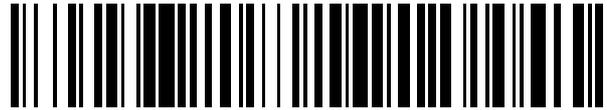


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 141**

51 Int. Cl.:

**B05B 12/08** (2006.01)

**B23K 26/40** (2014.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2008 E 08834923 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 2205363**

54 Título: **Revestimiento de stents por pulverización con un número predeterminado de capas de un grosor predeterminado**

30 Prioridad:

**28.09.2007 US 864236**

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

**06.05.2015**

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.  
(100.0%)  
3200 LAKESIDE DRIVE  
SANTA CLARA, CA 95054-2807, US**

72 Inventor/es:

**JOW, KEVIN y  
CASTRO, DANIEL**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 535 141 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

Revestimiento de *stents* por pulverización con un número predeterminado de capas de un grosor predeterminado

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

5 **[0001]** La presente invención hace referencia a métodos para revestir *stents*.

Descripción del estado de la técnica

10 **[0002]** La presente invención hace referencia a endoprótesis expandibles de forma radial, que se adaptan para ser implantadas en un lumen corporal. Una "endoprótesis" se corresponde con un dispositivo artificial que se coloca dentro del cuerpo. Un "lumen" hace referencia a una cavidad de un órgano tubular tal como un vaso sanguíneo. Un *stent* es un ejemplo de dicha endoprótesis. Los *stents* son dispositivos de forma generalmente cilíndrica que funcionan para mantener abierto y a veces expandir un segmento de un vaso sanguíneo u otro lumen anatómico tal como tractos urinarios y conductos biliares. Los *stents* se utilizan normalmente en el tratamiento de estenosis aterosclerótica en vasos sanguíneos. "Estenosis" hace referencia al estrechamiento o constricción de una vía u orificio corporal. En tales tratamientos, los *stents* refuerzan los vasos sanguíneos del cuerpo e impiden la reestenosis tras la angioplastia en el sistema vascular. "Reestenosis" hace referencia a la recurrencia de estenosis en un vaso sanguíneo o válvula cardíaca después de haber sido tratada (como mediante angioplastia de balón, colocación de un *stent* o valvuloplastia) con un éxito aparente.

20 **[0003]** Los *stents* están normalmente compuestos de andamiaje que incluye un patrón o red de elementos estructurales interconectados o puntales, formados mediante cables, tubos o láminas de material enrollado en forma cilíndrica. Este andamiaje recibe su nombre debido a que mantiene abierta de forma física y, si se desea, expande la pared de la vía. Normalmente, los *stents* son capaces de comprimirse o contraerse sobre un catéter de forma que puedan administrarse y desplegarse en un lugar de tratamiento. La administración incluye la inserción del *stent* por pequeños lúmenes mediante el uso de un catéter y su transporte al lugar del tratamiento. El despliegue incluye la expansión del *stent* a un diámetro mayor una vez que se encuentra en la ubicación deseada. La intervención mecánica con *stents* ha reducido la tasa de reestenosis en comparación con la angioplastia con balón. Sin embargo, la reestenosis sigue siendo un problema significativo. Cuando sí que se da reestenosis en el segmento con *stent*, su tratamiento puede ser desafiante, ya que las opciones clínicas son más limitadas que para aquellas lesiones que se trataron únicamente con balón.

30 **[0004]** Los *stents* se utilizan no solo para intervención mecánica sino también como vehículos para proporcionar terapia biológica. La terapia biológica utiliza *stents* medicados para administrar de forma local una sustancia terapéutica. Concentraciones eficaces en el sitio tratado requieren una administración de fármacos sistémica que puede producir efectos secundarios adversos o incluso tóxicos. La administración local es un método de tratamiento preferido porque administra niveles de medicación totales menores que los métodos sistémicos, pero concentra el fármaco en un sitio específico. Por lo tanto, la administración local produce menos efectos secundarios y se consiguen mejores resultados.

40 **[0005]** Un *stent* liberador de fármacos puede fabricarse mediante el revestimiento de un *stent* con un agente activo o un agente activo y un portador polimérico. Los expertos en la técnica fabrican revestimientos mediante la aplicación de una composición de revestimiento que incluye un polímero, o una mezcla de polímeros, al *stent* utilizando técnicas conocidas. Tal composición de revestimiento puede incluir una solución de polímero y un agente activo disperso en la solución. La composición puede aplicarse al *stent* mediante la inmersión del *stent* en la composición o mediante la pulverización de la composición sobre el *stent*. A continuación, el solvente se evapora, lo que deja sobre las superficies del *stent* un revestimiento de polímero impregnado con el fármaco o agente activo.

45 **[0006]** Se recomienda cargar de forma adecuada los fármacos y minimizar los defectos del revestimiento para mejorar la calidad del revestimiento. Además, el rendimiento adecuado de todo el proceso de fabricación es también de interés.

**[0007]** WO2006/048243 expone un método para revestir un *stent* en el quirófano, justo antes de su implante. DE3016458, US5893050 y US5091647 exponen métodos de revestimiento con control y ajuste de los parámetros de revestimiento.

50 SUMARIO DE LA INVENCION

**[0008]** La presente invención hace referencia a un método para revestir un lote de *stents* según se reivindica en la reivindicación 1.

**[0009]** Diferentes formas de realización de la presente invención están dirigidas a un método para revestir *stents* con múltiples capas de un material de revestimiento. En tales formas de realización, cada *stent* en un lote de *stents* revestidos puede tener el mismo peso total de materiales de revestimiento y el mismo número de capas de materiales de revestimiento. Los *stents* pueden presentar aproximadamente un grosor uniforme de materiales de revestimiento sobre la superficie de los *stents* en el lote.

**[0010]** Determinadas formas de realización están dirigidas a un procedimiento de calibración del dispositivo de pulverización de *stent*, donde se elige una masa objetivo por capa de revestimiento sobre un *stent* y se regula el parámetro de la máquina de pulverización para aplicar una capa de revestimiento con la masa objetivo por capa de revestimiento. Tras la pulverización de al menos una capa de materiales de revestimiento en un *stent*, se determina la masa por capa de revestimiento. Si el objetivo no es igual a la masa real por capa de revestimiento, entonces se modifica al menos un parámetro de pulverización. Al menos una capa de revestimiento se pulveriza de nuevo sobre el mismo *stent* y se determina la masa por capa de revestimiento. Cuando el objetivo es igual a la masa real por capa de revestimiento, entonces se ha completado el proceso.

**[0011]** En algunas formas de realización, tras llevar a cabo el procedimiento de calibración anterior, se pulveriza un lote de *stents*, utilizando una máquina de revestimiento por pulverización calibrada, con un número fijo de capas de material de revestimiento. Cada *stent* en el lote resultante de *stents* revestidos debería presentar el mismo peso total de materiales de revestimiento, el mismo número de capas de materiales de revestimiento y aproximadamente el mismo grosor de material de revestimiento sobre la superficie del *stent*.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

##### **[0012]**

La fig. 1 representa una vista tridimensional de un *stent* con forma cilíndrica.

La fig. 2 representa una sección transversal de una superficie de *stent* con una capa de fármaco-polímero.

La fig. 2B representa una sección transversal de una superficie de *stent* con una capa de cebador y una capa de fármaco-polímero.

La fig. 3 representa una forma de realización esquemática de ejemplo de un aparato de revestimiento por pulverización para revestir un *stent*. La fig. 4 representa un método para calibrar un aparato de revestimiento de *stent*.

La fig. 5 representa un método para calibrar un aparato de revestimiento de *stent*.

La fig. 6 representa un método para calibrar un aparato de revestimiento de *stent*.

La fig. 7 representa un método para calibrar un aparato de revestimiento de *stent*.

La fig. 8 representa un método para calibrar un aparato de revestimiento de *stent*.

La fig. 9 representa un método para revestir un lote de *stents*. La fig. 10 representa un método para revestir un lote de *stents*.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

**[0013]** Las formas de realización de la presente invención hacen referencia al revestimiento de dispositivos médicos implantables tal como *stents*. Más generalmente, también pueden utilizarse las formas de realización de la presente invención para revestir dispositivos que incluyen, sin carácter limitativo, *stents* autoexpandibles, *stents* expandibles con balón, injertos por *stent*, injertos vasculares, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, cables para marcapasos, dispositivos de cierre para el agujero oval patente y válvulas cardíacas sintéticas.

**[0014]** Diferentes formas de realización de la presente invención están relacionadas con un método para calibrar un dispositivo de revestimiento de *stent* para un proceso de revestimiento de *stent* en el que el revestimiento se forma en capas múltiples. En determinadas formas de realización, el *stent* se reviste con al menos una capa de material de revestimiento y, a continuación, se pesa. Se determina el material de revestimiento por capa y se realizan ajustes a los parámetros de pulverización, si es necesario, para conseguir una cantidad objetivo de material de revestimiento/capa.

**[0015]** Otras formas de realización de la invención están dirigidas a un método para revestir un *stent*. En algunas formas de realización, se calibra primero el dispositivo de revestimiento utilizando la técnica de calibración anterior, de tal forma que se aplica una cantidad objetivo de material de revestimiento/capa. A continuación, se reviste un *stent* con el número de capas necesario para conseguir la masa total de revestimiento deseada en el *stent*.

#### Estructura del *stent*

**[0016]** Un *stent* puede presentar prácticamente cualquier patrón estructural que sea compatible con un lumen corporal en el que se implante. Normalmente, un *stent* está compuesto de un patrón o red de elementos estructurales o puntales interconectados que se extienden de forma circunferencial o longitudinal. En general, los puntales están dispuestos en patrones, que están diseñados para estar en contacto con las paredes del lumen

de un vaso sanguíneo y mantener la permeabilidad vascular. En la técnica se conocen una infinidad de patrones de puntales para conseguir los objetivos de diseño específicos. Algunas de las características de diseño más importantes de *stents* son la resistencia radial o tangencial, el coeficiente de expansión o zona de cobertura y la flexibilidad longitudinal. Las formas de realización de la presente invención se aplican a prácticamente cualquier diseño de *stent* y, por lo tanto, no están limitadas a ningún patrón o diseño de *stent* específico. Una forma de realización de un patrón de *stent* puede incluir anillos cilíndricos compuestos de puntales. Los anillos cilíndricos pueden estar conectados mediante puntales de conexión.

**[0017]** En algunas formas de realización, se puede formar un puntal a partir de un tubo mediante corte por láser del patrón de puntales en el tubo. El *stent* puede también formarse mediante el corte por láser de una lámina polimérica o metálica, girando el patrón en la forma del *stent* cilíndrico y proporcionando una soldadura longitudinal para formar el *stent*. Se conocen otros métodos para formar *stents* e incluyen el grabado químico de una lámina polimérica o metálica y, a continuación, girarla y soldarla para formar el *stent*.

**[0018]** En otras formas de realización, también se puede enrollar un filamento o cable polimérico o metálico para formar el *stent*. Los filamentos de polímero pueden extrudirse o tornearse en estado de fusión. A continuación, se cortan estos filamentos, se convierten en elementos de anillo, cerrados por soldadura, corrugados para formar crestas y, a continuación, las crestas se sueldan de forma conjunta mediante calor o solvente para formar el *stent*.

**[0019]** La fig. 1 ilustra un *stent* convencional 10 formado a partir de un pluralidad de puntales 12. La pluralidad de puntales 12 se expande de forma radial y están interconectados mediante elementos de conexión 14 que se disponen entre los puntales adyacentes 12, lo que deja aberturas o huecos laterales 16 entre los puntales adyacentes 12. Los puntales 12 y los elementos de conexión 14 definen un cuerpo de *stent* tubular con una superficie externa en contacto con el tejido y una superficie interna.

