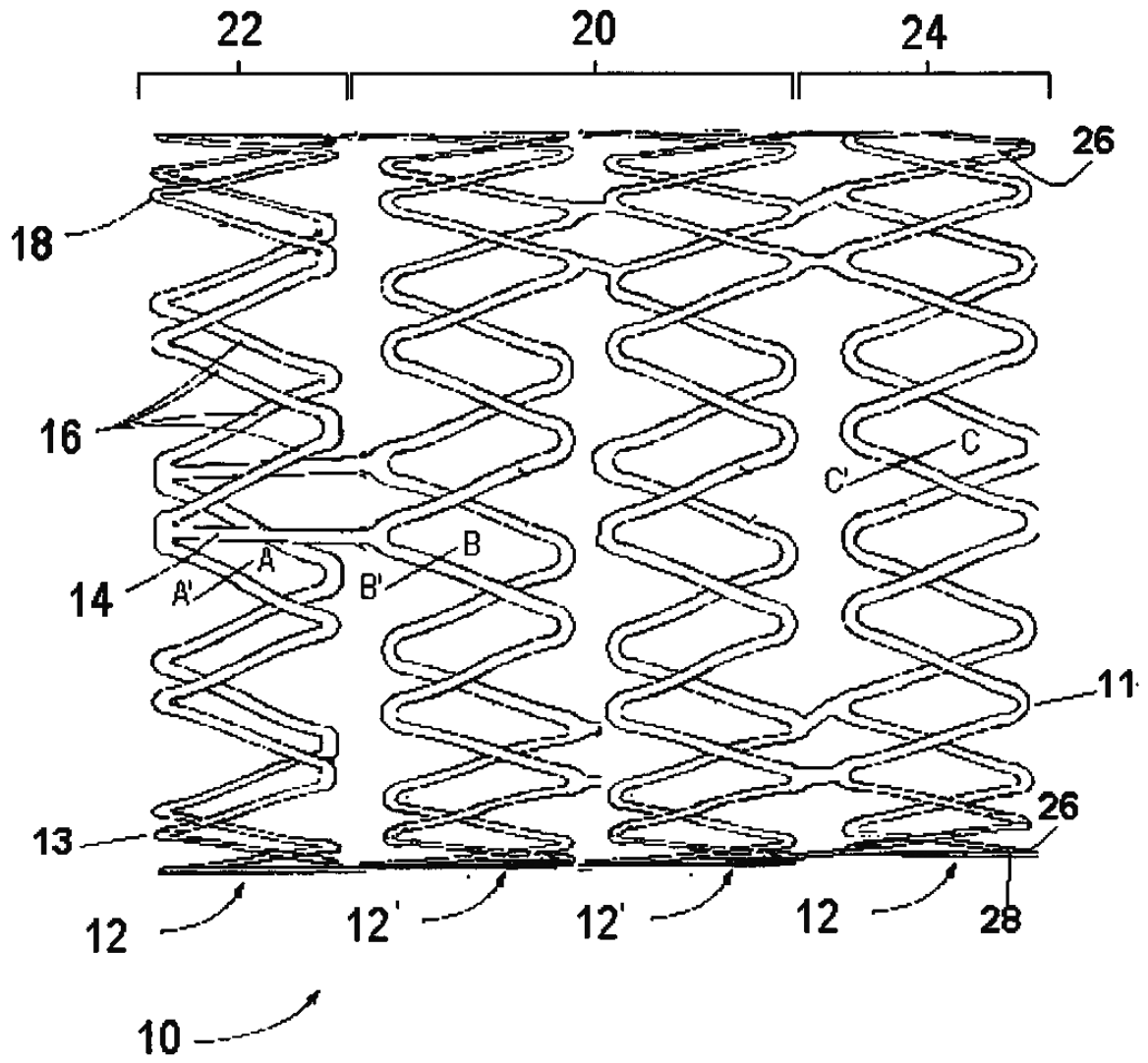


FIGURA 1B

