

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 840**

51 Int. Cl.:

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2005 E 05761968 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 1768735**

54 Título: **Método y aparato para cargar un agente beneficioso en un dispositivo médico expansible**

30 Prioridad:

25.06.2004 US 876406

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

01.04.2015

73 Titular/es:

**INNOVATIONAL HOLDINGS, LLC (100.0%)
1 Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933, US**

72 Inventor/es:

**SHANLEY, JOHN F. y
DIAZ, STEPHEN HUNTER**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 532 840 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método y aparato para cargar un agente beneficioso en un dispositivo médico expansible

5 **Campo de la Invención**

[0001] La invención se refiere a un método y aparato para cargar un agente beneficioso, tal como un fármaco, en un dispositivo médico expansible, y más en particular la invención se refiere a un método y aparato para dispensar un agente beneficioso a un dispositivo médico expansible tal como un stent.

10

Descripción de la Técnica Afín

[0002] A menudo se usan dispositivos médicos implantables para el aporte de un agente beneficioso, tal como un fármaco, a un órgano o tejido del cuerpo a una velocidad de aporte controlada a lo largo de un prolongado periodo de tiempo. Estos dispositivos pueden aportar agentes a una amplia variedad de sistemas corporales para proporcionar una amplia variedad de tratamientos.

15

[0003] Uno de los muchos dispositivos médicos implantables que han venido siendo usados para el aporte local de agentes beneficiosos es el stent coronario. Los stents coronarios son típicamente introducidos por vía percutánea y transportados transluminalmente hasta ser posicionados en una ubicación deseada. Estos dispositivos son luego expandidos ya sea mecánicamente, tal como mediante la expansión de un mandril o balón posicionado dentro del dispositivo, o bien se expanden por sí mismos liberando la energía almacenada al ser activados dentro del cuerpo. Una vez expandidos dentro del lumen, estos dispositivos, llamados stents, quedan encapsulados dentro del tejido corporal y permanecen ahí como implante permanente.

20

25

[0004] Los diseños de stents conocidos incluyen a los miembros del grupo que consta de stents helicoidales de alambre monofilamento (Pat. U.S. N° 4.969.458), jaulas de metal soldado (Pat. U.S. Núms. 4.733.655 y 4.776.337), y, como los más destacados, cilíndricos metálicos de pared delgada con rendijas axiales formadas en torno a la circunferencia (Pat. U.S. Núms. 4.733.665, 4.739.762 y 4.776.337). Los materiales de construcción conocidos que son adecuados para ser usados en stents incluyen a los miembros del grupo que consta de polímeros, telas orgánicas y metales biocompatibles tales como acero inoxidable, oro, plata, tantalio y titanio y aleaciones con memoria de forma, tales como la llamada Nitinol.

30

[0005] De los muchos problemas que puede haber que abordar debido al aporte local de agentes beneficiosos en base a un stent, uno de los más importantes es el de la reestenosis. La reestenosis es una complicación importante que puede surgir a continuación de intervenciones vasculares tales como la angioplastia y la implantación de stents. Definida en términos sencillos, la reestenosis es un proceso de curación de una herida que reduce el diámetro del lumen del vaso mediante deposición de matriz extracelular, hiperplasia neointimal y proliferación celular del músculo liso vascular, y que puede finalmente redundar en un reestrechamiento o incluso en una reoclusión del lumen. A pesar de la introducción de agentes farmacéuticos, dispositivos y técnicas quirúrgicas mejoradas, sigue registrándose un porcentaje de reestenosis global situado dentro de la gama de porcentajes que va desde un 25% hasta un 50% dentro de un periodo de tiempo de seis a doce meses tras un procedimiento de angioplastia. Para tratar esta condición, frecuentemente se requieren adicionales procedimientos de revascularización, viéndose con ello incrementado el trauma y el riesgo para el paciente.

35

40

45

[0006] Una de las técnicas en desarrollo para abordar el problema de la reestenosis es el uso de recubrimientos superficiales de varios agentes beneficiosos sobre los stents. La Pat. U.S. N° 5.716.981, por ejemplo, da a conocer un stent que es recubierto en superficie con una composición que comprende un soporte de polímero y paclitaxel (un compuesto perfectamente conocido que es comúnmente usado en el tratamiento de tumores cancerosos). La patente da detalladas descripciones de métodos para recubrir las superficies de los stents, tal como los de pulverización e inmersión, así como del deseado carácter del propio recubrimiento: Debería "recubrir el stent por igual y uniformemente" y "proporcionar una uniforme, predecible y prolongada liberación del factor antiangiogénico". Los recubrimientos superficiales, sin embargo, pueden proporcionar poco control real de la cinética de liberación de los agentes beneficiosos. Estos recubrimientos son necesariamente muy delgados, teniendo típicamente una profundidad de 5 a 8 micras. El área superficial del stent es comparativamente muy grande, con lo cual todo el volumen del agente beneficioso tiene un camino de difusión muy corto para descargarse al tejido circundante.

50

55

[0007] El incrementar el espesor del recubrimiento superficial tiene los efectos beneficiosos de mejorar la cinética de liberación del fármaco, incluyendo la posibilidad de controlar la liberación del fármaco y de permitir un incremento de la carga de fármaco. Sin embargo, el incremento del espesor del recubrimiento redundará en un incremento del espesor global de la pared del stent. Esto es indeseable por una serie de razones entre las que se incluyen el incremento del trauma que sufre la pared vascular durante la implantación, la reducción de la sección transversal de flujo del lumen tras la implantación y el incremento de la vulnerabilidad del recubrimiento al fallo mecánico o a los daños durante la expansión e implantación. El espesor del recubrimiento es uno de los varios factores que afectan a la cinética de

60

liberación del agente beneficioso, y las limitaciones del espesor con ello limitan la gama de velocidades de liberación, la duración del aporte de fármaco y aspectos similares que pueden lograrse.

5 [0008] Además de los perfiles de liberación subóptimos, hay adicionales problemas que se dan con los stents recubiertos en superficie. Los soportes polímeros de matriz fija que se usan frecuentemente en los recubrimientos de los dispositivos típicamente retienen indefinidamente en el recubrimiento poco más o menos un 30% o más del agente beneficioso. Puesto que estos agentes beneficiosos son con frecuencia altamente citotóxicos, pueden producirse problemas subagudos y crónicos tales como inflamación crónica, trombosis tardía y curación tardía o incompleta de la pared vascular. Adicionalmente, los propios polímeros de soporte son a menudo altamente inflamatorios para el tejido de la pared vascular. Por otro lado, el uso de soportes de polímeros biodegradables sobre las superficies de los stents puede redundar en la creación de “espacios virtuales” o huecos entre el stent y el tejido de la pared vascular tras haberse degradado el soporte de polímero, lo cual permite un movimiento diferencial entre el stent y el tejido adyacente. Los problemas resultantes de ello incluyen la microabrasión e inflamación, el desplazamiento del stent y la incapacidad de reendotelializar la pared vascular.

10 [0009] Otro problema importante es el de que la expansión del stent puede someter a esfuerzos al recubrimiento polimérico aplicado sobre el mismo, haciendo que el recubrimiento se deforme plásticamente o incluso ocasionando su rotura, lo cual puede por consiguiente afectar a la cinética de liberación del fármaco o tener otros efectos adversos. Además, la expansión de un stent recubierto de este tipo en un vaso sanguíneo aterosclerótico aplicará fuerzas de cizallamiento circunferencial al recubrimiento polimérico, lo cual puede hacer que el recubrimiento se separe de la superficie del stent subyacente. Tal separación puede a su vez tener efectos adversos entre los que se incluye la embolización de fragmentos del recubrimiento, que producirá obstrucción vascular.

15 [0010] Además, actualmente no es posible aportar algunos fármacos con un recubrimiento superficial debido a la sensibilidad de los fármacos al agua, a otros compuestos o a condiciones reinantes en el cuerpo que degradan los fármacos. Por ejemplo, algunos fármacos pierden prácticamente toda su actividad al ser expuestos al agua por espacio de un periodo de tiempo. Cuando el tiempo de tratamiento deseado es bastante más prolongado que la vida media del fármaco en agua, el fármaco no puede ser aportado mediante recubrimientos conocidos. Otros fármacos tales como agentes terapéuticos basados en proteínas o péptidos pierden actividad al verse expuestos a enzimas, cambios del pH u otras condiciones ambientales. Estos fármacos que son sensibles a compuestos o a condiciones reinantes en el cuerpo a menudo no pueden ser aportados usando recubrimientos superficiales.

20 [0011] En consecuencia, sería deseable aportar un aparato y un método para cargar un agente beneficioso en un dispositivo médico expansible, tal como un stent, para el aporte de agentes tales como fármacos a un paciente.

25 [0012] La solicitud internacional WO 2004/026182 A2 da a conocer un método y aparato para dispensar un agente beneficioso a un dispositivo médico expansible. El método incluye los pasos de poner un dispositivo médico expansible sobre un mandril, formando el dispositivo médico un dispositivo cilíndrico que tiene una pluralidad de aberturas, y dispensar el agente beneficioso a la pluralidad de aberturas.

30 Breve Exposición de la Invención

[0013] La presente invención se refiere a un aparato y método para cargar un agente beneficioso en un dispositivo médico expansible como se define en las reivindicaciones.

35 [0014] Según un aspecto de la invención, un método para cargar un dispositivo médico con un agente beneficioso incluye los pasos de prever un dispositivo médico con una pluralidad de agujeros, dispensar un agente beneficioso por medio de un dispensador a la pluralidad de agujeros, y controlar un ambiente local que rodea a una punta dispensadora del dispensador para impedir la obstrucción de la punta dispensadora aportando un gas protector junto a la punta.