**[0020]** La sección transversal de los puntales en el *stent* 10 puede ser circular o rectangular. La sección transversal de los puntales no está limitada a estos y, por lo tanto, otras formas transversales son aplicables con formas de realización de la presente invención. Además, el patrón no debería estar limitado a lo que se ha ilustrado ya que se pueden aplicar fácilmente otros patrones de *stent* con formas de realización de la presente invención

#### Estructura del *stent* revestido

**[0021]** Un *stent* liberador de fármacos puede fabricarse mediante el revestimiento de la superficie de un *stent* con un fármaco. Por ejemplo, un *stent* puede presentar un revestimiento que incluye un fármaco dispersado en un portador polimérico dispuesto sobre un sustrato. La fig. 2A representa una sección transversal de una superficie de *stent* con una capa de fármaco-polímero 210 sobre un sustrato 200. En otras formas de realización, la capa fármaco-polímero 210 puede disponerse sobre una capa de revestimiento polimérica. En algunas formas de realización, la capa de revestimiento 210 puede también ser un fármaco puro. La capa de revestimiento 210 incluye un fármaco 220 disperso en un polímero de revestimiento 230. Tal y como se ha indicado anteriormente, un sustrato o andamiaje puede ser metálico, polimérico, cerámico u otro material adecuado.

**[0022]** La fig. 2B representa una sección transversal de un sustrato 240 de un *stent* con una capa polimérica 250 dispuesta sobre el sustrato 240. Se dispone una capa de revestimiento fármaco-polímero 260 sobre una capa polimérica 250. La capa de revestimiento 260 incluye un fármaco 270 disperso en un polímero 280. La capa polimérica 250 puede ser una capa de cebador para mejorar la adhesión de la capa fármaco-polímero 260 al sustrato 240.

**[0023]** Tal y como se ha indicado anteriormente, se puede formar un revestimiento mediante la aplicación de un material de revestimiento a un *stent*. El material de revestimiento puede ser una solución de polímero y un fármaco dispersado en la solución. El material de revestimiento puede aplicarse al *stent* mediante la inmersión del *stent* en el material de revestimiento, por pulverización de la composición sobre el *stent* o mediante otros métodos conocidos en la técnica. A continuación, se evapora el solvente en la solución, lo que deja en las superficies de *stent* un revestimiento de polímero impregnado con el fármaco. En otras formas de realización, el material de revestimiento puede incluir un fármaco dispersado o disuelto en un solvente sin un polímero.

**[0024]** Un "solvente" para un determinado polímero puede definirse como una sustancia capaz de disolver o dispersar el polímero o capaz de al menos disolver o dispersar parcialmente el polímero para formar una mezcla dispersa de manera uniforme con el nivel de tamaño iónico o molecular. El solvente debería ser capaz de disolver al menos 0,1 mg del polímero en 1 ml del solvente y, de forma más concreta, 0,5 mg en 1 ml con temperatura ambiente y presión ambiente.

**[0025]** Una sustancia incapaz o prácticamente incapaz de disolver un polímero debería ser capaz de disolver únicamente menos de 0,1 mg del polímero en 1 ml de la sustancia a temperatura ambiente y presión ambiente, y más concretamente, únicamente menos de 0,5 mg en 1 ml a temperatura ambiente y presión ambiente.

Generalmente, a una sustancia incapaz o prácticamente incapaz de disolver un determinado polímero se le conoce como no solvente para ese polímero.

**[0026]** Los solventes y los no solventes para polímeros pueden hallarse en textos convencionales (p. ej., véase, Fuchs, en *Polymer Handbook*, 3ª edición y Deasy, *Microencapsulation and Related Drug Processes*, 1984, Marcel Dekker, Inc., Nueva York).

#### Aparato general para revestir un *stent*

**[0027]** Revestir un *stent* mediante pulverización implica normalmente montar o disponer un *stent* sobre un soporte, seguido de la pulverización de un material de revestimiento desde una boquilla sobre el *stent* montado. Se puede utilizar un aparato de pulverización, tal como el dispositivo de pulverización EFD 780S con sistema de control VALVEMATE 7040 (fabricado por EFD Inc., East Providence, R.I., para aplicar un material de revestimiento a un *stent*. Un dispositivo de pulverización EFD 780S es un atomizador de mezcla externo asistido por aire. El material de revestimiento se pulveriza en pequeñas gotas por aire y se aplica de forma uniforme a las superficies de *stent*. Se pueden utilizar también otros tipos de aplicadores por pulverización incluyendo atomizadores internos asistidos por aire y aplicadores ultrasónicos, para la aplicación del material de revestimiento. Con el fin de facilitar una cobertura uniforme y completa del *stent* durante la aplicación de la composición, se puede girar el *stent* sobre el eje longitudinal central del *stent*. El *stent* también puede moverse en dirección lineal a lo largo del mismo eje.

**[0028]** Una boquilla puede depositar material de revestimiento sobre un *stent* en forma de finas gotas. El tamaño de las gotas depende de factores como la viscosidad de la solución, la tensión superficial del solvente y la presión de atomización. Una presión de atomización de un pulverizador puede mantenerse con un intervalo de aproximadamente 5 psi a aproximadamente 30 psi. El caudal de la composición desde la boquilla de pulverización puede ser de aproximadamente 0,01 mg/segundo a aproximadamente 1,0 mg/segundo, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/segundo. Únicamente un pequeño porcentaje de la composición que se administra desde la boquilla de pulverización se deposita finalmente en el *stent*. A modo de ejemplo, cuando se pulveriza una composición para administrar aproximadamente 1 mg de sólidos, únicamente aproximadamente 100 microgramos o aproximadamente un 10 % de los sólidos pulverizados se depositarán sobre el *stent*.

**[0029]** Al depositar un revestimiento de un grosor deseado en una única etapa de revestimiento se puede obtener como resultado una estructura de superficie no uniforme no deseada y/o defectos de revestimiento. Por lo tanto, el proceso de revestimiento puede implicar múltiples repeticiones de pulverización que forman una pluralidad de capas. Cada repetición puede ser de aproximadamente 0,5 segundos a aproximadamente 20 segundos, por ejemplo, aproximadamente 10 segundos de duración. La cantidad de revestimiento aplicado por cada repetición puede ser de aproximadamente 1 microgramo/cm<sup>2</sup> (de superficie de *stent*) a aproximadamente 50 microgramos/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, menos de aproximadamente 20 microgramos/cm<sup>2</sup> por pulverización de 1 segundo. Normalmente, tras la aplicación de un material de revestimiento, se deja que la superficie se seque o se seca de forma expresa. El secado puede tener lugar tras una única pasada del *stent* por la boquilla de pulverización o tras múltiples pasadas por la boquilla de pulverización. En una forma de realización, se pulverizan dos pasadas de material de revestimiento sobre el *stent* antes de que los materiales de revestimiento se sequen.

**[0030]** La fig. 3 representa una forma de realización esquemática de ejemplo de un aparato de revestimiento por pulverización 300 para revestir un *stent* 305. Una bomba de jeringa 310 bombea material de revestimiento de un depósito 315 que está en comunicación fluida con una boquilla de pulverización 320. La boquilla 320 puede estar en comunicación fluida con la bomba 310 a través de una manguera 325. La boquilla 320 proporciona una columna de finas gotas de material de revestimiento para depositarlas en el *stent* 305. La boquilla 320 se coloca a una distancia Dn de la superficie del *stent* 305. Se puede variar el caudal de material de revestimiento proporcionado por la boquilla 320 cambiando la velocidad de bombeo de la bomba 310.

**[0031]** El *stent* 305 se soporta mediante un soporte de *stent* 335 tal como un mandril. El soporte 335 puede configurarse para girar el *stent* 305 sobre su eje cilíndrico, tal y como se muestra por una flecha 340. El soporte 335 puede también configurarse para trasladar de forma lineal o axial el *stent* 305 con respecto al penacho 330, tal como se muestra mediante una flecha 345. Como alternativa, la boquilla 320 puede trasladarse de forma lineal con respecto al *stent* 305. Además, tanto la boquilla 320 como el *stent* 305 pueden trasladarse linealmente de forma independiente o simultánea con respecto a ellos.

**[0032]** A cada desplazamiento lineal del *stent* 305 por la boquilla 320 y/o columna 330 se le puede denominar "pasada". El *stent* 305 puede pasar la boquilla/penacho 320, 330 completamente en dirección lineal 345 para recibir material de revestimiento y, a continuación, ser dirigido en la dirección lineal opuesta 345 pasada la boquilla/penacho 320, 330 para recibir material de revestimiento adicional.

**[0033]** Un sistema de control típico para un proceso de pulverización puede incluir la medición de la cantidad de revestimiento en tiempo real y la realización de ajustes en el momento para diferentes parámetros de pulverización al tiempo que el proceso continúa. Debido a que los sistemas de control en tiempo real pueden ser

complejos, sería recomendable tener que calibrar únicamente el dispositivo de pulverización una vez al principio de una sesión de revestimiento.

#### Método de revestimiento por pulverización mejorado

5 **[0034]** Diferentes formas de realización de la presente invención están dirigidas a un método para revestir *stents* con múltiples capas de un material de revestimiento. Cada *stent* en un lote de *stents* revestidos puede presentar el mismo peso total de materiales de revestimiento y el mismo número de capas de materiales de revestimiento. Los *stents* pueden presentar aproximadamente un grosor uniforme de materiales de revestimiento sobre la superficie de los *stents* en un lote de *stents*. La composición de revestimiento puede incluir un polímero disuelto en un solvente. "El mismo peso total" de los materiales de revestimiento indica el peso total más o menos un porcentaje de error. En determinadas formas de realización, el error es aproximadamente 5 %, 10 % o 15 %. También se puede hacer referencia al margen de error como "intervalo de tolerancia". Un "lote" de *stents* revestidos es un grupo de *stents* que están sujetos al mismo proceso de pulverización sin regular los parámetros de revestimiento por pulverización. La "masa objetivo por capa" es la masa deseada de material de revestimiento aplicada en cada capa a la superficie del *stent*. Esta masa objetivo puede ser la masa de la capa de revestimiento antes de secar la capa o después de secar la capa. La masa objetivo por capa puede también ser la masa por capa tras la cocción (detallada a continuación) de un *stent* completamente revestido.

20 **[0035]** En algunas formas de realización, un *stent* "nuevo" hace referencia a un *stent* que no ha sido revestido previamente con los materiales de capa de revestimiento que han de aplicarse mediante el procedimiento de pulverización específico. En determinadas formas de realización, un *stent* nuevo puede presentar un revestimiento aplicado previamente, tal como una capa de cebador o una capa fármaco-polímero aplicada previamente. Normalmente, tales capas aplicadas previamente se habrán secado completamente antes de recibir una nueva capa de revestimiento. Para las formas de realización descritas a continuación, un *stent* nuevo es un *stent* con un peso inicial conocido y una superficie que aceptará una nueva capa de revestimiento.

25 **[0036]** En determinadas formas de realización, una capa de revestimiento puede hacer referencia a un revestimiento formado debido a una pasada del *stent* por una boquilla/penacho de pulverización o más de una pasada por la boquilla/penacho tal como se indica anteriormente, seguido del secado para eliminar el solvente del material de revestimiento depositado. A efectos de la presente exposición, en las siguientes formas de realización, una capa comprende una pasada de material de revestimiento que se deja secar, o se seca de forma expresa, antes de realizar una nueva pasada del *stent* por la boquilla de pulverización. Sin embargo, un experto en la técnica se dará cuenta de que cada capa de revestimiento puede formarse a partir de varias pasadas del *stent* por la boquilla/penacho de pulverización, seguido de un procedimiento de secado.