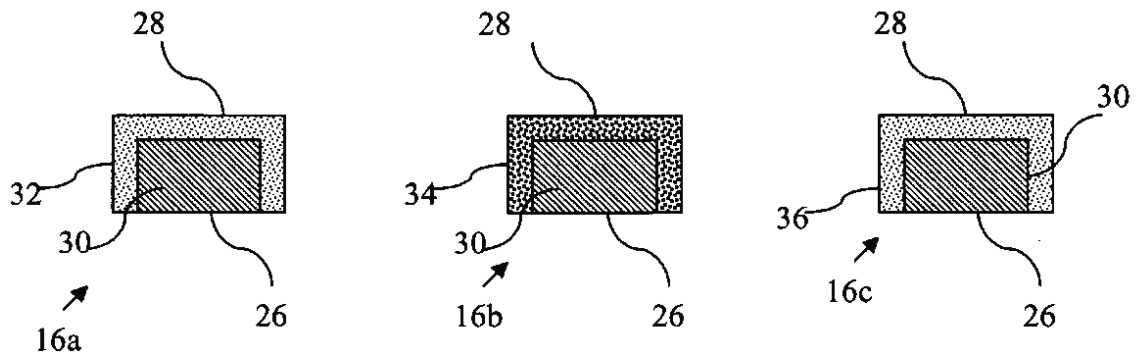


FIGURA 2

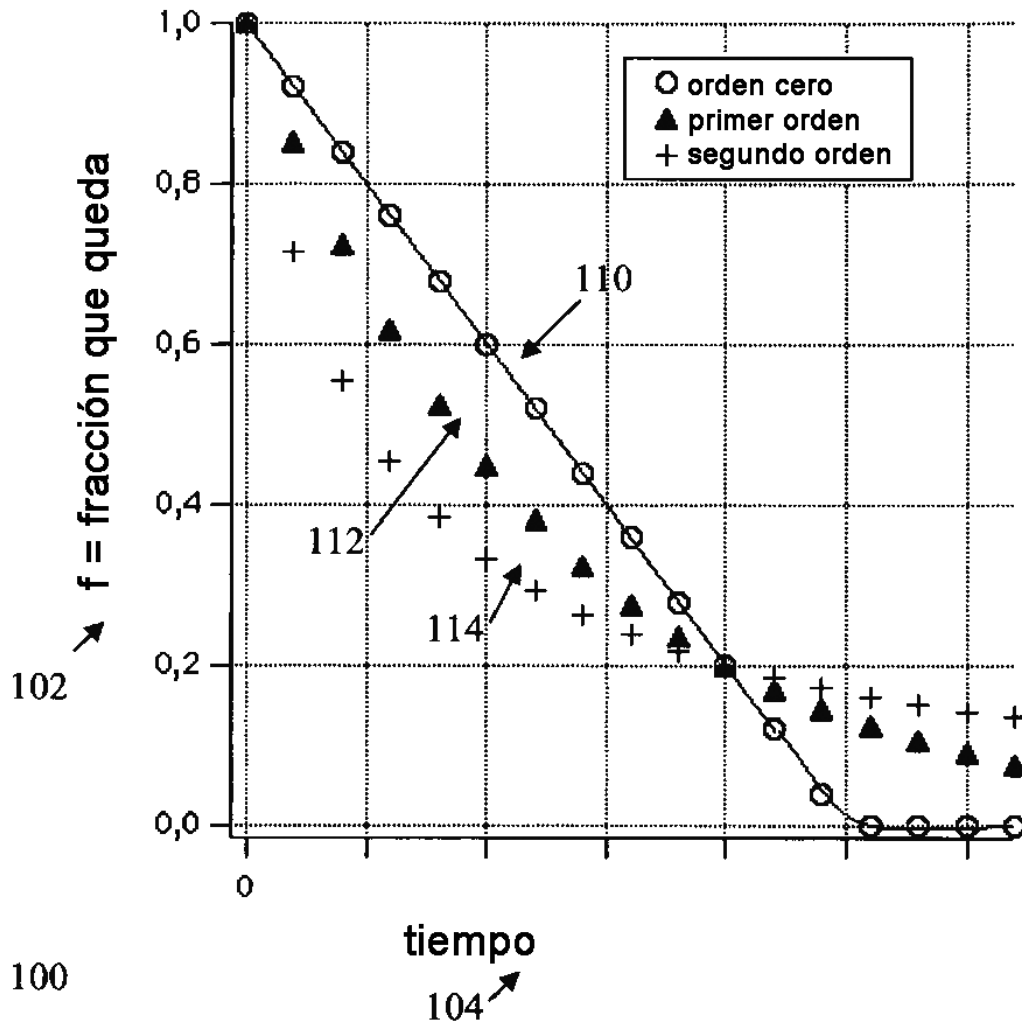