40 [0015] Según un aspecto adicional de la invención, un sistema para cargar un dispositivo médico con un agente beneficioso incluye un soporte para un dispositivo médico, un dispensador para dispensar un agente beneficioso fluido desde una punta dispensadora hacia el interior de una pluralidad de agujeros practicados en el dispositivo médico, y un dispensador de gas protector adyacente a la punta dispensadora para el aporte de un gas protector para crear un ambiente local deseado en torno a la punta dispensadora.

45 [0016] Según otro aspecto de la invención, un método para cargar un dispositivo médico con un agente beneficioso incluye los pasos de poner un dispositivo médico expansible sobre un soporte y dispensar un agente beneficioso a una pluralidad de aberturas practicadas en el dispositivo médico por medio de un dispensador aportando un gas protector localmente rodeando al agente beneficioso dispensado.

50 Breve Descripción de las Figuras de los Dibujos

[0017] Se describe a continuación más detalladamente la invención haciendo referencia a las realizaciones preferidas ilustradas en los dibujos acompañantes, en los cuales los elementos iguales llevan iguales números de referencia, y en donde:

La FIG. 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo de aporte de un agente terapéutico realizado en forma de un stent expansible.

La FIG. 2 es una vista en sección de una parte de un dispositivo de aporte de agente terapéutico que tiene un agente beneficioso contenido en una abertura en capas.

La FIG. 3 es una vista lateral de un dispensador microeyector piezoeléctrico para el aporte de un agente beneficioso.

La FIG. 4 es una vista en sección de un dispositivo médico expansible sobre un mandril y un dispensador microeyector piezoeléctrico.

La FIG. 5 es una vista en perspectiva de un sistema para cargar un dispositivo médico expansible con un agente beneficioso.

La FIG. 6 es una vista en perspectiva de un apoyo destinado a ser usado con el sistema de la FIG. 5.

La FIG. 7 es una vista lateral en sección de un depósito dispensador acústico para el aporte de un agente beneficioso a un dispositivo médico expansible.

La FIG. 8 es una vista lateral en sección de un depósito dispensador acústico alternativo.

La FIG. 9 es una vista lateral en sección de un sistema dispensador piezoeléctrico alternativo.

Descripción Detallada de la Invención

[0018] La presente invención se refiere a un método y aparato para cargar un agente beneficioso en un dispositivo médico expansible. Más en particular, la invención se refiere a un método y aparato para cargar un agente beneficioso en un stent.

[0019] En primer lugar, las siguientes expresiones que aquí se usan tendrán los significados siguientes:

La expresión "agente beneficioso" en el sentido en el que aquí se la usa está destinada a tener su interpretación más amplia posible y se usa para incluir a cualquier fármaco o agente terapéutico, así como a agentes inactivos tales como capas de barrera, capas de soporte, capas terapéuticas y capas protectoras.

[0020] Las expresiones "fármaco" y "agente terapéutico" se usan de manera intercambiable para hacer referencia a cualquier sustancia terapéuticamente activa que sea aportada a un conducto corporal de un ser viviente para producir un efecto deseado, habitualmente beneficioso. La presente invención es particularmente idónea para el aporte de factores antineoplásicos y angiogénicos, inmunosupresores, antiinflamatorios y antiproliferativos (agentes antirreestenosis) tales como paclitaxel y rapamicina, por ejemplo, y antitrombinas tales como heparina, por ejemplo.

[0021] Las expresiones "matriz" o "matriz biocompatible" se usan de manera intercambiable para hacer referencia a un medio o material que, al ser implantado en un sujeto, no provoca una respuesta perjudicial suficiente como para redundar en el rechazo de la matriz. La matriz típicamente no produce en sí misma respuestas terapéuticas de tipo alguno, si bien la matriz puede contener o rodear a un agente terapéutico, un agente activador o un agente desactivador como los que aquí se definen. Una matriz es también un medio que puede simplemente proporcionar soporte, integridad estructural o barreras estructurales. La matriz puede ser polimérica, no polimérica, hidrofóbica, hidrofílica, lipofílica, anfifílica, y de naturalezas similares.

[0022] La expresión "biorreabsorbible" se refiere a una matriz como la aquí definida que puede ser descompuesta por procesos químicos o físicos, tras interacción con un ambiente fisiológico. La matriz biorreabsorbible es descompuesta en componentes que son metabolizables o excretables, a lo largo de un periodo de tiempo de minutos a años, y preferiblemente de menos de un año, manteniendo al mismo tiempo la integridad estructural requerida en ese mismo periodo de tiempo.

[0023] La expresión "polímero" se refiere a moléculas formadas a partir de la unión química de dos o más unidades que se repiten, que son los así llamados monómeros. En consecuencia, pueden estar incluidos dentro de la expresión "polímero", por ejemplo, los miembros del grupo que consta de dímeros, trímeros y oligómeros. El polímero puede ser sintético, puede darse de manera natural o bien puede ser semisintético. De manera preferida, la expresión "polímero" se refiere a moléculas que típicamente tienen un peso molecular M_w de más de aproximadamente 3.000 y preferiblemente de más de poco más o menos 10.000 y un M_w de menos de aproximadamente 10 millones, preferiblemente de menos de aproximadamente un millón, y con más preferencia de menos de aproximadamente 200.000.

[0024] La expresión "aberturas" se refiere a agujeros de cualquier forma e incluye tanto a las aberturas pasantes como a los entrantes.

Dispositivos Médicos Implantables con Agujeros

5 [0025] La FIG. 1 ilustra un dispositivo médico 10 según la presente invención realizado en forma de un diseño de stent con grandes montantes 12 y uniones 14 que no se deforman y pueden contener aberturas (o agujeros) 20 sin comprometer las propiedades mecánicas de los montantes o uniones, o del dispositivo en su conjunto. Los montantes 12 y uniones 14 que no se deforman pueden lograrse mediante el uso de charnelas dúctiles que están descritas en detalle en la Patente U.S. N° 6.241.762. Los agujeros 20 sirven de grandes depósitos protegidos para aportar varios agentes beneficiosos al sitio de implantación del dispositivo.

10 [0026] Como se muestra en la FIG. 1, las aberturas 20 pueden ser de naturaleza circular 22 o rectangular 24 o bien pueden ser en D 26 y forman agujeros cilíndricos, rectangulares o en D que atraviesan la anchura del dispositivo médico 10. Puede apreciarse que las aberturas 20 pueden ser de otras formas sin por ello salir fuera de la presente invención.

15 [0027] El volumen de agente beneficioso que puede ser aportado usando las aberturas 20 es aproximadamente de 3 a 10 veces mayor que el volumen de un recubrimiento de 5 micras que cubra un stent con la misma relación de cubrimiento de stent/pared vascular. Esta mucho mayor capacidad de aportación del agente beneficioso proporciona varias ventajas. La mayor capacidad puede aprovecharse para aportar combinaciones multifármacos con respectivos perfiles de liberación independientes, para así lograr una mejor eficacia. Asimismo, la mayor capacidad puede ser aprovechada para suministrar mayores cantidades de fármacos menos agresivos y para lograr eficacia clínica sin los indeseables efectos secundarios de fármacos más potentes, tal como en la curación retardada de la capa endotelial.

20 [0028] La FIG. 2 muestra una vista en sección de un dispositivo médico 10 en el cual han sido cargados en capas uno o varios agentes beneficiosos en la abertura 20. En la Solicitud de Patente U.S. N° 09/948.989, presentada el 7 de setiembre de 2001, están descritos ejemplos de algunos métodos para crear tales capas y disposiciones de capas. A pesar de que las capas están ilustradas como capas discretas, las capas pueden también mezclarse unas con otras al ser realizado el aporte, para así redundar en una incrustación de agente beneficioso con gradientes de concentración de agentes terapéuticos pero sin claros límites entre capas.

25 [0029] Según un ejemplo, la profundidad total de la abertura 20 es de aproximadamente 100 a aproximadamente 140 micras, y típicamente de 125 micras, y el típico espesor de capa sería de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 micras, y preferiblemente de poco más o menos 12 micras. Cada típica capa es por lo tanto individualmente poco más o menos el doble de gruesa que el típico recubrimiento aplicado a los stents recubiertos en superficie. En una típica abertura habría al menos dos y preferiblemente poco más o menos de diez a doce capas de este tipo, con un espesor de agente beneficioso total aproximadamente de 25 a 28 veces mayor que el de un típico recubrimiento superficial. Según una realización preferida de la presente invención, cada una de las aberturas tiene un área de al menos 5×10^{-6} pulgadas cuadradas, y preferiblemente de al menos 7×10^{-6} pulgadas cuadradas. Típicamente, las aberturas se llenan en un porcentaje de aproximadamente de un 50% a aproximadamente un 75% con agente beneficioso.

30 [0030] Puesto que cada capa es creada independientemente, pueden impartírseles a cada capa composiciones químicas y propiedades farmacocinéticas individuales. Pueden formarse numerosas disposiciones útiles de tales capas, algunas de las cuales serán descritas más adelante. Cada una de las capas puede incluir uno o varios agentes en las mismas proporciones o en proporciones distintas de capa a capa. Las capas pueden ser sólidas o porosas, o pueden llenarse con otros fármacos o excipientes. Como se ha mencionado anteriormente, a pesar de que las capas son depositadas por separado, las mismas pueden mezclarse formando así una incrustación sin límites entre capas.