30 **[0037]** Tal y como se ilustra en la figura 4, determinadas formas de realización se dirigen a un procedimiento de calibración del dispositivo de pulverización de *stent* en el que se elige la masa objetivo por capa de revestimiento sobre un *stent* 4A y, a continuación, se regula el parámetro o parámetros de la máquina de pulverización 4B a lo que se cree que es la configuración necesaria para aplicar una capa de revestimiento en la masa objetivo por capa de revestimiento. Los parámetros regulables de la máquina de pulverización se detallarán a continuación. Después de pulverizar el material de revestimiento para formar al menos una capa de revestimiento sobre un *stent* 4C, se determina la masa por capa de revestimiento 4D, que en algunas formas de realización comprende el pesaje del *stent* revestido. Si el objetivo no es igual a la masa real por capa de revestimiento 4E dentro de un margen de error, entonces se modifica al menos un parámetro de pulverización 4G. Al menos una capa de revestimiento se pulveriza de nuevo sobre el mismo *stent* 4C y se determina la masa por capa de revestimiento 4D. Cuando el objetivo es igual a la masa real por capa de revestimiento, entonces se ha completado el proceso 4F.

45 **[0038]** En determinadas formas de realización, el proceso de calibración puede incluir un procedimiento de secado. Tal y como se ilustra en la figura 5, se selecciona una masa objetivo por capa de revestimiento en un *stent* 5A y, a continuación, se ajusta el parámetro o parámetros de la máquina de pulverización 5B a lo que se cree que es la configuración necesaria para aplicar una capa de revestimiento con la masa objetivo por capa de revestimiento. Después de pulverizar los materiales de revestimiento en el *stent* 5C, se secan los materiales de revestimiento, formando así una capa de revestimiento 5D y se determina la masa por capa de revestimiento 5E. Los procedimientos de secado se expondrán a continuación. Después de pesar el *stent* 5E, si el objetivo no es igual a la masa real por capa de revestimiento 5F, entonces se modifica al menos un parámetro de pulverización 5H. Se pulveriza de nuevo el material de revestimiento sobre el mismo *stent* 5C, se seca 5D y se determina la masa por capa de revestimiento 5E. Cuando el objetivo es igual a la masa real por capa de revestimiento, entonces se ha completado el proceso 5G. El proceso de secado 5D puede repetirse 5I tras cada aplicación de materiales de revestimiento o puede llevarse a cabo después de haber aplicado determinadas aplicaciones, tal como cada dos aplicaciones o cada dos pasadas.

55 **[0039]** En algunas formas de realización, se puede utilizar un *stent* nuevo para cada ciclo del procedimiento de calibración hasta que la masa objetivo por capa de revestimiento sea igual a la masa real por capa de revestimiento. Tal y como se ilustra en la figura 6, se selecciona una masa objetivo por capa de revestimiento en

un *stent* 6A y, a continuación, se regula el parámetro o parámetros de la máquina de pulverización 6B a lo que se cree que es la configuración necesaria para aplicar una capa de revestimiento con la masa objetivo por capa de revestimiento. Tras la pulverización de los materiales de revestimiento en un *stent* 6C, se secan los materiales de revestimiento, formando así una capa de revestimiento 6D, se aplican aplicaciones adicionales opcionales de materiales de revestimiento y se secan 6J y se determina la masa por capa de revestimiento 6E. Después de pesar el *stent* 6E, si el objetivo no es igual a la masa real por capa de revestimiento 6F, entonces se modifica al menos un parámetro de pulverización 6H. Se obtiene un *stent* nuevo 6I, se pulverizan los materiales de revestimiento 6C, se secan los materiales de revestimiento 6D, formando así una capa de revestimiento y se determina la masa por capa de revestimiento 6E. En algunas formas de realización, en lugar de obtener un *stent* nuevo, se utiliza el mismo *stent* revestido. Cuando se ha alcanzado la masa objetivo, entonces el proceso se ha completado 6G. El proceso de secado 6D puede repetirse 6J tras cada aplicación de materiales de revestimiento o puede llevarse a cabo después de haber aplicado determinadas aplicaciones, tal como cada dos aplicaciones o cada dos pasadas.

**[0040]** En determinadas formas de realización, el procedimiento de calibración se lleva a cabo hasta que la masa objetivo por capa de revestimiento sea igual a la masa real por capa de revestimiento en más de un *stent* consecutivo. Tal y como se ilustra en la figura 7, se elige una masa objetivo por capa de revestimiento en un *stent* 7A y, a continuación, se regula el parámetro o parámetros de la máquina de pulverización 7B a lo que se cree que es la configuración necesaria para aplicar una capa de revestimiento con la masa objetivo por capa de revestimiento. Tras la pulverización de los materiales de revestimiento en un *stent* 7C, se secan los materiales de revestimiento 7D, formando así una capa de revestimiento, se aplican materiales de revestimiento adicionales opcionales y se secan 7K y se determina la masa por capa de revestimiento 7E. Después de pesar el *stent* 7E, si el objetivo no es igual a la masa real por capa de revestimiento 7F, entonces se modifica al menos un parámetro de pulverización 7I. Se obtiene un *stent* nuevo 7J, se pulverizan los materiales de revestimiento 7C, se secan los materiales de revestimiento 7D, formando así una capa de revestimiento y se determina la masa por capa de revestimiento 7E. En algunas formas de realización, en lugar de obtener un *stent* nuevo, se utiliza el mismo *stent* revestido. Si el objetivo es igual a la masa real por capa 7F, entonces se realiza una determinación para saber si la repetibilidad (es decir, la consistencia) es aceptable 7G. Si no es el caso, entonces se obtiene un *stent* nuevo 7J y se repite el proceso de vuelta al procedimiento de pulverización 7C. En algunas formas de realización, una repetibilidad aceptable es al menos un *stent* consecutivo, o más de uno, con la masa objetivo por capa de revestimiento igual a la masa real por capa de revestimiento. En determinadas formas de realización, la repetibilidad es aceptable si tres *stents* consecutivos presentan el objetivo igual a la masa real por capa de revestimiento. Después de establecer los resultados repetibles el proceso se ha completado 7H. El proceso de secado 7D puede repetirse 7K tras cada aplicación de materiales de revestimiento o puede llevarse a cabo después de haber aplicado determinadas aplicaciones, tal como cada dos aplicaciones o cada dos pasadas.

**[0041]** En determinadas formas de realización, el procedimiento de calibración incluye un procedimiento de cocción anterior al pesaje de los *stents* revestidos. Tal y como se ilustra en la figura 8, se elige una masa objetivo por capa de revestimiento en un *stent* 8A y, a continuación, se regula el parámetro o parámetros de la máquina de pulverización 8B a lo que se cree que es la configuración necesaria para aplicar una capa de revestimiento con la masa objetivo por capa de revestimiento. Tras la pulverización de los materiales de revestimiento en un *stent* 8C, se secan los materiales de revestimiento 8D, formando así una capa de revestimiento, se aplican materiales de revestimiento adicionales opcionales y se secan 8L y el *stent* completamente revestido se seca en horno 8E. El procedimiento de secado al horno se describirá a continuación. Después de pesar el *stent* 8F y determinar la masa por capa de revestimiento, si el objetivo no es igual a la masa real por capa de revestimiento 8G, entonces se modifica al menos un parámetro de pulverización 8J. Se obtiene un *stent* nuevo 8K, se pulverizan los materiales de revestimiento 8C, se secan los materiales de revestimiento 8D, formando así una capa de revestimiento, se repite 8L de forma opcional, se cuece 8E, seguido de la determinación de la masa por capa de revestimiento 8G. En algunas formas de realización, en lugar de obtener un *stent* nuevo, se utiliza el mismo *stent* revestido. Si el objetivo es igual a la masa real por capa 8G, entonces se realiza una determinación para saber si la repetibilidad es aceptable 8H. Si no es el caso, entonces se obtiene un *stent* nuevo 8K y se repite el proceso de vuelta al procedimiento de pulverización 8C. Después de establecer los resultados repetibles, el proceso se ha completado 8I. El proceso de secado 8D puede repetirse 8L tras cada aplicación de materiales de revestimiento o puede llevarse a cabo después de haber aplicado determinadas aplicaciones, tal como cada dos aplicaciones o cada dos pasadas.

**[0042]** Varias formas de realización de la presente invención están relacionadas con el revestimiento de un lote de *stents*. Tal y como se ilustra en la figura 9, en primer lugar se lleva a cabo un procedimiento de calibración 9A en una máquina de revestimiento por pulverización de *stent* como se expone en las figuras 4-8. Después de elegir un número total de capas de material de revestimiento según la masa por capa de revestimiento 9B, entonces se pulveriza el *stent* 9C y se seca 9D para formar una capa de revestimiento. Si no se ha pulverizado el número de capas elegido 9E, entonces se repiten las etapas de pulverización 9C y secado 9D hasta que se hayan aplicado todas las capas de revestimiento deseadas 9E. A continuación, el *stent* completamente revestido se seca al horno 9F y, a continuación, se pesa 9G. Cuando el peso de revestimiento total del *stent* revestido se encuentra dentro de las especificaciones 9H, entonces el proceso se ha completado 9I. Si no se cumplen las especificaciones 9H, entonces el *stent* se puede desechar 9J. El proceso, 9C a 9J, se repite en cada *stent* en el

lote de *stents* que han de revestirse. Cada *stent* revestido del lote resultante de *stents* revestidos puede presentar el mismo peso de materiales de revestimiento, el mismo número de capas de materiales de revestimiento y aproximadamente el mismo grosor de materiales de revestimiento aplicados de forma uniforme sobre la superficie del *stent*.

5 **[0043]** Determinadas formas de realización de la invención están relacionadas con la consistencia del proceso de revestimiento al revestir un lote de *stents*. Tal y como se ilustra en la figura 10, en primer lugar se lleva a cabo un procedimiento de calibración 10A en una máquina de revestimiento por pulverización de *stent* como se expone en las figuras 4-8. Después de elegir un número total de capas de material de revestimiento según la masa por capa de revestimiento 10B, entonces se pulveriza el *stent* 10C y se seca 10D para formar una capa de revestimiento. Si no se ha pulverizado el número de capas elegido 10E, entonces se repiten las etapas de pulverización 10C y secado 10D hasta que se hayan aplicado todas las capas de revestimiento deseadas 10E. A continuación, el *stent* completamente revestido se seca al horno 10F y, a continuación, se pesa 10G. Si el peso de revestimiento total del *stent* revestido se encuentra dentro de las especificaciones 10H, entonces el proceso se ha completado 10I. Si no se cumplen las especificaciones 10H, entonces el *stent* se puede desechar 10J. Si solo un *stent* dentro del lote ha resultado defectuoso, entonces se obtiene un *stent* nuevo 10M y se repite el proceso, 10C a 10M. Si ha salido defectuoso más de un *stent* en un lote 10K, entonces se determina si se han obtenido demasiados *stents* revestidos defectuosos consecutivos o prácticamente secuenciales en el lote 10L, es decir, el número de *stents* defectuosos es demasiado alto. En algunas formas de realización, demasiados *stents* defectuosos es más de un *stent* defectuoso. Si el número de defectos es demasiado alto, entonces la máquina de pulverización debería volver a calibrarse 10A, seguido del resto del proceso hasta 10M. En determinadas formas de realización, se elimina el bloque 10K y, por tanto, después de obtenerse cada *stent* defectuoso, se realiza una evaluación de si volver a calibrar la máquina de pulverización 10L. Si no existen preocupaciones con los errores 10L, entonces se obtiene un *stent* nuevo 10M y se repite el proceso, 10C a 10M, en cada *stent* en el lote de *stents* que han de revestirse. Cada *stent* revestido del lote resultante de *stents* revestidos debería presentar el mismo peso de materiales de revestimiento dentro de las tolerancias, el mismo número de capas de materiales de revestimiento y aproximadamente el mismo grosor de materiales de revestimiento dentro de las tolerancias aplicados de forma uniforme sobre la superficie del *stent*.