FIGURA 3

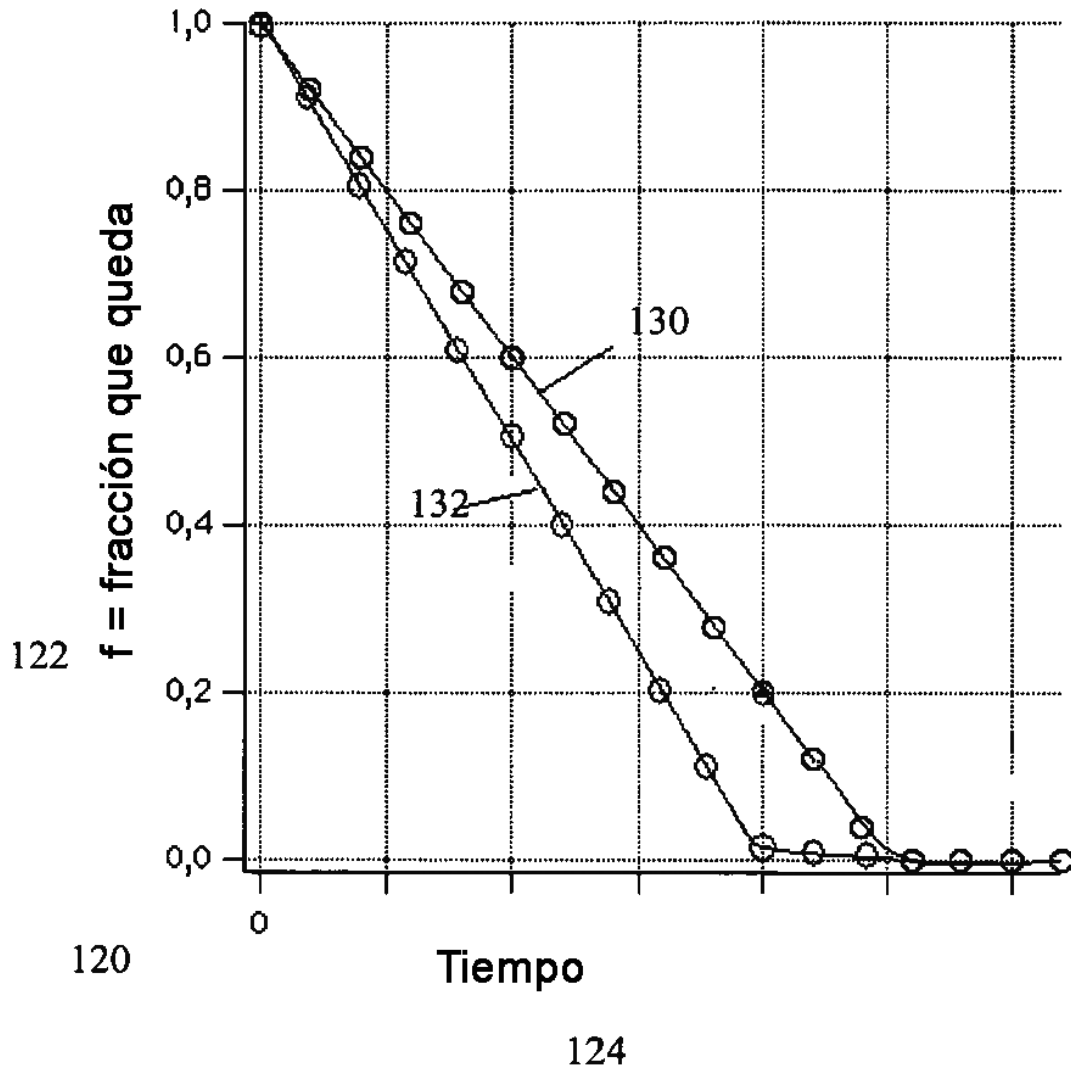


FIGURA 4