35 [0031] Como se muestra en la FIG. 2, la abertura 20 es llenada con un agente beneficioso. El agente beneficioso incluye una capa de barrera 40, una capa terapéutica 30 y una capa superior 50.

40 [0032] Como alternativa, distintas capas podrían constar de agentes terapéuticos totalmente distintos, creando así la capacidad de liberar distintos agentes terapéuticos en distintos puntos en el tiempo. Las capas de agente beneficioso proporcionan la capacidad de diseñar un perfil de aporte a la medida de distintas aplicaciones. Esto permite que el dispositivo médico según la presente invención sea usado para el aporte de distintos agentes beneficiosos a las de una amplia variedad de ubicaciones en el cuerpo.

45 [0033] Se prevé en la superficie de contacto con el tejido de un dispositivo médico una capa protectora realizada en forma de una capa superior 50. La capa superior 50 puede detener o retardar la biodegradación de las capas subsiguientes y/o detiene o retarda la difusión del agente beneficioso en esa dirección por espacio de un periodo de tiempo que permite el aporte del dispositivo médico a una ubicación deseada en el cuerpo. Cuando el dispositivo médico 10 es un stent que es implantado en un lumen, la capa de barrera 40 es posicionada en el lado de la abertura 20 que queda encarado al interior del lumen. La capa de barrera 40 impide que el agente terapéutico 30 pase al interior del lumen y sea retirado sin ser aportado al tejido del lumen.

50 [0034] Son perfectamente conocidas para los expertos en la materia las típicas formulaciones para agentes terapéuticos que se incorporan a estos dispositivos médicos.

Usos para Dispositivos Médicos Implantables

5 **[0035]** A pesar de que la presente invención ha sido descrita con referencia a un dispositivo médico realizado en forma de un stent, los dispositivos médicos de la presente invención pueden también ser dispositivos médicos de otras formas útiles para el aporte sitio-específico y con liberación progresiva a lo largo del tiempo de fármacos al cuerpo y otros órganos y tejidos. Los fármacos pueden ser aportados a la vasculatura, incluyendo los vasos coronarios y periféricos para una variedad de terapias, y a otros lúmenes en el cuerpo. Los fármacos pueden incrementar el diámetro del lumen, crear oclusiones o aportar el fármaco por otras razones.

10 **[0036]** Los dispositivos médicos y stents como los que aquí se describen son útiles para la prevención o el alivio de la reestenosis, particularmente tras angioplastia coronaria transluminal percutánea y tras la colocación de stents intraluminales. Además de la liberación temporizada o sostenida de agentes antirreestenosis, otros agentes tales como agentes antiinflamatorios pueden ser incorporados a las multicapas incorporadas en la pluralidad de agujeros dentro del dispositivo. Esto permite un tratamiento sitio-específico o la prevención de cualesquiera complicaciones de las que van rutinariamente asociadas a las colocaciones de stents y que se sabe que se producen en muy específicos puntos en el tiempo después de haber sido realizada la colocación.

Métodos y Sistemas para Cargar un Agente Beneficioso en un Dispositivo Médico

20 **[0037]** La FIG. 3 muestra un dispensador microeyector piezoeléctrico 100 usado para dispensar un agente beneficioso al interior de la abertura de un dispositivo médico. El dispensador 100 tiene un tubo capilar 108 que tiene un orificio o salida de fluido 102, una entrada de fluido 104 y un cable eléctrico 106. El dispensador piezoeléctrico 100 preferiblemente incluye un piezocristal 110 dentro de una caja 112 para dispensar una gutícula de fluido a través del orificio 102. El cristal 110 rodea una parte del tubo capilar 108 y recibe una carga eléctrica que hace que vibre el cristal. Cuando el cristal vibra hacia el interior, obliga a una minúscula cantidad de fluido a salir por la salida de fluido 102 del tubo 108 para llenar una abertura 20 practicada en un dispositivo médico. Además, cuando el cristal vibra hacia el exterior, el cristal aspira fluido adicional al interior del tubo 108 desde un depósito de fluido conectado a la entrada 104 para sustituir el fluido que ha sido dispensado al interior de la abertura del dispositivo médico.

25 **[0038]** En una realización como la que se muestra en la FIG. 3, el dispensador microeyector 100 incluye un actuador piezoeléctrico anular (PZT) 110 unido a un capilar de vidrio 108. El capilar de vidrio 108 está conectado en un extremo a una fuente de suministro de fluido (no ilustrada) y en el otro extremo tiene un orificio 102 que generalmente es de poco más o menos 0,5 a poco más o menos 150 micras, y más preferiblemente de poco más o menos 30 a poco más o menos 60 micras. Al ser aplicado un voltaje al actuador PZT, la sección transversal del capilar de vidrio 108 es reducida/incrementada, produciendo variaciones de presión del fluido encerrado en el capilar de vidrio 108. Estas variaciones de presión se propagan en el capilar de vidrio 108 hacia el orificio 102. El repentino cambio de sección transversal (impedancia acústica) en el orificio 102 hace que se forme una gutícula. A este modo de producir gutículas generalmente se le llama "gota a petición" (DOD).

30 **[0039]** En funcionamiento, el dispensador microeyector 100, en dependencia de la viscosidad y del ángulo de contacto del fluido, puede requerir una presión positiva o negativa en la entrada de fluido 104. Típicamente, hay dos maneras de producir presión en la entrada de fluido 104. En primer lugar, la presión en la entrada de fluido 104 puede ser producida por una carga hidrostática positiva o negativa mediante el posicionamiento del depósito de suministro de fluido. Por ejemplo, si el depósito de fluido se monta a una altura de tan sólo unos pocos milímetros más arriba del dispensador 100, será producida una presión positiva constante. Sin embargo, si el depósito de fluido se monta a unos pocos milímetros por debajo del dispensador 100, el orificio 102 alcanzará una presión negativa.

35 **[0040]** Como alternativa, la presión del fluido en la entrada 104 puede ser regulada usando las existentes fuentes de aire comprimido o de vacío. Por ejemplo, intercalando un regulador de vacío de presión entre la fuente de fluido y el dispensador 100, la presión puede ser ajustada para proporcionar un flujo a presión constante al dispensador 100.

40 **[0041]** Además, puede dispensarse por medio del dispensador 100 una amplia gama de fluidos que incluyan agentes beneficiosos. Los fluidos aportados por el dispensador 100 preferiblemente tienen una viscosidad de no más de aproximadamente 40 centipoises. El volumen de gutícula del dispensador 100 es función del fluido, del diámetro del orificio 102 y del parámetro de accionamiento del actuador (voltaje y temporización) y habitualmente va desde poco más o menos 50 picolitros a poco más o menos 200 picolitros por gutícula. Si se desea una generación de gutículas continua, el fluido puede ser presurizado y puede aplicarse una señal sinusoidal al actuador para así obtener una eyección continua de fluidos. En dependencia del agente beneficioso dispensado, cada gutícula puede tener más el aspecto de un filamento.

45 **[0042]** Puede apreciarse que pueden usarse otros dispositivos dispensadores de fluidos sin por ello salir fuera de la presente invención. En una realización, el dispensador es un dispositivo microeyector piezoeléctrico fabricado por la MicroFab Technologies, Inc., de Plano, Texas. Se tratará más adelante acerca de otros ejemplos de dispensadores con respecto a las FIGS. 7-9.

[0043] El cable eléctrico 106 es preferiblemente conectado a la correspondiente electrónica de accionamiento (no ilustrada) para producir una señal eléctrica pulsada. El cable eléctrico 106 proporciona la señal eléctrica para controlar la dispensación del fluido por medio del dispensador 100 haciendo que vibre el cristal.

5 **[0044]** La FIG. 4 muestra un dispositivo médico expansible realizado en forma de un stent 140 que recibe una gúticula
120 de un agente beneficioso que le es aportada por un dispensador microeyector piezoeléctrico 100. El stent 140 es
preferiblemente montado en un mandril 160. El stent 140 puede estar diseñado con grandes montantes y uniones que
no se deforman (como los que se muestran en la FIG. 1), los cuales contienen una pluralidad de aberturas 142 sin
10 comprometer las propiedades mecánicas de los montantes o uniones o del dispositivo en su conjunto. Las aberturas
142 sirven de grandes depósitos protegidos para aportar varios agentes beneficiosos al sitio de implantación del
dispositivo. Las aberturas 142 pueden ser de naturaleza circular o rectangular o en D y forman agujeros cilíndricos,
rectangulares o en D que atraviesan la anchura del stent 140. Además pueden también usarse aberturas 142 que
tengan una profundidad menor que el espesor del stent 140. Puede apreciarse que pueden usarse agujeros 142 de
15 otras formas sin por ello salir fuera de la presente invención.

[0045] El volumen del agujero 142 variará en dependencia de la forma y del tamaño del agujero 142. Por ejemplo, una
abertura 142 de forma rectangular que tenga una anchura de 0,1520 mm (0,006 pulgadas) y una altura de 0,1270 mm
(0,005 pulgadas) tendrá un volumen de aproximadamente 2,22 nanolitros. Por su parte, una abertura redonda que tenga
un radio de 0,0699 mm (0,00275 pulgadas) tendrá un volumen de aproximadamente 1,87 nanolitros. Una abertura en D
20 que tenga una anchura de 0,1520 mm (0,006 pulgadas) a lo largo de la parte recta de la D tiene un volumen de
aproximadamente 2,68 nanolitros. Las aberturas según un ejemplo son de aproximadamente 0,1346 mm (0,0053
pulgadas) de profundidad, teniendo una forma ligeramente cónica debido al corte con láser.