30 **[0044]** En las formas de realización descritas anteriormente, un experto en la técnica se dará cuenta de que la etapa de secado después de la aplicación de cada capa de material de revestimiento es opcional, o puede llevarse a cabo únicamente tras la aplicación de determinadas capas, tal como cada dos capas. Una ventaja de esta técnica puede ser que cada capa adicional se aplica a una capa anterior que puede presentar características de adhesión similares a las capas anteriores. Una desventaja de esta técnica puede ser que se requiera tiempo adicional entre las capas para dejar que la capa anterior se seque.

35 **[0045]** Tal y como se ha indicado anteriormente, la composición de revestimiento puede incluir un polímero disuelto en un solvente. Cada aplicación de una capa puede venir seguida de la eliminación de una parte del solvente o solventes en una etapa de secado. En una forma de realización, puede existir menos del 5 %, 3 % o más concretamente, menos del 1 % de solvente restante en el revestimiento tras el secado entre repeticiones. En determinadas formas de realización, se eliminan los solventes únicamente después de haber aplicado determinadas capas de revestimiento, tal como cada dos capas de revestimiento. Cuando se ha completado el proceso de revestimiento, se puede eliminar todo o prácticamente todo el solvente del material de revestimiento en el *stent*, denominado normalmente como "secado al horno" del *stent*. El *stent* puede secarse al horno hasta que se obtenga un peso constante.

45 **[0046]** La masa por capa de revestimiento se determina mediante el pesaje del *stent* bien antes o bien después del proceso de secado al horno. Normalmente, el peso de un *stent* sin revestir se compara con el peso del mismo después de aplicar el revestimiento con el fin de determinar la cantidad de revestimiento que se ha aplicado. De forma alternativa, se puede pesar un *stent* antes del proceso de revestimiento, de nuevo durante el proceso o de nuevo después de haber completado el proceso de revestimiento. La cantidad de revestimiento se calcula como la diferencia entre el peso inicial y final.

50 **[0047]** En algunas formas de realización, la masa de la capa de revestimiento total fijada es la cantidad deseada inicial. El grosor del revestimiento del *stent* revestido completamente puede calcularse dividiendo la masa total deseada por la densidad de los materiales de revestimiento y también dividiendo por el área de superficie del *stent*. El número de capas necesario puede calcularse según los parámetros de la máquina de pulverización, tal como el caudal de los materiales de revestimiento de la boquilla, lo que tiene como resultado una masa objetivo por capa de revestimiento. A continuación, pueden seguir las formas de realización descritas anteriormente que emplean una masa objetivo por capa de revestimiento.

55 **[0048]** En algunas formas de realización, un número fijo de capas y un peso de revestimiento total son las cantidades deseadas iniciales. Se puede variar un parámetro de pulverización, tal como la masa de material de revestimiento depositado por área de superficie del *stent* por cada pasada de la boquilla. Esto fijará la masa objetivo por capa de revestimiento, lo que permite utilizar las formas de realización descritas anteriormente a la hora de calibrar una máquina de pulverización de *stent* y/o pulverizar un lote de *stents*.

Parámetros de revestimiento por pulverización

5 **[0049]** Un aspecto adicional de la presente invención hace referencia a la manipulación de los parámetros de revestimiento por pulverización con el fin de obtener los objetivos de procesamiento y las características de revestimiento deseados. Entre los parámetros de revestimiento por pulverización que pueden manipularse, ya sea de forma directa o indirecta, se pueden incluir, sin carácter limitativo, el caudal del material de revestimiento, la velocidad de traslación axial del *stent*, la velocidad de rotación, la altura de la boquilla, la temperatura del gas de atomización, el caudal del gas de atomización (controlado por presión), el tamaño de las gotas atomizadas, la temperatura del material de revestimiento atomizado entre la boquilla y el *stent* y el caudal del revestimiento atomizado entre la boquilla y el *stent*. Cada uno puede influir en la masa por capa de revestimiento, normalmente afectando a las características de evaporación del solvente. Un ejemplo de manipulación de un parámetro de forma indirecta sería el tamaño de las gotas atomizadas. El tamaño de las gotas atomizadas puede verse influido por el caudal del material, el caudal del gas atomizado y/o la temperatura del gas atomizado. Por lo tanto, un ajuste al caudal del material, al caudal del gas atomizado y/o a la temperatura del gas atomizado puede llevar a un cambio en el tamaño de la gota atomizada.

15 **[0050]** Con respecto a la temperatura, el aumento de la temperatura de atomización del gas de pulverización y la temperatura del material de revestimiento atomizado entre la boquilla y el *stent* tiende a disminuir la fracción de solvente en el material de revestimiento. El aumento de la temperatura provocará la evaporación del solvente del material de revestimiento lo que tiene como resultado una disminución en la fracción de solvente en el material de revestimiento. Una boquilla puede estar equipada con un elemento térmico para calentar el material de revestimiento antes y/o durante la atomización por encima de una temperatura ambiente. Además, se puede calentar el material de revestimiento atomizado y el material de revestimiento aplicado al *stent*. Por ejemplo, las boquillas térmicas pueden soplar un aire caliente en el material de revestimiento entre la boquilla y el *stent* y sobre el *stent*. Tanto la temperatura como el caudal del gas caliente pueden afectar a la evaporación de solvente del material de revestimiento, lo que finalmente puede afectar a la masa/capa objetivo en un *stent* debido a las diferentes cantidades de materiales de revestimiento que se disuelven/suspenden en los solventes con temperaturas o presiones diferentes.

20 **[0051]** De forma adicional, el aumento del caudal de atomización del gas de pulverización (presión de atomización) puede también disminuir la fracción de solvente en el material de revestimiento. Asimismo, el aparato de revestimiento por pulverización puede incluirse en una cámara para permitir el control de la presión del material de revestimiento atomizado. La reducción de la presión de la cámara, por ejemplo, por debajo de una presión ambiente reducirá la fracción de solvente en el material de revestimiento atomizado.

25 **[0052]** Entre los parámetros adicionales que pueden utilizarse para controlar de forma directa o indirecta la fracción de solvente en el material de revestimiento aplicado se incluyen el caudal del material de revestimiento, la distancia Dn y el tamaño de las gotas de las gotas atomizadas. El aumento de la distancia Dn disminuye la fracción de solvente en el material de revestimiento aplicado al *stent* puesto que se aumenta el tiempo para la evaporación de solvente de las gotas que caen. Además, existe una mayor velocidad de evaporación de las gotas atomizadas más pequeñas debido a una relación entre superficie y volumen mayor. Como resultado, un tamaño de gota más pequeño resulta en una fracción inferior de solvente en el material de revestimiento aplicado. El tamaño de la gota puede controlarse, por ejemplo, mediante el diseño de la boquilla. Un experto en la técnica podría seleccionar una boquilla que tuviera como resultado gotas más pequeñas. De forma adicional, la reducción del caudal del material de revestimiento tendrá como resultado gotas de material de revestimiento atomizadas más pequeñas lo que puede aumentar la velocidad de evaporación de solvente.

30 **[0053]** Con el fin de facilitar una cobertura uniforme y completa del *stent* durante la aplicación de la composición, se puede girar el *stent* sobre el eje longitudinal central del *stent*. La rotación del *stent* puede ser desde aproximadamente 0,1 rpm a aproximadamente 300 rpm, más concretamente desde aproximadamente 30 rpm a aproximadamente 200 rpm. A modo de ejemplo, el *stent* puede girar a aproximadamente 150 rpm. El *stent* también puede moverse en dirección lineal a lo largo del mismo eje. El *stent* puede moverse de aproximadamente 1 mm/segundo a aproximadamente 12 mm/segundo, por ejemplo, aproximadamente 6 mm/segundo, o durante un mínimo de al menos dos pasadas (es decir, hacia atrás y hacia delante por la boquilla de pulverización).

35 **[0054]** En una forma de realización de ejemplo, un *stent* con un sustrato de PLLA se reviste con PDLA. El material de revestimiento es PDLA disuelto en acetona. La fracción de peso de solvente en el material de revestimiento puede ser superior al 50 %, 70 %, 80 %, 95 % o, más concretamente, 97 %. La temperatura de boquilla de pulverización o la temperatura de atomización puede estar entre aproximadamente 15 °C y 30 °C. La presión de atomización puede estar entre 5,5 psi y 7 psi. Una temperatura de aire caliente de una boquilla térmica dirigida al *stent* puede estar entre 38 °C y 40 °C. La presión de atomización del gas de pulverización puede estar entre 18 psi y 22 psi. El caudal del material de revestimiento puede estar entre 2 ml/h y 6 ml/h.

Secado

5 **[0055]** Un *stent* revestido con material de revestimiento puede secarse dejando que el solvente se evapore a temperatura ambiente. Dependiendo de la volatilidad del solvente específico empleado, el solvente puede evaporarse básicamente tras el contacto con el *stent*. De forma alternativa, el solvente puede eliminarse sometiendo al *stent* revestido a diferentes procesos de secado. Se puede disminuir el tiempo de secado para aumentar el rendimiento de fabricación calentando el *stent* revestido. Por ejemplo, se puede inducir la eliminación del solvente mediante el secado al horno del *stent* a una temperatura moderada (p. ej., 60 °C) durante una duración de tiempo adecuada (p. ej., 2-4 horas) o mediante la aplicación de aire caliente. Normalmente un *stent* se seca en un horno como la etapa de secado final cuando se han completado las etapas de sedimentación.

10 **[0056]** La evaporación del solvente(s) puede inducirse mediante la aplicación de gas caliente entre cada repetición lo que puede evitar defectos de revestimiento y minimizar la interacción entre el agente activo y el solvente. El *stent* puede colocarse por debajo de una boquilla que sople aire caliente. Un aire caliente puede ser especialmente adecuado para formas de realización en las que el solvente utilizado en la composición de revestimiento es un solvente no volátil (p. ej., dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMAC)). La temperatura del gas caliente puede ser de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 200 °C, más concretamente de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 90 °C. A modo de ejemplo, las aplicaciones de gas caliente pueden llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 60 °C con una velocidad de flujo de aproximadamente 5.000 pies/minuto (1524 m/min) y durante aproximadamente 10 segundos.

20 **[0057]** El gas puede dirigirse sobre el *stent* después de un periodo de espera de aproximadamente 0,1 segundos a aproximadamente 5 segundos después de la aplicación del material de revestimiento de forma que el líquido tenga el tiempo suficiente para fluir y extenderse por la superficie del *stent* antes de que se elimine el solvente(s) para formar un revestimiento. El periodo de espera es especialmente adecuado si la composición de revestimiento contiene un solvente volátil puesto que tales solventes normalmente se eliminan rápido. Un "solvente volátil" se refiere en el presente documento a un solvente que presenta una presión de vapor superior a 17,54 Torr a temperatura ambiente y un "solvente no volátil" se refiere a un solvente que tiene una presión de vapor inferior o igual a 17,54 Torr a temperatura ambiente.