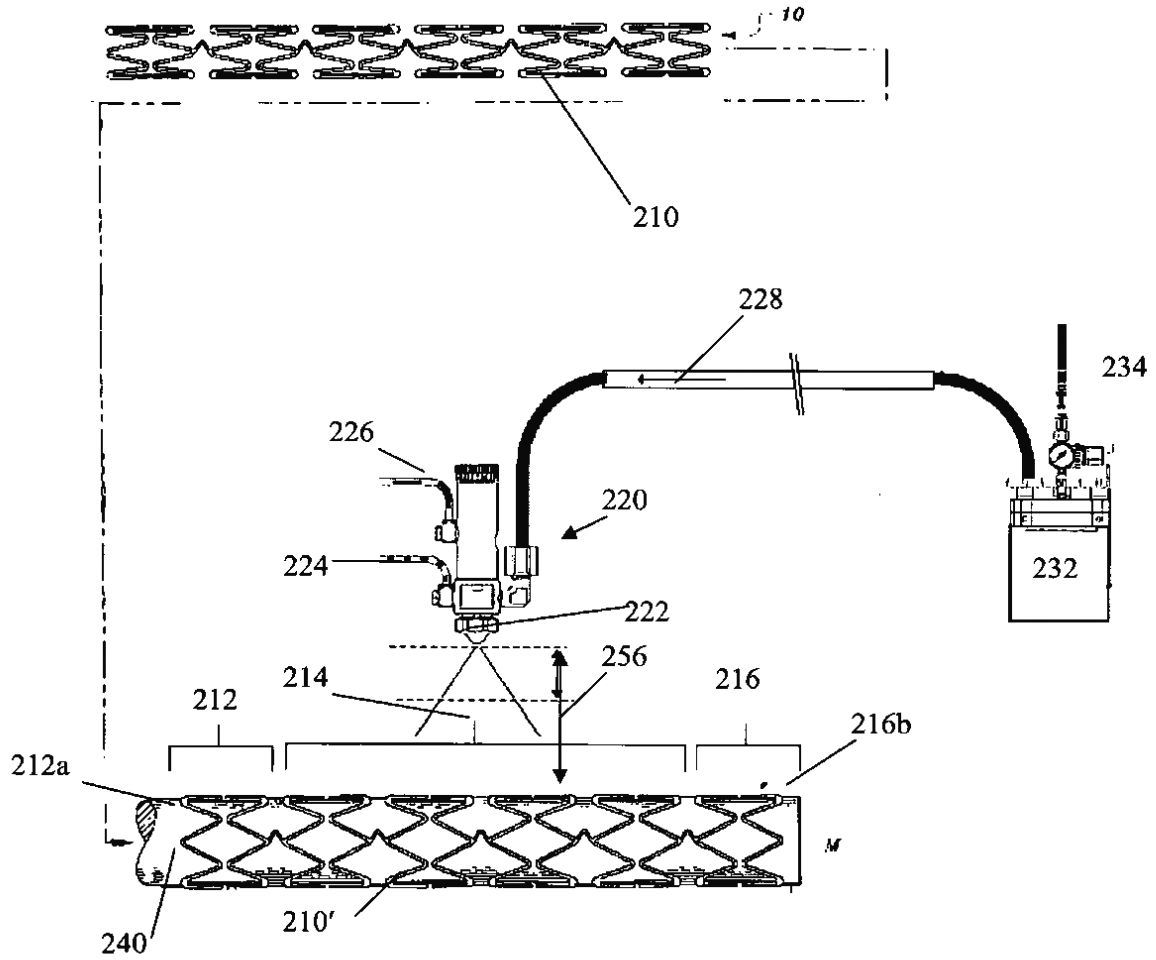
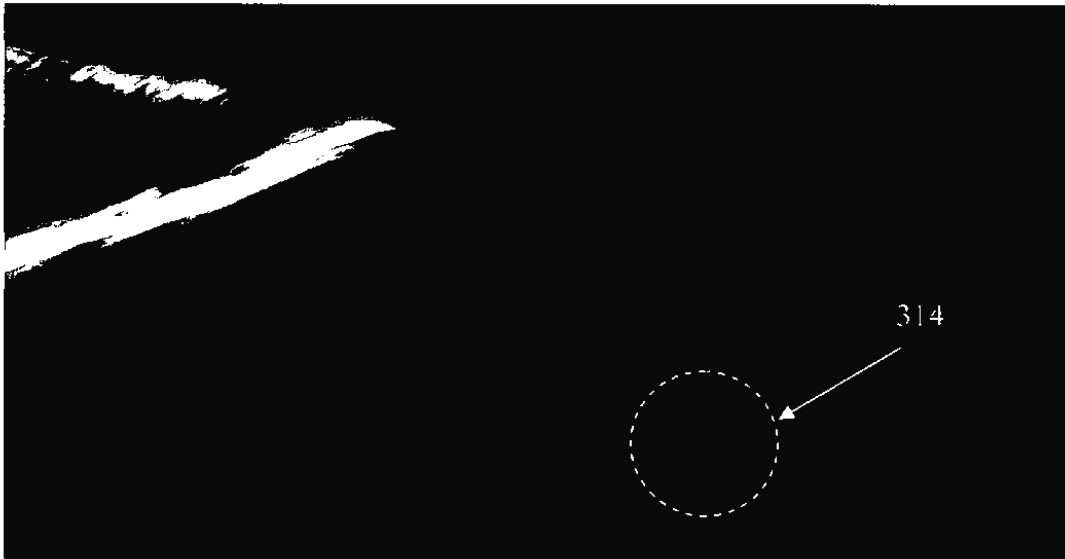