[0046] A pesar de que en la FIG. 1 se ha ilustrado una configuración de dispositivo de soporte de tejido que incluye
25 charnelas dúctiles, debe entenderse que el agente beneficioso puede estar contenido en aberturas practicadas en stents
que tengan una variedad de diseños, incluyendo muchos de los stents conocidos.

[0047] El mandril 160 puede incluir un elemento alámbrico 162 encapsulado en una camisa exterior 164 de un material
30 elástico o tipo caucho. El elemento alámbrico 162 puede estar hecho de un hilo o alambre metálico que tenga una
sección transversal circular. El hilo o alambre metálico es preferiblemente seleccionado de entre los miembros del grupo
que consta de hilos o alambres metálicos entre los que se incluyen los hechos de Nitinol, acero inoxidable, tungsteno,
níquel u otros metales que tengan similares características y propiedades.

[0048] En un ejemplo, el elemento alámbrico 162 tiene un diámetro exterior de entre aproximadamente 0,889 mm (0,035
35 pulgadas) y aproximadamente 0,991 mm (0,039 pulgadas) para ser usado con un dispositivo cilíndrico o tubular
implantable que tenga un diámetro exterior de aproximadamente 3 mm (0,118 pulgadas) y una longitud total de
aproximadamente 17 mm (0,669 pulgadas). Puede apreciarse que el diámetro exterior del elemento alámbrico 162
variará en dependencia del tamaño y de la forma del dispositivo médico expansible 140.

[0049] Los ejemplos de materiales tipo caucho para la camisa exterior 164 incluyen a los miembros del grupo que
40 consta de silicona, materiales poliméricos tales como polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo (PVC), acetato de
etilo y vinilo (EVA), poliuretano, poliamidas y tereftalato de polietileno (PET), y sus mezclas y copolímeros. Sin embargo,
puede apreciarse que pueden emplearse otros materiales para la camisa exterior 164, incluyendo los materiales tipo
caucho que son conocidos para los expertos en la materia.

[0050] En una realización, el elemento alámbrico 162 está encapsulado en una camisa exterior 164 que tiene un
45 diámetro interior de aproximadamente 0,635 mm (0,25 pulgadas). La camisa exterior 164 puede ser montada sobre el
elemento alámbrico 162 inflando el elemento tubular para incrementar su tamaño hasta uno mayor que el diámetro
exterior del elemento alámbrico 162. El elemento tubular puede ser inflado usando un dispositivo de presión de aire
conocido para los expertos en la materia. El elemento alámbrico 162 es puesto dentro de la camisa exterior 164
50 pasando la camisa exterior de silicona 164 por sobre el elemento alámbrico 162. Sin embargo, puede apreciarse que el
elemento alámbrico 162 puede ser encapsulado en una camisa exterior de silicona u otros material tipo caucho
mediante cualquier método de los que son conocidos para un experto en la materia.

[0051] En una realización, para cargar stents que tienen un diámetro de aproximadamente 3 mm (0,118 pulgadas) y una
55 longitud de aproximadamente 17 mm (0,669 pulgadas) se selecciona un elemento alámbrico 162 que tiene un diámetro
exterior de 0,939 mm (0,037 pulgadas). En un ejemplo, el elemento alámbrico 162 es de aproximadamente 304,8 mm
(12 pulgadas) de longitud. La camisa exterior 164 tiene un diámetro interior de aproximadamente 0,635 mm (0,025
pulgadas).

[0052] El dispositivo médico expansible o stent 140 es entonces cargado sobre el mandril 160 por cualquier método
60 conocido para un experto en la materia. En una realización, los stents 140 y el mandril 160 son sumergidos en un
volumen de lubricante para lubricar los stents 140 y el mandril 160. Los stents 140 son luego cargados sobre el mandril
160. El secado de los stents 140 y del mandril 160 crea un ajuste considerablemente firme de los stents 140 sobre el

mandril 160. Como alternativa o bien adicionalmente al secado, los stents 140 pueden ser engarzados con el mandril 160 por un método conocido para un experto en la materia. El engarce asegura que los stents 140 no se moverán o girarán durante el mapeado o llenado de las aberturas.

5 **[0053]** La FIG. 5 muestra un sistema para cargar un agente beneficioso en un dispositivo médico expansible. El sistema 200 incluye un dispensador 210 para dispensar un agente beneficioso al interior de una abertura de un dispositivo médico expansible, un depósito de agente beneficioso 218, al menos un sistema de observación 220 y un mandril 230 que tiene una pluralidad de dispositivos médicos expansibles 232 unidos al mandril 230. El sistema 200 también incluye una pluralidad de apoyos 240 para soportar el mandril giratorio 230, unos medios para girar y trasladar el mandril 250 a lo largo de un eje cilíndrico del dispositivo médico expansible 232, un monitor 260 y una unidad central de proceso (CPU) 270.

15 **[0054]** El dispensador 210 es preferiblemente un dispensador piezoeléctrico para dispensar un agente beneficioso al interior de la abertura practicada en el dispositivo médico 232. El dispensador 210 tiene un orificio o salida de fluido 212, una entrada de fluido 214 y un cable eléctrico 216. El dispensador piezoeléctrico 200 dispensa una gutícula de fluido a través del orificio 212.

20 **[0055]** Se usa al menos un sistema de observación 220 para observar la formación de las gutículas y el posicionamiento del dispensador 210 con respecto a la pluralidad de aberturas practicadas en el dispositivo médico 232. El sistema de observación 220 puede incluir una cámara de dispositivo acoplado por carga (CCD). En una realización se usan para el proceso de llenado al menos dos cámaras CCD. La primera cámara puede estar situada encima del dispensador microeyector 210 y observa el llenado del dispositivo médico 232. La primera cámara es también usada para el mapeado del mandril 230 como se describirá más adelante. Una segunda cámara queda preferiblemente situada a un lado del dispensador microeyector 210 y observa el dispensador microeyector 210 desde una vista lateral u ortogonal. La segunda cámara se usa preferiblemente para visualizar el dispensador microeyector durante el posicionamiento del dispensador antes de la carga del dispositivo médico 232 con un agente beneficioso. Sin embargo, puede apreciarse que el sistema de observación 220 puede incluir cualquier número de sistemas de visualización, incluyendo una cámara, un microscopio, un láser, un sistema de visión a máquina u otro dispositivo conocido para un experto en la materia. Por ejemplo, la refracción de un haz luminoso puede ser usada para contar las gutículas que salen del dispensador. El aumento total para el monitor debería estar situado dentro de la gama de valores que va desde 50 hasta 100 aumentos.

35 **[0056]** En una realización, una luz LED sincronizada 224 con el pulso del PZT proporciona iluminación para el sistema 200. El retardo entre el pulso del PZT y el pulso del LED es ajustable, permitiendo la captura de la formación de la gutícula en distintas etapas de desarrollo. El sistema de observación 220 es también usado en el mapeo del mandril 230 y de los dispositivos médicos 232 para la carga de las aberturas. En una realización, en lugar de usar una luz LED sincronizada 224, la iluminación se lleva a cabo usando un sistema de iluminación fluorescente difusa. Puede apreciarse que pueden usarse otros sistemas de iluminación sin por ello salir fuera de la presente invención.

40 **[0057]** Se monta una pluralidad de dispositivos médicos expansibles 232 en el mandril 230 como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, un mandril que tenga aproximadamente 12 pulgadas de longitud puede acomodar poco más o menos 11 stents que tengan una longitud de aproximadamente 17 mm cada uno. Cada mandril 230 es etiquetado con un código de barras 234 para asegurar que cada mandril sea correctamente identificado y mapeado y que luego se efectúe en el mismo el llenado según las especificaciones deseadas.

45 **[0058]** El mandril 230 es posicionado sobre una pluralidad de apoyos 240. Como se muestra en la FIG. 6, un ejemplo de los apoyos 240 tiene una muesca en V 242. El mandril 230 es posicionado dentro de la muesca en V 242 y es fijado usando un clip 244. El clip 244 es preferiblemente un muelle helicoidal, si bien pueden ser usados otros medios para fijar el mandril dentro de la muesca en V, incluyendo cualquier tipo de medios de apriete o fijación. Los apoyos 240 pueden estar hechos de un material metálico, preferiblemente distinto del del alambre del mandril, tal como acero inoxidable, cobre, latón o hierro.

55 **[0059]** El mandril 230 está conectado a unos medios 250 para girar y trasladar el mandril a lo largo del eje cilíndrico del dispositivo médico 232. Los medios 250 para girar y trasladar el mandril pueden ser cualquier tipo o combinación de motores u otros sistemas de los que son conocidos para un experto en la materia.

60 **[0060]** En una realización, el mandril 230 y el dispositivo médico 232 son llevados de una primera posición a una segunda posición para llenar las aberturas del dispositivo médico 232 con el agente beneficioso. En una realización alternativa, el sistema incluye además unos medios para mover el sistema dispensador a lo largo del eje cilíndrico del dispositivo médico 232 para así llevarlo de una primera posición a una segunda posición.

[0061] Preferiblemente se usa un monitor 260 para observar la carga del dispositivo médico 232 con un agente beneficioso. Puede apreciarse que puede usarse cualquier tipo de monitor u otros medios para observar el proceso de mapeado y de carga.