30 **[0058]** Se puede utilizar cualquier gas adecuado, entre cuyos ejemplos se encuentran el aire, el argón o el nitrógeno. El caudal del gas caliente puede ser desde aproximadamente 20 pies cúbicos/minuto (PCM) (0,57 metros cúbicos/minuto) (MCM) a aproximadamente 80 PCM (2,27 MCM) más concretamente aproximadamente 30 PCM (0,85 MCM) a aproximadamente 40 PCM (1,13 MCM). El gas caliente puede aplicarse durante aproximadamente 3 segundos a aproximadamente 60 segundos, más concretamente durante aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 20 segundos. A modo de ejemplo, las aplicaciones de gas caliente pueden llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 50 °C, con un caudal de aproximadamente 40 PCM (1,13 MCM) y durante aproximadamente 10 segundos.

40 **[0059]** Independientemente del método utilizado para secar un *stent*, en determinadas formas de realización, es importante para el proceso de secado que se lleve a cabo de forma consistente para cada capa y cada *stent*. Pueden darse las mismas condiciones de procesamiento o parámetros o similares para cada capa de material de revestimiento aplicado para cada *stent*. Una razón para esto es que los parámetros de proceso de secado pueden influir en la morfología y estructura molecular de un revestimiento de fármaco y polímero seco. Los parámetros de liberación de fármacos dependen de la morfología y estructura molecular de un revestimiento. Por lo tanto, los parámetros de liberación de fármacos pueden depender de los parámetros del proceso de secado.

45 **[0060]** Puesto que la temperatura de un proceso de secado está relacionada directamente con la velocidad de secado, en determinadas formas de realización, es importante controlar la temperatura de secado con el fin de obtener consistencia en el revestimiento. En general, cuanto más consistente sea la temperatura durante el proceso de secado de capa a capa y de *stent* a *stent*, más consistente será el revestimiento resultante en un determinado *stent* y de *stent* a *stent*.

Pesaje de los *stents*

50 **[0061]** La cantidad de material de revestimiento aplicado a un *stent* se determina normalmente mediante la comparación del peso de un *stent* revestido y sin revestir. Se puede tomar el peso de un *stent* revestido como peso de revestimiento seco. Los *stents* se pesan normalmente utilizando una microbalanza, por ejemplo, la microbalanza UMX5 de Mettler-Toledo, Inc. de Columbus, Ohio. Se coloca una muestra que ha de pesarse, tal como un *stent*, sobre una placa dosificadora acoplada a una balanza para el pesaje.

Materiales de revestimiento y *stent*

55 **[0062]** Un sustrato no polimérico para un revestimiento de un dispositivo médico implantable puede realizarse de un material metálico o una aleación tal como, sin carácter limitativo, aleación cobalto cromo (ELGILOY), acero

inoxidable (316L), acero inoxidable con alto contenido de nitrógeno, p. ej., BIODUR 108, aleación cobalto cromo L-605, "MP35N," "MP20N," ELASTINITE (Nitinol), tántalo, aleación níquel-titanio, aleación platino-iridio, oro, magnesio o combinaciones de estos. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales para aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles en Standard Press Steel Co., Jenkintown, PA. "MP35N" consiste en 35 % cobalto, 35 % níquel, 20 % cromo y 10 % molibdeno. "MP20N" consiste en 50 % cobalto, 20 % níquel, 20 % cromo y 10 % molibdeno.

**[0063]** De acuerdo con una forma de realización, el material de revestimiento puede incluir un solvente y un polímero disuelto en el solvente y de forma opcional un fluido humectante. El material de revestimiento puede también incluir agentes activos, elementos radiopacos o isótopos radiactivos. Entre los ejemplos representativos de polímeros que pueden utilizarse como sustrato de un *stent* o revestimiento para un *stent*, o de forma más general, dispositivos médicos implantables, se incluyen, sin carácter limitativo, poli(N-acetilglucosamina) (quitina), quitosano, poli(3-hidroxivalerato), poli(láctido-co-glicólido), poli(3-hidroxiobutirato), poli(4-hidroxiobutirato), poli(3-hidroxiobutirato-co-3-hidroxivalerato), poliortoéster, polianhidrido, ácido poliglicólico, poli(glicólido), ácido poli-L-láctico, poli(L-láctido), ácido poli-D,L-láctico, poli(D,L-láctido), poli(L-láctido-co-D,L-láctido), poli(caprolactona), poli(L-láctido-co-caprolactona), poli(D,L-láctido-co-caprolactona), poli(glicólido-co-caprolactona), poli(carbonato de trimetileno), poliéster amida, ácido poliglicólico-co-carbonato de trimetileno, co-poli(éter-ésteres) (p. ej., PEO/PLA), polifosfacenos, biomoléculas (tal como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, copolímeros de etilenoalfaolefina y poliisobutileno, copolímeros y polímeros acrílicos, polímeros de haluro de vinilo y copolímeros (tal como cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (tal como éter metilpolivinílico), haluros de polivinilideno (tal como cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo, aromáticos de polivinilo (tal como poliestireno), ésteres de polivinilo (tal como acetato de polivinilo), copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, poliamidas (tal como Nylon 66 y policaprolactama), policarbonatos, polioximetilenos, poliimididas, poliéteres, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa y carboximetilcelulosa. Entre los ejemplos representativos adicionales de polímeros que pueden ser especialmente adecuados para utilizarse en las formas de realización de fabricación de dispositivos médicos implantables expuestas en el presente documento se incluyen copolímero de etileno alcohol vinílico (comúnmente conocido por el nombre genérico EVOH o por el nombre comercial EVAL), poli(metacrilato de butilo), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropeno) (p. ej., SOLEF 21508, disponible en Solvay Solexis PVDF, Thorofare, NJ), fluoruro de polivinilideno (también conocido como KYNAR, disponible en ATOFINA Chemicals, Philadelphia, PA), copolímeros de etileno-acetato de vinilo, acetato de polivinilo, copolímeros tribloque estireno-isobutileno-estireno y polietilenglicol.

**[0064]** Entre los ejemplos de solventes se incluyen, sin carácter limitativo, dimetilsulfóxido (DMSO), cloroformo, acetona, agua (solución salina tamponada), xileno, metanol, etanol, 1-propanol, tetrahidrofurano, 1-butanona, dimetilformamida, dimetilacetamida, ciclohexanona, acetato de etilo, metiletilcetona, propilenglicol monometileter, isopropanol, isopropanol mezclado con agua, N-metil pirrolidinona, tolueno y combinaciones de estos.

**[0065]** La "humectación" de un fluido se mide mediante la permeación capilar del fluido. La permeación capilar es el movimiento de un fluido sobre un sustrato sólido conducido por energética interfacial. La permeación capilar se cuantifica mediante un ángulo de contacto, definido como un ángulo en la tangente de una gota en una fase fluida que ha adoptado una forma de equilibrio sobre una superficie sólida. Un ángulo de contacto bajo indica un líquido humectante más alto. Una permeación capilar alta adecuada se corresponde con un ángulo de contacto inferior a aproximadamente 90°. Entre los ejemplos representativos de fluido humectante se incluyen, sin carácter limitativo, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), 1-butanol, acetato de n-butilo, dimetilacetamida (DMAC) y mezclas y combinaciones de estos.

**[0066]** Entre los ejemplos de elementos radiopacos se incluyen, sin carácter limitativo, oro, tántalo y platino. Un ejemplo de un isótopo radiactivo es p32. Se pueden dispersar cantidades suficientes de tales sustancias en la composición de forma que las sustancias no estén presentes en la composición como aglomerados o flóculos.

#### Agentes activos

**[0067]** Entre los ejemplos de agentes activos se incluyen sustancias antiproliferativas tal como actinomicina C, o derivados y análogos de estos (fabricados por Sigma-Aldrich 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233; o COSMEGEN disponible en Merck). Sinónimos de actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I<sub>1</sub>, actinomicina X<sub>1</sub> y actinomicina C<sub>1</sub>. El agente bioactivo también puede enmarcarse dentro del género de sustancias antineoplásicas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrinas, antitrombinas, antimitóticas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes. Entre los ejemplos de antineoplásicos y/o antimitóticos se incluyen paclitaxel (p. ej., TAXOL® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), docetaxol (p. ej., Taxotere®, de Aventis S.A., Frankfurt, Alemania), metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluoruracil, hidrocloreuro de doxorubicina (p. ej., Adriamycin® de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.), y mitomicina (p. ej., Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Entre los ejemplos de antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrinas y antitrombinas se incluyen aspirina, heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatrobán, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de prostaciclina,

dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista receptor de glucoproteína IIb/IIIa de la membrana plaquetaria, hirudina recombinante e inhibidores de trombina tal como Angiomax a (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.), Entre los ejemplos de tales agentes citostáticos o antiproliferativos se incluyen angioeptina, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina tal como captopril (p. ej., Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (p. ej., Prinivil® y Prinzide® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), bloqueadores de canales de calcio (tal como nifedipina), colchicina, proteínas, péptidos, antagonistas del factor de crecimiento fibroblástico (FGF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de reductasa HMG-CoA, un fármaco que reduce el colesterol, nombre comercial Mevacor® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (tal como aquellos específicos para los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista PDGF), y óxido nítrico. Un ejemplo de un agente antialérgico es potasio de pemirolast. Otras sustancias o agentes terapéuticos que pueden ser adecuados incluyen cisplatina, sensibilizantes de insulina, inhibidores de tirosina kinasa del receptor, carboplatino, interferón alfa, células epiteliales diseñadas genéticamente, agentes antiinflamatorios esteroideos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antivirales, fármacos anticancerígenos, agentes anticoagulantes, radicales libres, estradiol, antibióticos, donantes de óxido nítrico, superóxido dismutasas, míméticos de superóxido dismutasas, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), tacrolimus, dexametasona, ABT-578, clobetasol, agentes citostático, profármacos de estos, cofármacos de estos y una combinación de estos. Otras sustancias o agentes terapéuticos pueden incluir rapamicina y derivados estructurales o análogos funcionales de estos, tal como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (conocido por el nombre comercial de EVEROLIMUS), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, metil rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina.

#### Ejemplos

**[0068]** Los siguientes parámetros se utilizan a la hora de calibrar una máquina de pulverización de *stent* y producir *stents* revestidos de acuerdo con la presente invención.