FIGURA 5A



310

FIGURA 5B



320



FIGURA 6A

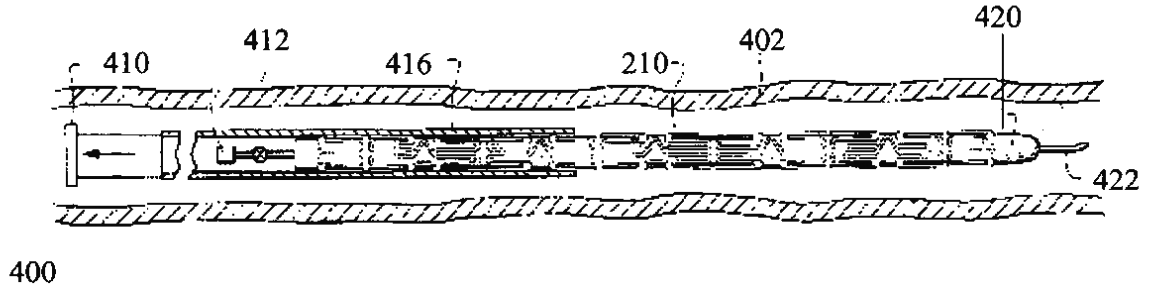


FIGURA 6B

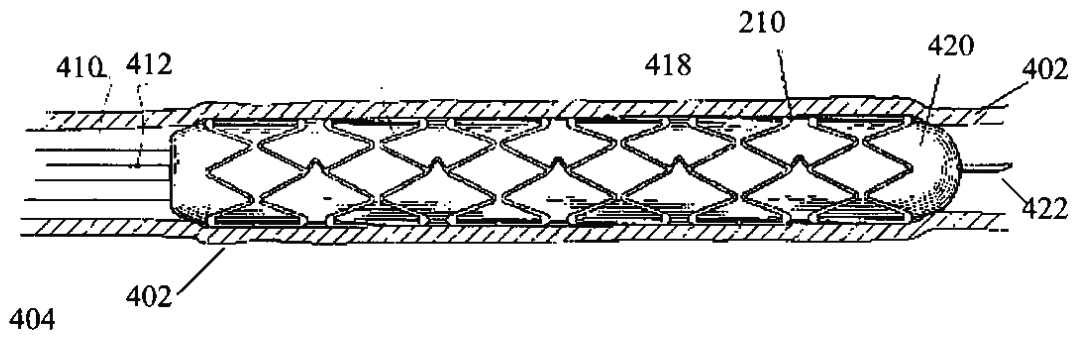


FIGURA 6C