[0062] Una unidad central de proceso (o CPU) 270 controla la carga del dispositivo médico 232 con el agente beneficioso. La CPU 270 proporciona el procesamiento de la información sobre el dispositivo médico 232 para la dispensación del agente beneficioso. La CPU 270 es inicialmente programada con las especificaciones de fabricación relativas al tamaño, a la forma y a la disposición de las aberturas practicadas en el dispositivo médico 232. Preferiblemente se usa un teclado 272 para ayudar a la carga de la CPU 270 y para la introducción de la información relativa al proceso de carga.

[0063] Los dispositivos médicos 232 son preferiblemente unidos al mandril 230 y mapeados antes del proceso de carga. El proceso de mapeado les permite al sistema de observación y al sistema de control asociado determinar la precisa ubicación de cada una de las aberturas, que puede variar ligeramente de dispositivo a dispositivo y de mandril a mandril debido a imprecisiones en la carga de los dispositivos sobre los mandriles. Esta precisa ubicación de cada una de las aberturas es entonces guardada como mapa específico para ese mandril específico. El mapeado del mandril 230 es llevado a cabo usando el sistema de observación para determinar el tamaño, la forma y la disposición de las aberturas de cada dispositivo médico 232 situado sobre el mandril 230. Una vez que ha sido mapeado el mandril 230 que incluye la pluralidad de dispositivos médicos 232, los resultados del mapeo son comparados con las especificaciones de fabricación para permitir realizar ajustes del dispensador para dispensar correctamente el agente beneficioso al interior de cada uno de los agujeros del dispositivo médico 232.

[0064] En una realización alternativa, el mapeado del mandril 230 se lleva a cabo en una comparación de abertura por abertura. En funcionamiento, el sistema de observación mapea una primera abertura en el dispositivo médico y compara el resultado del mapeo con las especificaciones de fabricación. Si la primera abertura está posicionada como especifican las especificaciones de fabricación, no es necesario ajuste alguno. Sin embargo, si la primera abertura no está posicionada como especifiquen las especificaciones de fabricación, es registrado un ajuste y se hace un ajuste durante el proceso de dispensación para efectuar la corrección necesaria para la posición que es distinta de la especificada en las especificaciones de fabricación. El mapeo es repetido para cada abertura del dispositivo médico hasta haber sido mapeado cada dispositivo médico 232. Además, en una realización, si una abertura es mapeada y la abertura está posicionada según las especificaciones de fabricación, el proceso de mapeado puede estar diseñado para proceder a mapear una de cada dos aberturas o para saltarse cualquier número de aberturas sin por ello salir fuera de la presente invención.

[0065] Tras haber sido mapeado el mandril, el dispositivo médico 232 es llenado con el agente beneficioso de acuerdo con la especificación del fabricante y con los ajustes derivados de los resultados del mapeo. La CPU proporciona los datos programados para el llenado de cada dispositivo médico 232. Los datos programados incluyen el código de diseño del dispositivo médico, la fecha de creación, el número de lote correspondiente a la creación, el número de dispositivos médicos 232 puestos en el mandril, el volumen de cada abertura practicada en el dispositivo médico 232, los distintos agentes beneficiosos a cargar o dispensar al interior de las aberturas practicadas en el dispositivo médico 232, el número de capas, el tiempo de secado/horneo para cada capa y cualesquiera otros datos.

[0066] En una realización, el dispositivo médico 232 tendrá al menos 10 capas de agente beneficioso con las que será llenado, incluyendo al menos una capa de barrera, al menos una capa terapéutica que tenga un agente beneficioso, y al menos una capa superior. Las capas de agentes beneficiosos pueden incluir capas que varíen en cuanto a la concentración y riqueza de cada solución de fármaco o agente terapéutico, a la cantidad de polímero y a la cantidad de solvente.

[0067] En funcionamiento, el operador introducirá o escaneará el código de barras 234 del mandril aportándolo así a la CPU 270 antes de que comience el proceso de llenado. El llenado inicial generalmente incluye una mezcla de polímero y solvente para crear una capa de barrera. Cada una de las aberturas es típicamente llenada hasta aproximadamente un 80% de su capacidad, y luego el mandril es quitado del sistema y puesto en un horno para el horneado. El proceso de horneado evapora el solvente o parte líquida de las aberturas dejando una capa sólida. El mandril es típicamente horneado por espacio de aproximadamente 60 minutos más o menos 5 minutos a aproximadamente 55 grados C. Para ayudar a evitar errores, el software de la CPU recibe el código de barras del mandril y no iniciará el llenado con la segunda capa hasta que hayan transcurrido al menos 60 minutos desde el último llenado. Luego se efectúa el llenado con la segunda capa y con las capas subsiguientes de la misma manera como se ha procedido para la primera capa hasta haber sido la abertura llenada según la capacidad deseada. El depósito 218 puede ser también provisto de código de barras para identificar la solución guardada en el depósito.

[0068] El sistema de observación 220 también puede verificar que el dispensador 210 esté dispensando el agente beneficioso al interior de las aberturas ya sea por medio de observación humana del monitor 270 o bien mediante datos recibidos del sistema de observación y trasladados a la CPU para confirmar la dispensación del agente beneficioso en las aberturas del dispositivo médico 232. Como alternativa, puede usarse la refracción de un haz luminoso para contar las gutículas dispensadas a alta velocidad.

[0069] Los dispensadores 100 funcionan de manera muy consistente durante horas cada vez, pero experimentarán una deriva de un día a otro. Asimismo, cualquier pequeño cambio de la forma de la onda hará que cambie el tamaño de la

gota. Por consiguiente, la capacidad de dispensación del dispensador 100 puede ser calibrada aportando con el dispensador una cantidad conocida de gotas al interior de una copa y luego midiendo la cantidad de fármaco contenida en la copa. Como alternativa, pueden aportarse con el dispensador 100 gotas al interior de una copa de volumen conocido, y puede contarse el número de gotas requerido para llenar exactamente la copa.

5

[0070] Al llenar las aberturas del dispositivo médico 232, el dispensador microeyector 100 dispensa una pluralidad de gutículas al interior de la abertura. En una realización preferida, el dispensador es capaz de dispensar 3000 eyecciones por segundo por medio de un dispensador microeyector de aproximadamente 40 micras. Sin embargo, las gutículas son preferiblemente dispensadas a razón de entre aproximadamente 8 y 20 eyecciones por agujero en dependencia de la cantidad de llenado requerida. El dispensador microeyector llena cada agujero (o los agujeros deseados) avanzando a lo largo del eje horizontal del dispositivo médico 232. La CPU 270 conecta y desconecta el dispensador 100 para llenar las aberturas prácticamente sin dispensar líquido entre aberturas sobre el dispositivo médico. Una vez que el dispensador ha llegado a un extremo del dispositivo médico 232, los medios para girar el mandril giran el mandril y se lleva a cabo una segunda pasada por el dispositivo médico 232 a lo largo del eje horizontal. En una realización, los dispositivos médicos 232 son stents que tienen un diámetro de aproximadamente 3 mm y una longitud de aproximadamente 17 mm y pueden ser llenados en aproximadamente seis pasadas. Una vez que ha sido llenado el dispositivo médico 232, el dispensador 210 pasa al siguiente dispositivo médico 232, que es llenado de la misma manera.

[0071] La CPU 270 asegura que el mandril sea llenado con precisión integrando factores de seguridad en el proceso de llenado. También se ha demostrado que llenando las aberturas utilizando un dispensador microeyector la cantidad de fármacos o agente terapéutico usada es considerablemente menor que la que se usa al recubrir el dispositivo médico 232 usando métodos anteriormente conocidos entre los que se incluyen los de pulverización o inmersión. Además, la microeyección de un agente beneficioso proporciona un mejorado ambiente de trabajo exponiendo al trabajador a una cantidad de fármacos considerablemente menor que la que se da por otros métodos conocidos.

[0072] El sistema 200 también incluye una fuente de energía eléctrica 290 que suministra electricidad al dispensador microeyector piezoeléctrico 210.

[0073] Los dispositivos médicos 232 pueden ser quitados del mandril expandiendo los dispositivos y deslizándolos para así quitarlos del mandril. En un ejemplo, los stents pueden ser quitados del mandril inyectando un volumen de aire entre el diámetro exterior del elemento alámbrico 262 y el diámetro interior de la camisa exterior. La presión de aire hace que el dispositivo médico 232 se expanda de forma tal que el diámetro interior del dispositivo médico 232 es mayor que el diámetro exterior del mandril. En una realización, se pone una matriz en torno al mandril para limitar la expansión del dispositivo médico 232 al ser aplicada la presión de aire entre el diámetro exterior del elemento alámbrico 162 y el diámetro interior de la camisa exterior 164. La matriz puede hacerse de acero inoxidable o de plástico, para que así los dispositivos médicos 232 no sean dañados al ser quitados del mandril. Además, en una realización preferida los dispositivos médicos 232 son quitados del mandril a razón de cuatro cada vez. Un mandril de 12 pulgadas acomodará aproximadamente 11 dispositivos médicos de 3 mm por 17 mm que tienen aproximadamente 597 aberturas.

[0074] La FIG. 7 ilustra una realización de un dispensador 300 que aporta con precisión gutículas mediante eyección acústica de gutículas. El dispensador 300 incluye un transductor de energía acústica 310 en combinación con un depósito de fluido sustituible 320. El dispensador 300 libera una gutícula del orden de unos nanolitros o picolitros desde una superficie del líquido contenido en el depósito 320 aportándola con precisión al interior de una abertura practicada en el dispositivo médico 140 posicionado en el camino de la gutícula.