##### Stent 18 mm

Peso revestimiento objetivo después de cocción: 335 microgramos (intervalo 301 - 368)  
 Peso revestimiento objetivo antes de secado al horno: 358 microgramos (332 - 394)  
 Peso por capa 27,5 microgramos (25,5 - 30,3)  
 Número de pasadas 13

##### Stent 12 mm

Peso revestimiento objetivo después de cocción 214 microgramos (intervalo 193 - 235)  
 Peso revestimiento objetivo antes de secado al horno 229 microgramos (206 - 252)  
 Peso por capa 17,6 microgramos (15,8 - 19,4)  
 Número de pasadas 13

**[0069]** Para un *stent* de 12 mm, la máquina de pulverización se reguló para aplicar 17,6 microgramos por pasada de materiales de revestimiento tras el secado. Se aplicaron dos pasadas de materiales de revestimiento y, a continuación, se movió el *stent* a una boquilla de secado donde aire a 40 °C seca el *stent* durante 15 segundos. Esto se repitió cada 2 pasadas hasta la 13ª pasada donde únicamente se realizó una pasada antes de moverse a la boquilla de secado. Antes de secar al horno, pero después de secar los revestimientos, se pesó el *stent* revestido y se calculó el peso de revestimiento por pasada. El intervalo de tolerancia de los pesos era aproximadamente más o menos 10 %. Si el peso del revestimiento del *stent* seco estaba entre aproximadamente 206 y aproximadamente 252 microgramos, entonces la máquina de pulverización puede estar calibrada de forma adecuada. A continuación, se coció el *stent* a 50 °C durante 30-60 minutos. Si el peso del revestimiento del *stent* seco estaba entre aproximadamente 193 y aproximadamente 235 microgramos, entonces la máquina de pulverización estaba calibrada de forma adecuada. Si el peso era más o menos que el intervalo, entonces el peso por capa no era correcto, lo que requería el ajuste de un parámetro de pulverización, el caudal del material de revestimiento (velocidad de la bomba), con el fin de conseguir aproximadamente 17,6 microgramos por pasada de material de revestimiento. A continuación, se pulverizó un *stent* sin revestir con los materiales de revestimiento con 13 pasadas como anteriormente, se secó y se volvió a pesar. Se calculó el peso del material de revestimiento por pasada. Si el peso del material de revestimiento por pasada está dentro del intervalo de tolerancia de aproximadamente 15,8 a aproximadamente 19,4 microgramos, entonces la calibración de la máquina de pulverización ha finalizado. Si el peso del material de revestimiento por pasada está fuera del intervalo objetivo, se repite el procedimiento de pulverización, secado y pesaje hasta que se consiga un peso consistente por pasada dentro del intervalo de aproximadamente 15,8 a aproximadamente 19,4 microgramos para al menos tres *stents* consecutivos. A continuación, se pulverizó cada *stent* de un lote de *stents* de forma individual con 13 pasadas de material de revestimiento y se secó.

**[0070]** Aunque se han mostrado y descrito formas de realización específicas de la presente invención, resultará evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar cambios y modificaciones sin alejarse de la

presente invención en sus aspectos más amplios. Por lo tanto, las reivindicaciones adjuntas buscan incluir dentro de su alcance todos esos cambios y modificaciones.

**Reivindicaciones**

1. Un método para revestir un lote de *stents*, que comprende:
  - a) elegir (4A, 5A, 6A, 7A, 8A) una masa objetivo por capa de revestimiento (210, 260) sobre un *stent* (10);
  - 5 b) pulverizar (4C, 5C, 6C, 7C, 8C) material de revestimiento sobre un *stent* con el fin de formar al menos una capa de revestimiento (210, 260);
  - c) determinar (4D, 5E, 6E, 7E, 8F) la masa real por capa de revestimiento obtenida mediante la pulverización.
  - 10 d) si la masa objetivo por capa de revestimiento no se ha obtenido dentro de un intervalo de tolerancia, modificar (4G, 5H, 6H, 7I, 8J) al menos un parámetro de pulverización basado en la masa real por capa de revestimiento con el fin de obtener la masa objetivo por capa de revestimiento;
  - e) repetir las etapas b-d hasta que se obtenga la masa objetivo por capa de revestimiento;
  - f) elegir (9B, 10B) un número total de capas de material de revestimiento para ser pulverizadas en cada *stent* (10) de cada lote de *stents*;
  - 15 g) pulverizar (9C, 10C) un material de revestimiento de *stent*;
  - h) secar (9D, 10D) los materiales de revestimiento para formar una capa (210, 260);
  - i) repetir las etapas anteriores g y h hasta que el número de capas seleccionado se haya aplicado;
  - j) obtener un *stent* diferente (10) del lote de *stents*; y
  - k) repetir las etapas g-j hasta que se haya revestido un número deseado de *stents* (10) en el lote.
- 20 2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además el secado al horno (9F, 10F) del *stent* revestido (10) tras la etapa i.
3. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos se pulverizan sobre el *stent* (10) 3 aplicaciones de material de revestimiento en la etapa b.
4. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se repiten las etapas b-e hasta que la masa real por capa de revestimiento se encuentra dentro del intervalo de tolerancia para 3 *stents* sucesivos (10).
- 25 5. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material de revestimiento comprende un polímero y un solvente.
6. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el parámetro de pulverización que ha de modificarse se elige de entre el grupo consistente en caudal del material de revestimiento, velocidad de traslación axial del *stent*, velocidad de rotación, altura de la boquilla, presión de atomización, tamaño de las gotas atomizadas, temperatura del material de revestimiento atomizado entre la boquilla y el *stent* y presión del revestimiento atomizado entre la boquilla y el *stent* y combinaciones de estos.
- 30 7. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el intervalo de tolerancia es más o menos 10 %.
8. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se utiliza un *stent* nuevo (10) para cada ciclo de etapas b-d.
- 35 9. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se utiliza el mismo *stent* (10) cuando se repiten las etapas b-d de acuerdo con la etapa e.
10. Método de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye además un procedimiento de secado (5D, 6D, 7D, 8D) entre las etapas b y c.
- 40 11. Método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una etapa en la que se pesa el *stent* revestido (10) del lote de *stents* tras la etapa i y se descarta (9J, 10J) el *stent* si el peso del revestimiento total del *stent* revestido no se encuentra dentro de las especificaciones.
12. Método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que si más de un *stent* (10) en un lote está defectuoso, se determina si han resultado defectuosos demasiados *stents* revestidos (10) consecutivos o de forma casi secuencial en el lote y si el número de defectos es demasiado elevado, el proceso de las etapas b-e se repite.
- 45 13. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la masa por capa de revestimiento de un *stent* (10) se determina por el pesaje (4D, 5E, 6E, 7E, 8F) del *stent* (10).

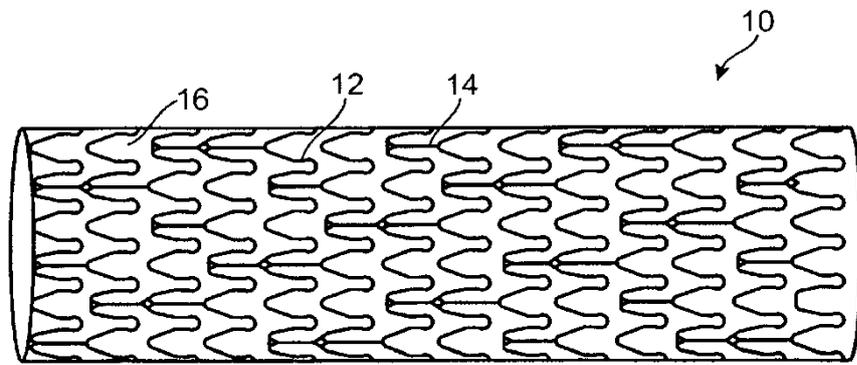
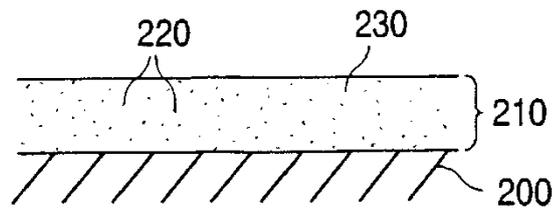
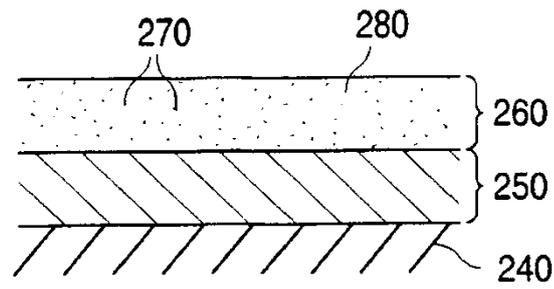