[0075] El dispensador 300 opera enfocando energía acústica del transductor 310 a través de una lente en la superficie del fluido contenido en el depósito 320. El fluido entonces crea un montículo en la superficie que erupciona y libera una gutícula de tamaño y trayectoria controlados. En la Patente U.S. Nº 6.548.308 se describe un ejemplo de un sistema para enfocar la energía acústica.

[0076] Para controlar con precisión la dispensación de las gutículas al interior de las aberturas practicadas en el dispositivo médico pueden moverse el dispositivo médico 140 y el mandril 164, o bien puede moverse el dispensador 300.

[0077] Algunas de las ventajas del uso de un dispensador acústico 300 incluyen la capacidad para aportar fluidos más viscosos y la capacidad para aportar fluidos volátiles que contengan solventes. Por ejemplo, los fluidos aportados por el dispensador 300 pueden tener una viscosidad de más de aproximadamente 40 centipoises. El aporte de materiales más viscosos permite el uso de un más alto contenido de sólidos en el fluido aportado y por consiguiente menos capas. El volumen de la gutícula al usar el dispensador 300 es función del fluido y de los parámetros de excitación del transductor y puede ir desde aproximadamente 1 picolitro hasta aproximadamente 50 nanolitros por gutícula.

60

- [0078]** El dispensador 300 también tiene la ventaja de un sencillo y rápido cambio entre líquidos dispensados puesto que el depósito es autocontenido y los componentes no requieren limpieza. Además no se produce pérdida de fármaco al cambiar de fármaco.
- 5 **[0079]** El dispensador acústico 300 aporta la gutícula en una trayectoria recta sin interferencia alguna por parte de las paredes laterales del depósito 320. La trayectoria recta de las gutículas de fluido le permite al dispensador 300 operar con precisión distanciado del dispositivo médico para así permitir una mejor visualización.
- 10 **[0080]** La FIG. 8 ilustra una realización alternativa de un depósito 400 para un dispensador acústico que puede aportar composiciones que contengan solventes volátiles. El depósito 400 incluye una cámara de vapor 410 encima de la cámara de fluido 420. La cámara de vapor 410 retiene vapor de solvente evaporado y reduce la alta velocidad de evaporación de los solventes volátiles proporcionando una alta concentración de vapor de solvente en la superficie del líquido.
- 15 **[0081]** El dispensador 500 de la FIG. 9 usa un sistema de formación de una nube de solvente para rodear a un dispensador 510, tal como el dispensador piezoeléctrico de la FIG. 3, con una nube del mismo solvente usado en el fluido dispensado para reducir la evaporación del solvente y la obstrucción de la punta dispensadora. En el ejemplo de la FIG. 9, la nube de solvente es creada por un anillo 520 de material poroso, tal como metal poroso, a través del cual el solvente es aportado por una línea de alimentación 530 desde una fuente de solvente auxiliar. El solvente que se vapora desde el anillo de material poroso 520 crea una nube de solvente directamente en torno a la punta dispensadora. La creación de una nube de solvente en torno a una punta dispensadora reduce el diferencial de concentración de vapor de solvente cerca de la punta del dispensador. La disminución de este diferencial incrementará el periodo de tiempo durante el cual el dispensador puede dejarse en reposo sin obstruirse debido a la evaporación de solvente. Esto mejora la robustez del proceso.
- 20 **[0082]** Como alternativa o bien adicionalmente al sistema de formación de una nube de solvente que se muestra en la FIG. 9, pueden ser aportados otros gases para formar en torno a la punta del dispensador una nube o un ambiente local controlado que ayude a la dispensación y reduzca la obstrucción del dispensador.
- 25 **[0083]** El gas aportado alrededor de la punta dispensadora, llamado gas protector, crea un ambiente local deseable y protege a la punta dispensadora y al fluido dispensado de gases que pueden ser perjudiciales para el proceso de dispensación. Los sistemas para aportar gases protectores son conocidos en los campos de la soldadura y del corte con láser y pueden incluir uno o varios surtidores, salidas o toberas posicionados cerca de la punta dispensadora para crear un ambiente local deseado en el sitio de procesamiento. En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la expresión “gas protector” hace referencia a un gas que es aportado localmente en torno a una zona de trabajo para cambiar el ambiente local.
- 30 **[0084]** En un ejemplo se usa un gas protector con un agente biológico tal como células, material genético, enzimas, ribosomas o virus. El gas protector puede incluir un gas pobre en oxígeno que cree una atmósfera reductora usada para impedir la oxidación.
- 35 **[0085]** En otro ejemplo, la presencia de un alto grado de humedad en el ambiente incrementa el contenido de agua en la solución líquida dispensada por la punta dispensadora. El alto contenido de agua ocasionado por el alto grado de humedad puede hacer que ciertos fármacos se cristalicen y obstruyan la punta dispensadora. Esta obstrucción debida a la humedad se ve particularmente allí donde se dispensa un agente lipofílico, tal como uno o varios de los fármacos que forman parte del grupo que consta de paclitaxel, rapamicina, everolimus y otros fármacos de la familia de los limus. Por consiguiente, puede usarse para impedir la obstrucción un gas protector seco. Además, el uso en el fluido dispensado de uno o varios solventes que absorben agua de un ambiente con un alto grado de humedad puede estimular la cristalización de los fármacos ocasionada por el alto grado de humedad. Por ejemplo, el solvente DMSO absorbe agua en un ambiente con alto grado de humedad e incrementa la precipitación y cristalización de algunos agentes. La humedad reinante en el ambiente local que rodea a la punta dispensadora puede ser controlada para establecer un deseado nivel de humedad en dependencia de la particular combinación de agentes beneficiosos usada, y así por ejemplo, la humedad local puede ser mantenida a un nivel inferior al de un 45%, al de un 30% o al de un 15%.
- 40 **[0086]** Los ejemplos de gases secos que pueden usarse como gas protector incluyen a los miembros del grupo que consta de nitrógeno, gases inertes tales como argón o helio, aire seco, o una combinación de los mismos. En el sentido en el que se la usa en la presente, la expresión “gas seco” significa un gas que tiene un contenido de agua de menos de un 10%, y preferiblemente un gas seco seleccionado tendrá un contenido de agua de menos de un 1%.
- 45 **[0087]** El gas protector puede preverse en un líquido a presión desde el cual se expande y vaporiza como gas protector al efectuarse el aporte. Como alternativa, un gas protector puede ser almacenado en forma gaseosa o bien puede ser creado retirando agua de aire o de otro gas. El orificio de salida del gas protector para el aporte del gas protector debería estar posicionado cerca de la punta dispensadora, tal como por ejemplo a una distancia de hasta aproximadamente 1 pulgada, y preferiblemente de hasta poco más o menos ¼ de pulgada de la punta dispensadora. La
- 50
- 55
- 60

punta dispensadora puede también estar rodeada en dos o más lados por pantallas o cubiertas que contengan el gas protector, creándose así entre las pantallas un ambiente local que rodea a la punta dispensadora.

5 [0088] El sistema dispensador del gas protector puede ser controlado sobre la base de una condición detectada del ambiente. Por ejemplo, el caudal de gas protector puede ser regulado automáticamente sobre la base de una humedad del local o de una humedad local cerca de la punta dispensadora. Como alternativa, el gas protector puede ser activado (conectado o desconectado) automáticamente por un sensor de la humedad local que detecte la humedad cerca de la punta dispensadora, o por un sensor de la humedad reinante en el local de trabajo. El sistema dispensador del gas protector puede también ser controlado sobre la base de otras condiciones detectadas del ambiente, tal como el contenido de oxígeno.

15 [0089] El sistema dispensador del gas protector puede reducir considerablemente la obstrucción de la punta dispensadora, y en particular de una punta dispensadora piezoeléctrica, a base de controlar el ambiente local en torno a la punta dispensadora. Este gas protector puede eliminar la necesidad de un esmerado control de las condiciones ambientales de todo el local de trabajo. El sistema puede impedir económicamente la obstrucción del dispensador que se produciría debido a distintos mecanismos de obstrucción entre los que se incluyen la cristalización de los agentes, la rápida evaporación de los solventes, el secado y otros mecanismos.

20 **Ejemplo 1**

[0090] En el ejemplo que se da a continuación, las siguientes abreviaturas tienen los significados siguientes. Si una abreviatura no está definida, la misma tendrá su significado generalmente aceptado.

- 25 DMSO = sulfóxido de dimetilo
 IV = viscosidad inherente
 PLGA = poli(lactida-co-glicolida)

TABLA I			
Soluciones	Fármaco	Polímero	Solvente
A	Ninguno	PLGA al 4% 50/50 IV = 0,82	DMSO
DA	Paclitaxel al 0,64%	PLGA al 8% 50/50 IV = 0,60	DMSO
DD	Paclitaxel al 0,14%	PLGA al 8% 50/50 IV = 0,59	DMSO
L	Ninguno	PLGA al 8% 50/50 IV = 0,59	DMSO

TABLA II		
Capa Nº	Solución	Capa Nº. de esta Solución
1	A	1
2	A	2
3	A	3
4	A	4
5	A	5
6	A	6
7	A	7
8	A	8
9	A	9
10	DA	1
11	DA	2
12	DD	1
13	L	1

30 [0091] Se pone en una serie de mandriles una pluralidad de dispositivos médicos, preferiblemente 11 dispositivos médicos por mandril. Cada mandril es provisto de un código de barras con una indicación singular que identifica al menos el tipo de dispositivo médico, las capas de agentes beneficiosos a cargar al interior de las aberturas de los dispositivos médicos, y una identidad específica para cada mandril. La información del código de barras y los resultados del mapeado son almacenados en la CPU para la carga del stent.