FIG. 1



**FIG. 2A**



**FIG. 2B**

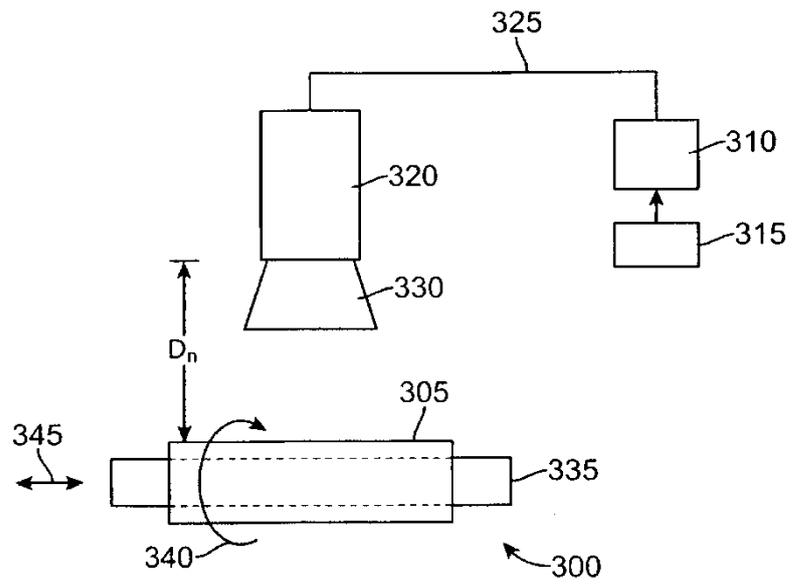


FIG. 3

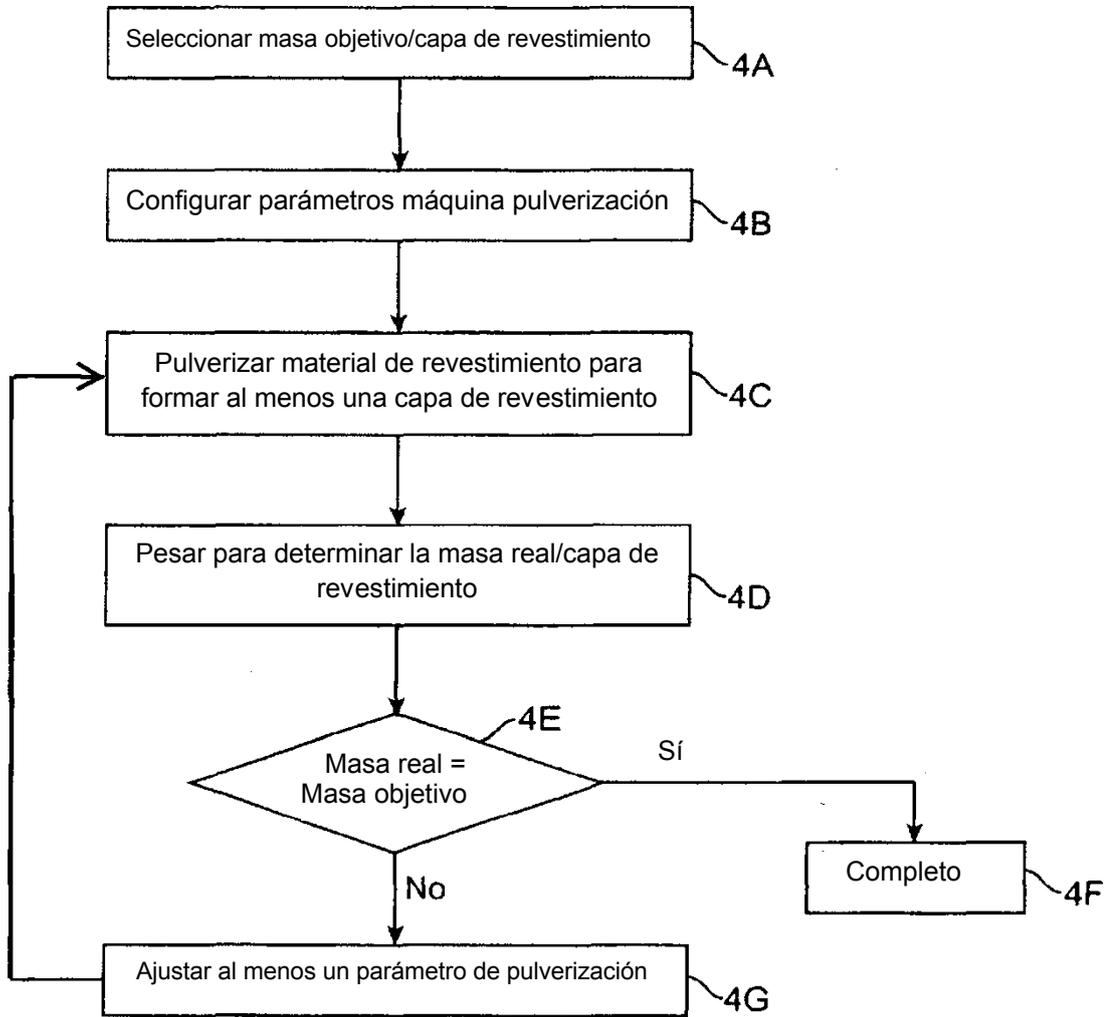


FIG. 4

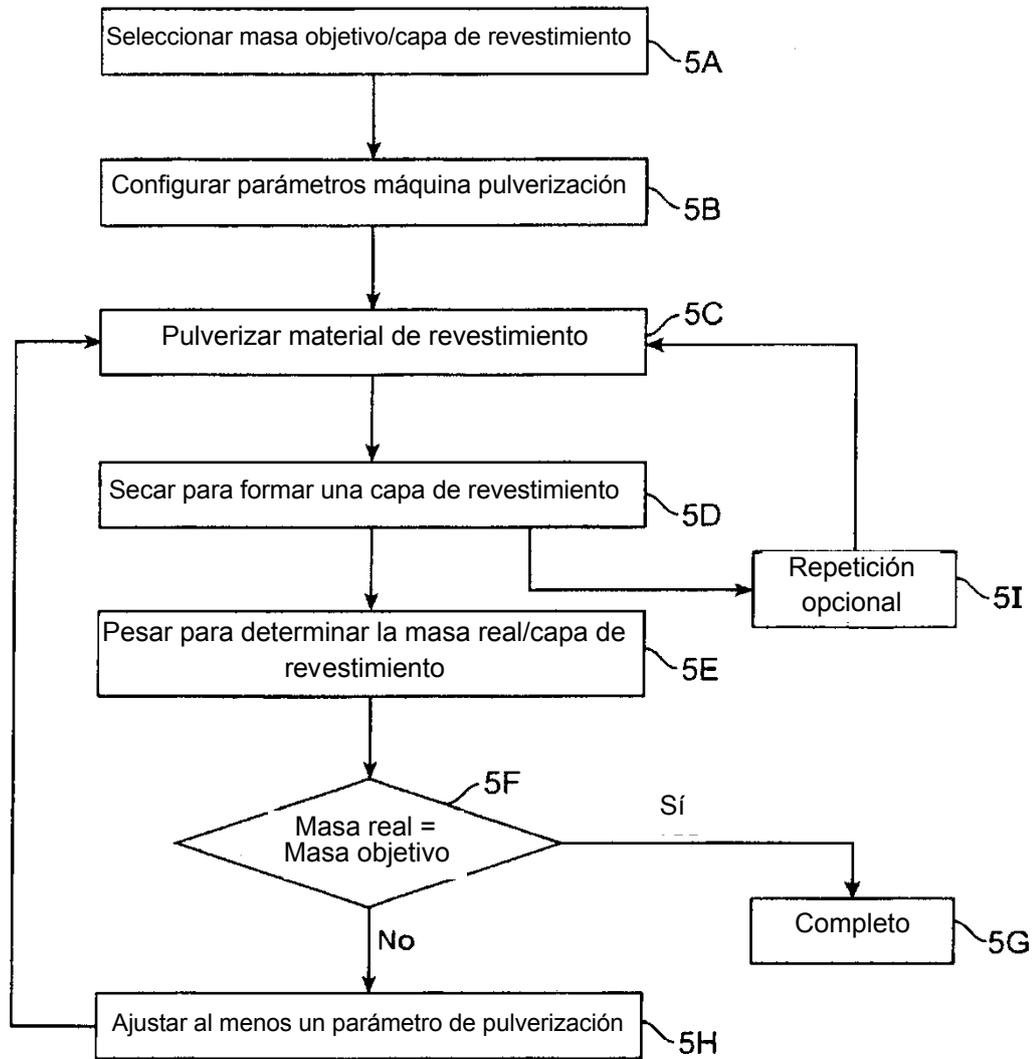


FIG. 5

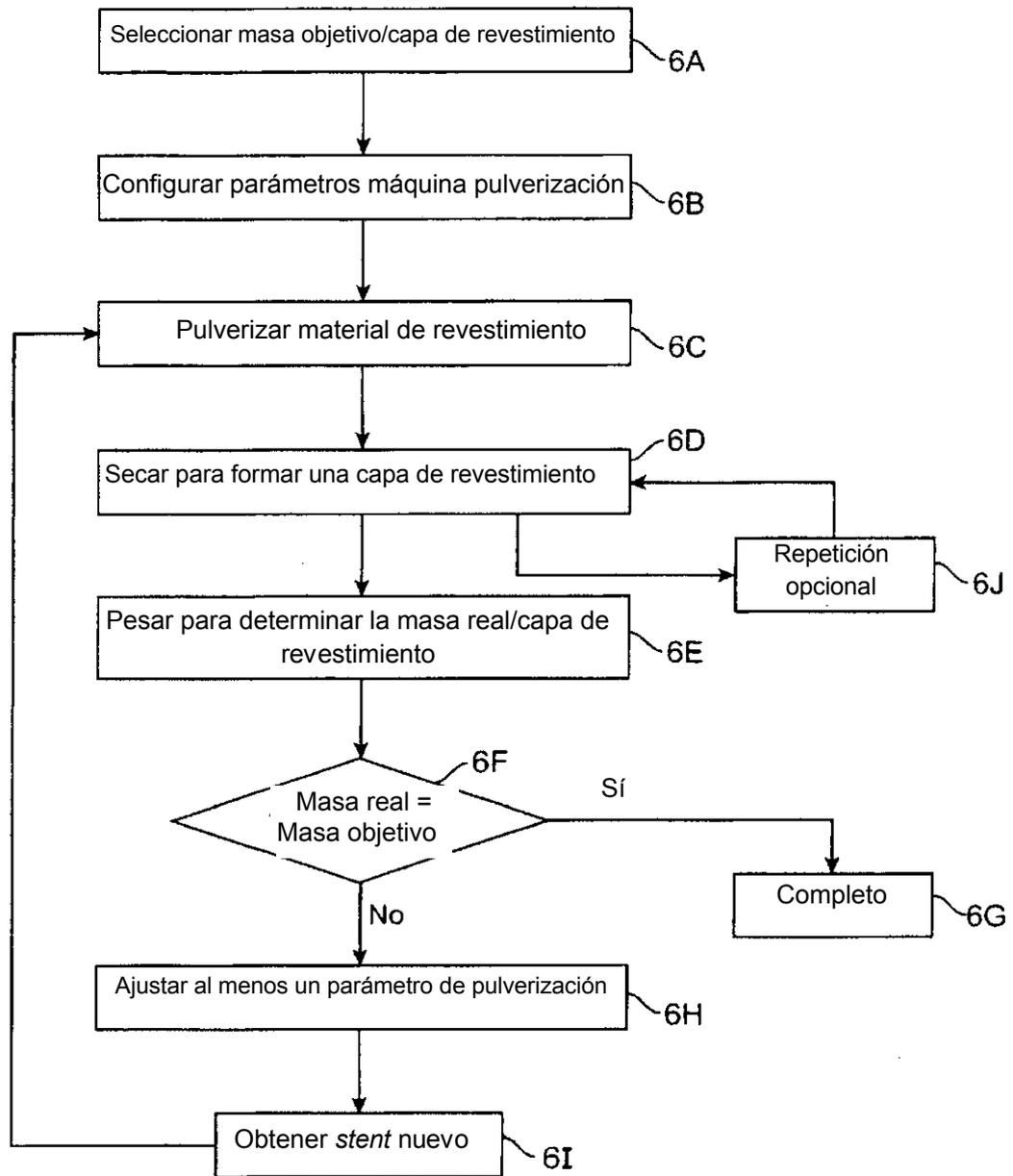