- 5 **[0092]** Se prepara una primera mezcla de poli(lactida-co-glicolida) (PLGA de la Birmingham Polymers, Inc.) y un solvente adecuado, tal como DMSO. Se cargan los agujeros practicados en el stent con la mezcla aportándola en forma de gutículas. El stent es luego preferiblemente horneado a una temperatura de 55 grados C por espacio de aproximadamente 60 minutos para así evaporar el solvente para formar una capa de barrera. Se deposita una segunda capa sobre la primera por el mismo método de aportar solución de polímero al interior de la abertura efectuando a continuación evaporación del solvente. Se continúa el proceso hasta haber sido 9 capas individuales cargadas en el interior de las aberturas del dispositivo médico para así formar la capa de barrera.
- 10 **[0093]** Luego se introduce en el interior de las aberturas del dispositivo médico sobre la capa de barrera una segunda mezcla de paclitaxel, PLGA y un solvente adecuado tal como DMSO, formándose así una capa terapéutica. Se evapora el solvente para así formar una capa protectora cargada con fármaco y se repite el procedimiento de llenado y evaporación hasta haber quedado el agujero llenado hasta haber sido la deseada cantidad de paclitaxel introducida en las aberturas del dispositivo médico.
- 15 **[0094]** Luego se introduce en el interior de las aberturas sobre el agente terapéutico una tercera mezcla de PLGA y DMSO para así formar una capa superior. Se evapora el solvente y se repite el procedimiento de llenado y evaporación hasta haber sido la capa superior añadida al dispositivo médico, habiendo sido añadida en esta realización una única capa superior.
- 20 **[0095]** A fin de formar una pluralidad de capas de agentes beneficiosos que tengan la solución deseada, se sustituye el depósito y se limpia el dispensador microeyector piezoeléctrico. La sustitución del depósito y la limpieza del dispensador (de ser necesaria) aseguran que las distintas capas beneficiosas tengan la solución deseada que incluya la correcta cantidad de fármacos, solvente y polímero.
- 25 **[0096]** A continuación de la implantación *in vivo* del dispositivo médico llenado, el polímero de PLGA se degrada por hidrólisis y el paclitaxel es liberado.

REIVINDICACIONES

1. Método para cargar un dispositivo médico con un agente beneficioso, comprendiendo el método los pasos de: prever un dispositivo médico (140) con una pluralidad de agujeros (142); y dispensar un agente beneficioso (120) por medio de un dispensador (210) al interior de la pluralidad de agujeros (142) gota a gota;
caracterizado por
controlar un ambiente local que rodea a una punta dispensadora (100) del dispensador (210) para impedir la obstrucción de la punta dispensadora (100) aportando un gas protector junto a la punta dispensadora (100), en donde el gas protector es aportado desde un orificio situado a una distancia de hasta aproximadamente 25,4 mm (1 pulgada) de la punta dispensadora (100) del dispensador (210).
2. El método de la reivindicación 1, en donde el gas protector es un gas seco seleccionado de entre los miembros del grupo que consta nitrógeno, helio, argón, aire seco, gases inertes y combinaciones de los mismos.
3. El método de la reivindicación 1, en donde el agente beneficioso incluye un solvente que absorbe agua del ambiente.
4. El método de la reivindicación 1, en donde el agente beneficioso incluye un fármaco que se cristaliza en presencia de agua.
5. El método de la reivindicación 4, en donde el fármaco es un fármaco lipofílico.
6. El método de la reivindicación 1, en donde el gas protector es controlado para mantener la humedad junto a la punta dispensadora (100) a un nivel inferior al de una humedad predeterminada.
7. El método de la reivindicación 1, que comprende además el paso de detectar una humedad y regular una cantidad del gas protector aportado en dependencia de la humedad detectada.
8. El método de la reivindicación 1, en donde el dispensador (210) es un dispensador gotero.
9. Sistema para cargar un dispositivo médico (140) con un agente beneficioso, comprendiendo el sistema: un mandril (160) para soportar un stent (140); y un dispensador (210) para dispensar un agente beneficioso fluido desde una punta dispensadora (100) al interior de una pluralidad de agujeros (142) practicados en el stent (140);
caracterizado por
un dispensador de gas protector junto a la punta dispensadora (100) para el aporte de un gas protector junto a la punta dispensadora (100), incluyendo el dispensador del gas protector un orificio de aporte de gas que está situado a una distancia de hasta aproximadamente 25,4 mm (1 pulgada) de la punta dispensadora (100) del dispensador (210).
10. El sistema de la reivindicación 9, en donde el gas protector comprende un gas seco seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de nitrógeno, helio, argón, aire seco, gases inertes y combinaciones de los mismos.
11. El sistema de la reivindicación 9, en donde el dispensador del gas protector incluye una fuente de líquido y medios para vaporizar el líquido para crear el gas protector.
12. El sistema de la reivindicación 9, en donde el dispensador de gas seco incluye una fuente de gas no oxidante.
13. El sistema de la reivindicación 9, que comprende además un sensor de humedad, en donde el dispensador del gas protector es controlado sobre la base de una humedad detectada por el sensor de humedad.
14. El método de la reivindicación 1, en donde el gas protector proporciona una atmósfera reductora.
15. El método de la reivindicación 1, en donde el ambiente local es controlado aportando el gas protector que comprende un gas seco a una zona que rodea a una punta dispensadora del dispensador para controlar una humedad del gas en el ambiente local.
16. El método de la reivindicación 15, en donde el gas seco es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de nitrógeno, helio, argón, aire seco, gases inertes y combinaciones de los mismos.
17. Uso de un sistema que comprende un soporte (160) para un dispositivo médico (140), un dispensador (210) para dispensar un agente beneficioso fluido desde una punta dispensadora (100) al interior de una pluralidad de

agujeros (142) practicados en el dispositivo médico (140), y un dispensador de gas protector junto a la punta dispensadora (100) para el aporte de un gas protector para crear un ambiente con la humedad deseada en torno a la punta dispensadora (100), para cargar el dispositivo médico con un agente beneficioso.