FIG. 6

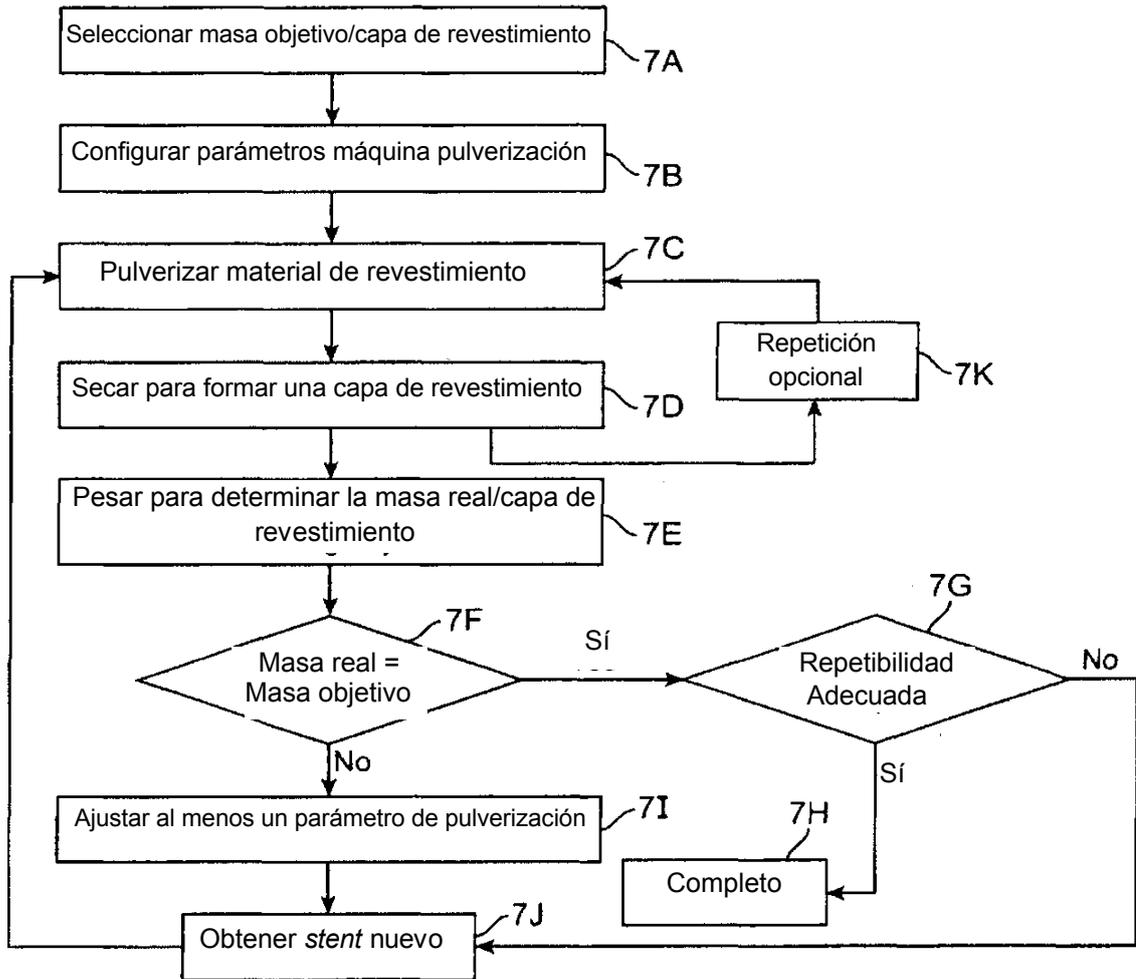


FIG. 7

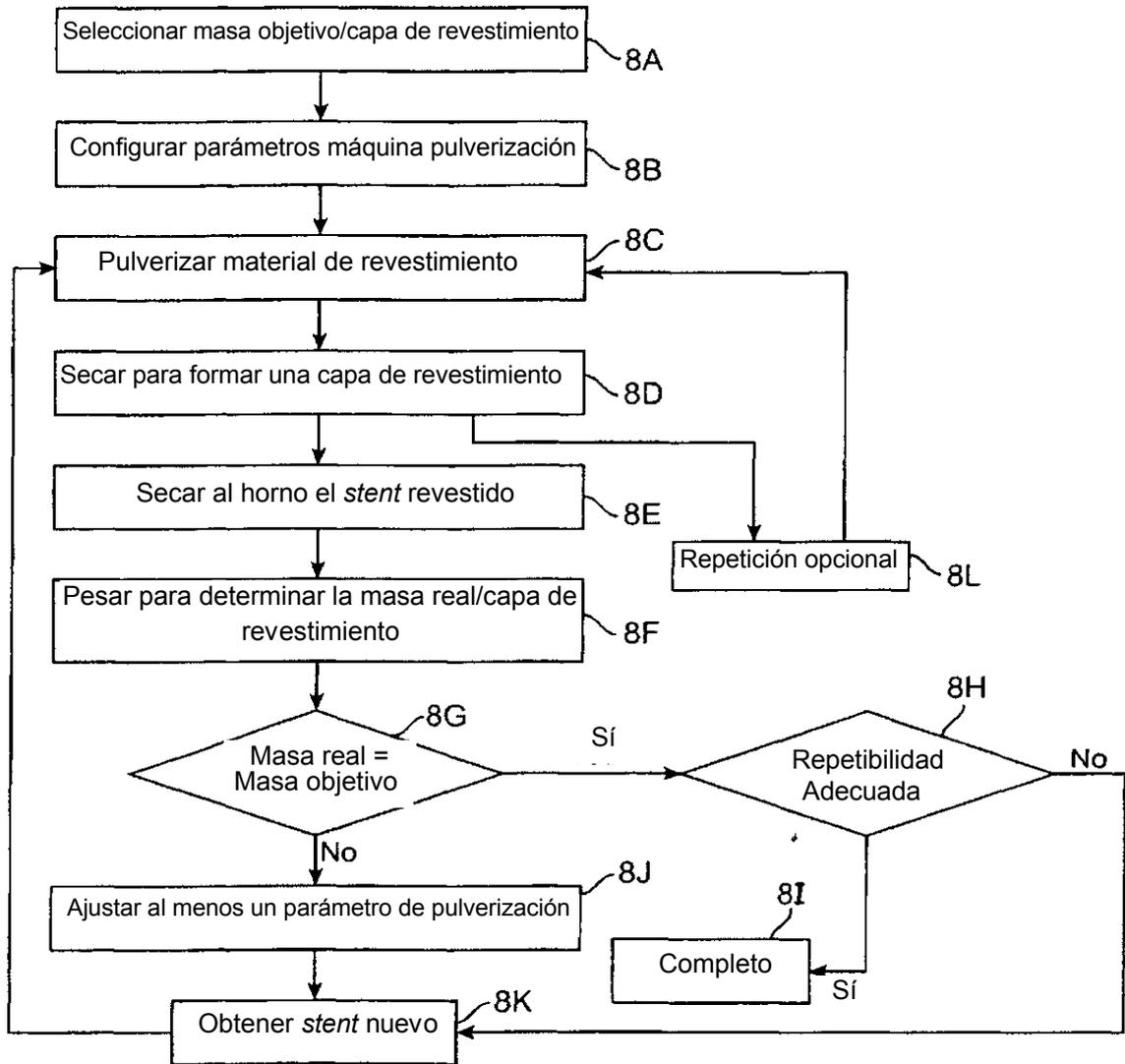


FIG. 8

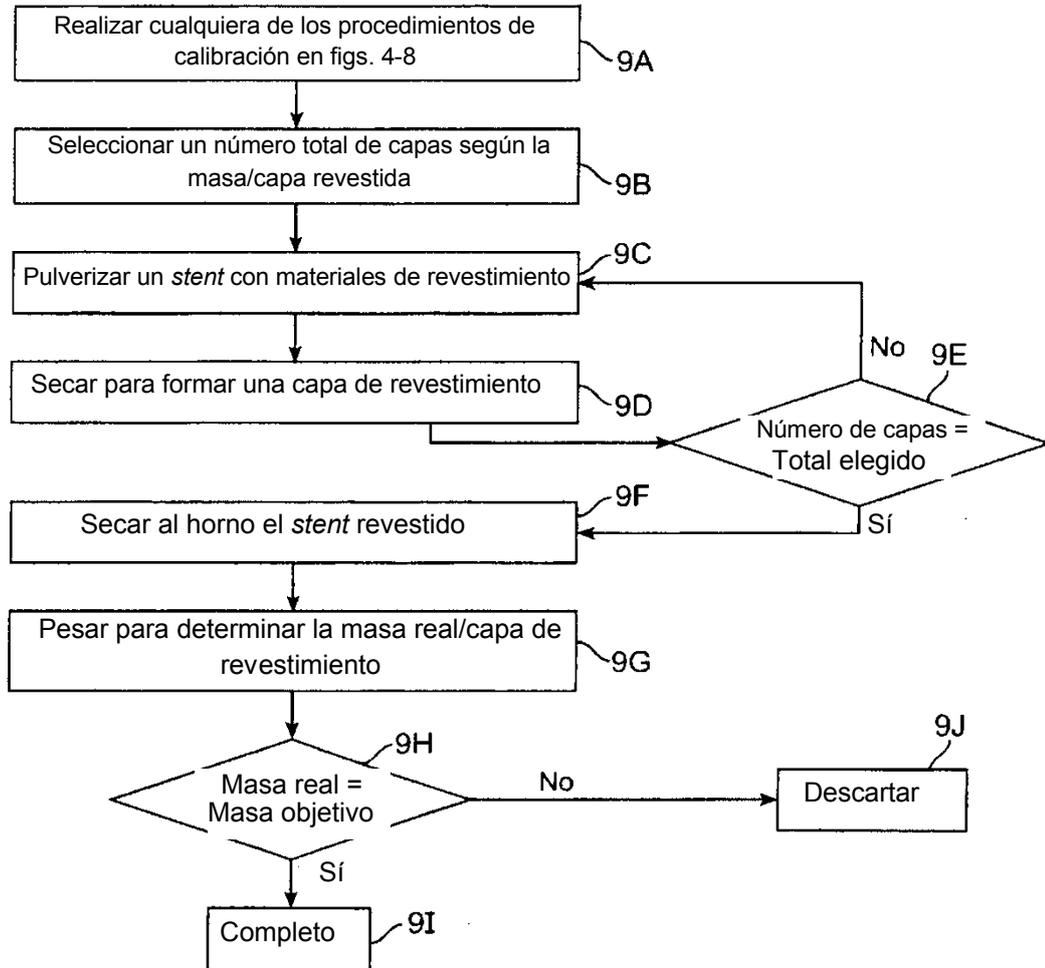


FIG. 9

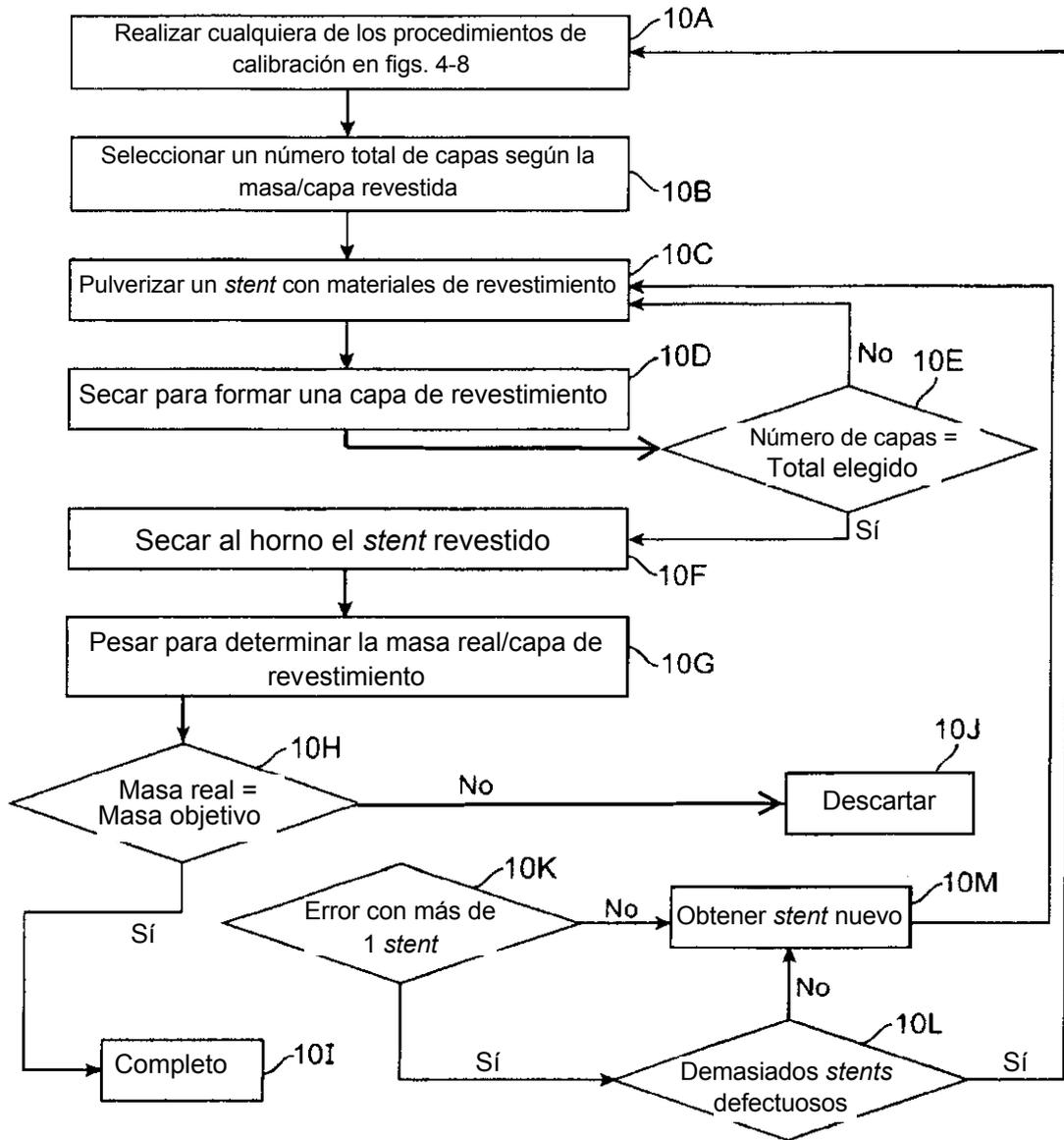


FIG. 10