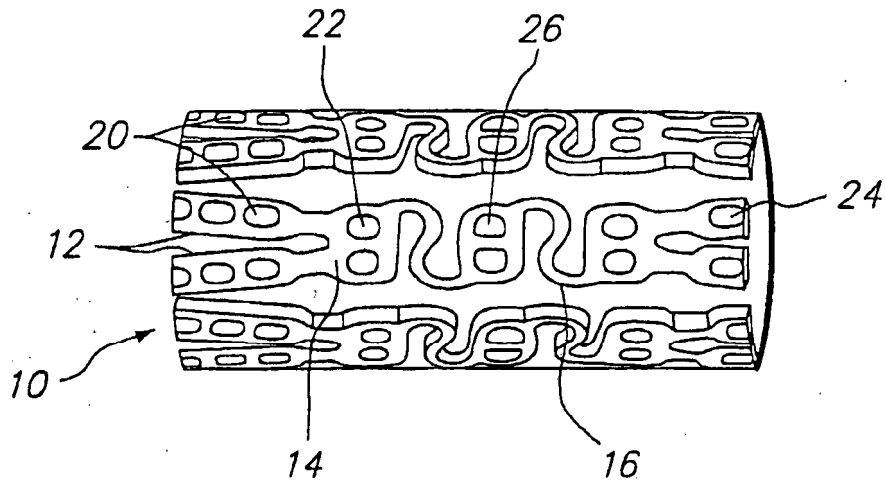


FIG. 1

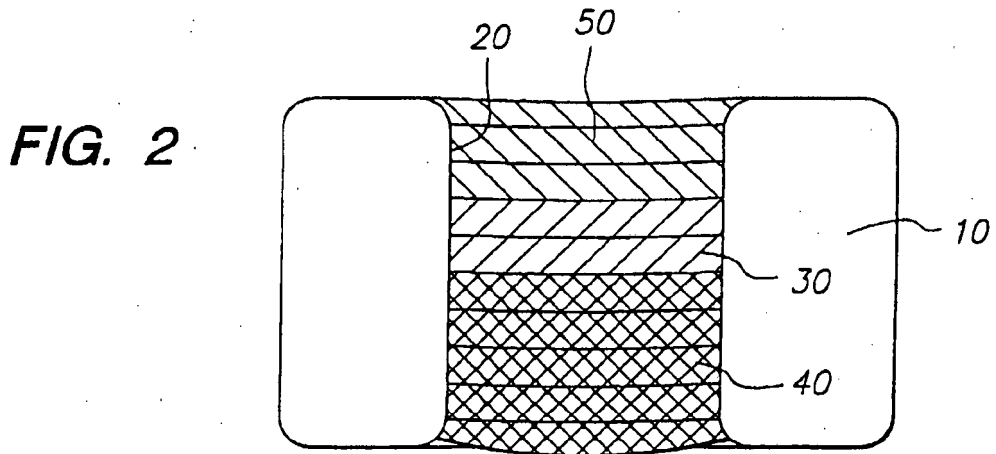


FIG. 2

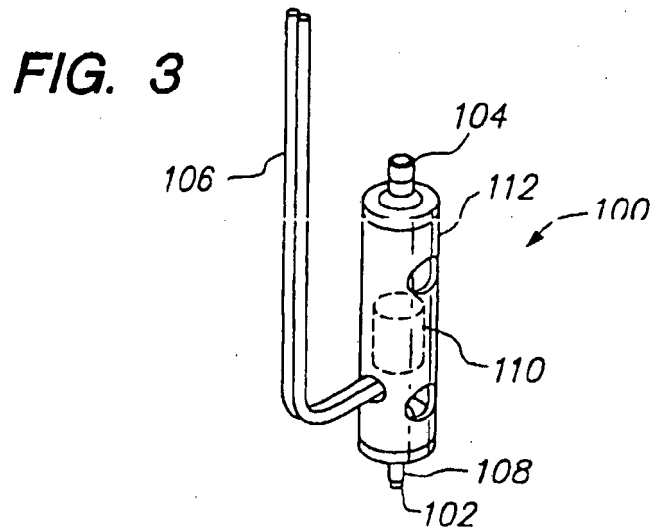


FIG. 3

FIG. 4

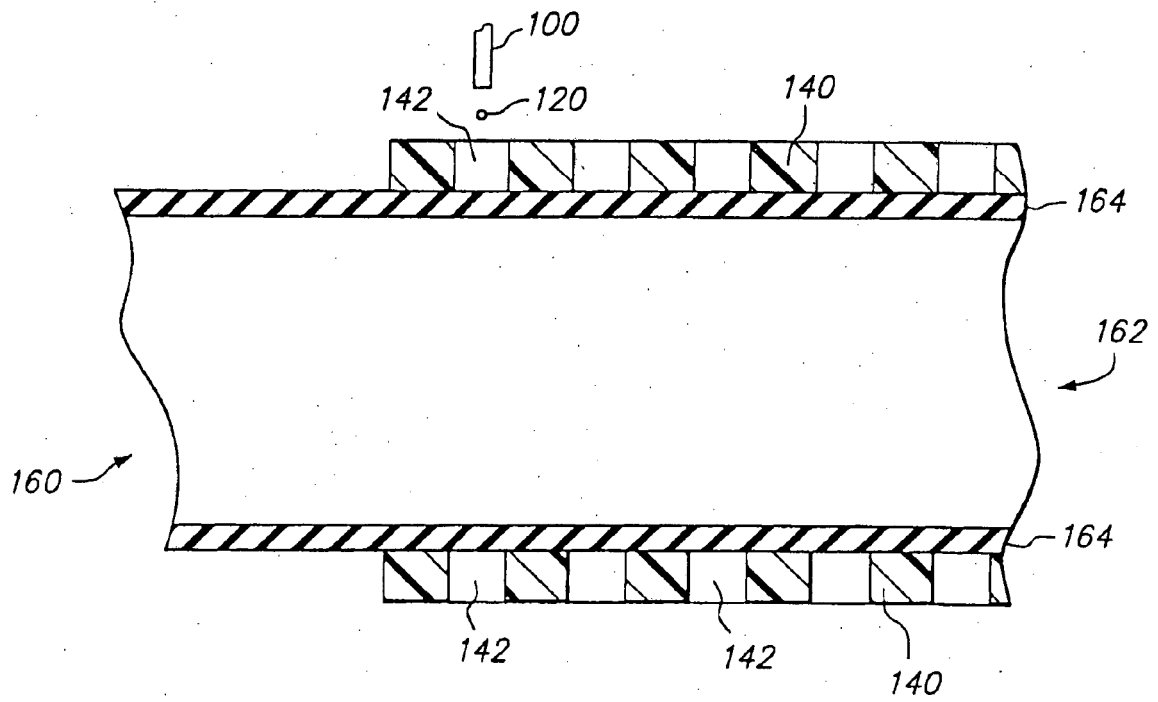


FIG. 5

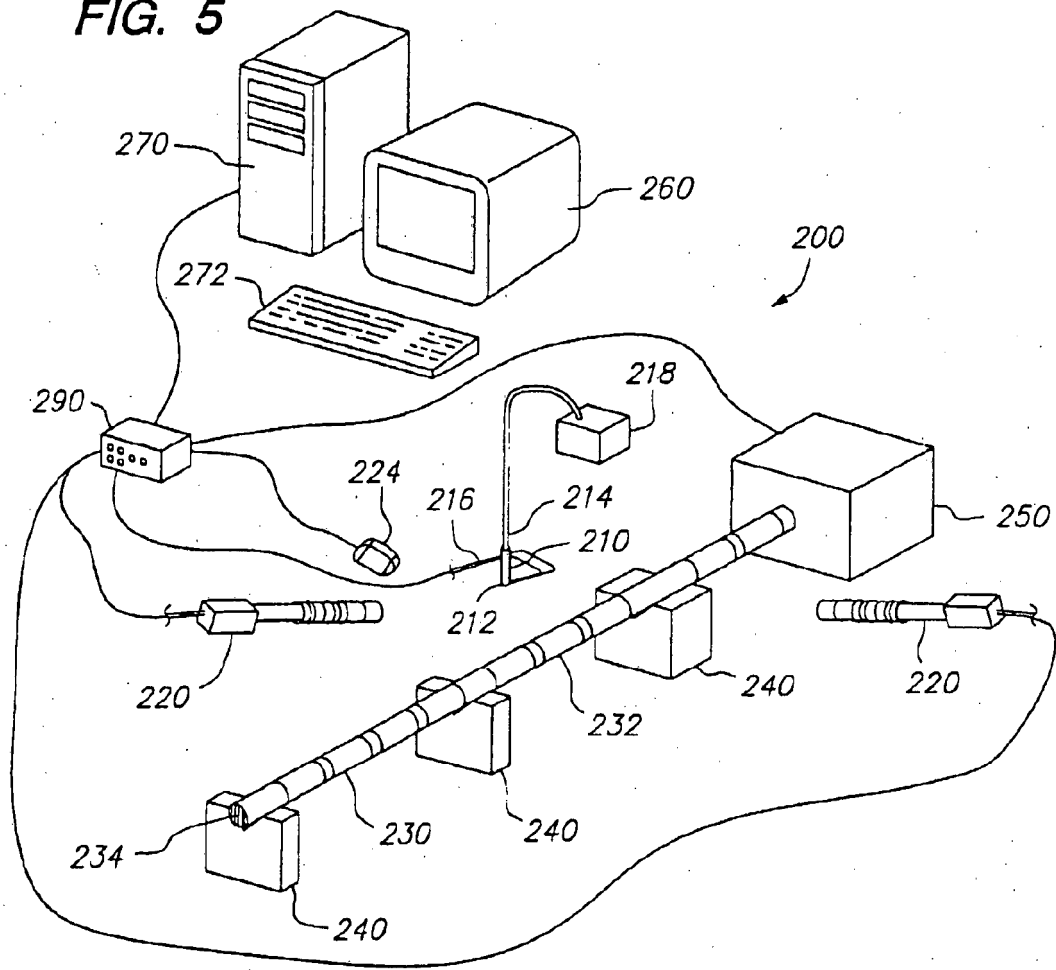


FIG. 6

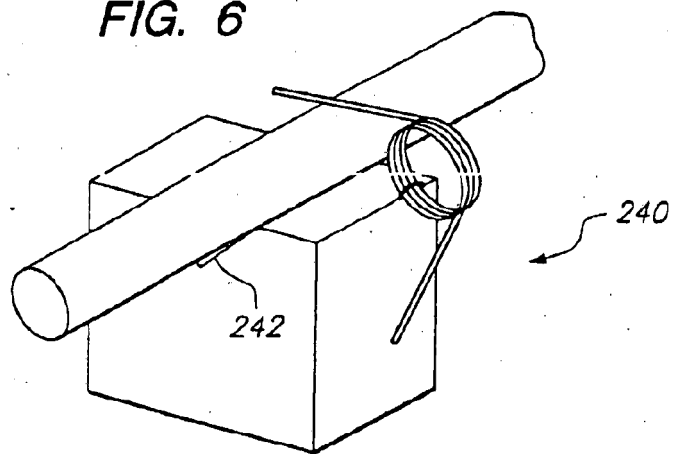


FIG. 7

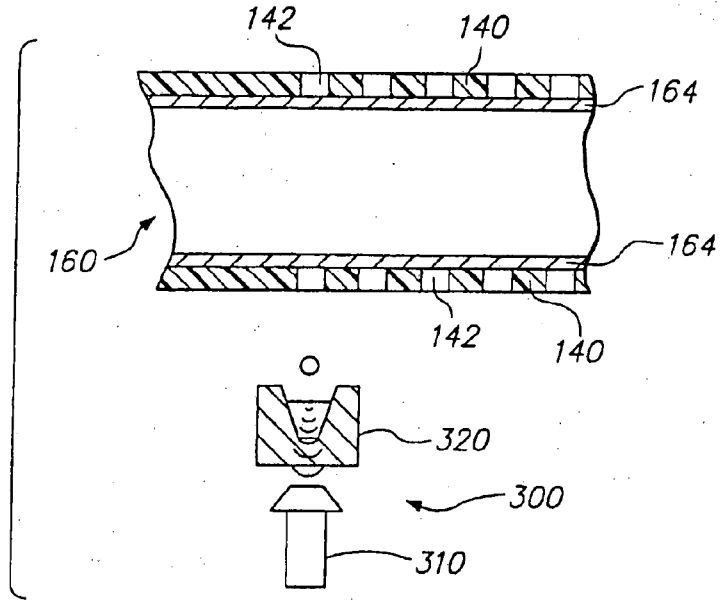


FIG. 8

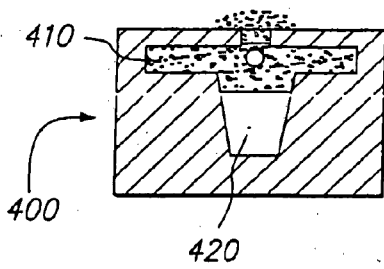


FIG. 9

