

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 352**

51 Int. Cl.:

A61L 29/18 (2006.01)

A61L 31/18 (2006.01)

A61B 5/107 (2006.01)

A61B 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2004 E 04788822 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 1663335**

54 Título: **Marcador polimérico con alta radioopacidad para su uso en dispositivos médicos**

30 Prioridad:

22.09.2003 US 667710

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

22.09.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BAVARO, VINCENT PETER;
SIMPSON, JOHN ARTHUR;
D'AQUANNI, PETER y
BALDWIN, AARON**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 546 352 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

Marcador polimérico con alta radioopacidad para su uso en dispositivos médicos

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a dispositivos intracorpóreos alargados y, más particularmente, a dispositivos intraluminales para el despliegue de un estent, angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), y procedimientos similares. La PTCA es un procedimiento ampliamente usado para el tratamiento de la enfermedad cardiaca coronaria. En este procedimiento, un catéter de dilatación de globo se hace avanzar por la arteria coronaria de un paciente y el globo en el catéter se infla dentro de la región estenótica de la arteria del paciente para abrir el pasaje arterial y aumentar el flujo sanguíneo a través de la arteria. Para facilitar el avance del catéter de dilatación en la arteria coronaria del paciente, un catéter de guía que tiene una punta distal preconformada se introduce en primer lugar por vía percutánea en el sistema cardiovascular de un paciente por la técnica de Seldinger a través de las arterias braquial o femoral. El catéter se hace avanzar por su interior hasta que la punta distal preconformada del catéter de guía se dispone dentro de la aorta adyacente al orificio de la arteria coronaria deseada. Un catéter de dilatación de globo después puede hacerse avanzar a través del catéter de guía dentro de la arteria coronaria del paciente hasta que el globo en el catéter se dispone dentro de la región estenótica de la arteria del paciente.

Una vez situado apropiadamente a través de la estenosis, el globo se infla una o más veces hasta un tamaño predeterminado con un líquido radioopaco a presiones relativamente altas (por ejemplo generalmente 4-12 atmósferas (405,3kPa-1215,9kPa)) para dilatar la región estenosada de una arteria enferma. Después de los inflados, el globo finalmente se desinfla de manera que el catéter de dilatación puede retirarse de la estenosis dilatada para reanudar el flujo sanguíneo.

Análogamente, los catéteres de globo pueden usarse para desplegar dispositivos endoprotésicos tales como estents. Los estents generalmente son dispositivos intravasculares con forma cilíndrica que se colocan dentro de una arteria dañada para mantenerla abierta. El dispositivo puede usarse para evitar la restenosis y mantener la permeabilidad del vaso sanguíneo inmediatamente después de los tratamientos intravasculares. Típicamente, un estent de diámetro comprimido o reducido de otra manera se dispone alrededor de un miembro expansible, tal como un globo, sobre el extremo distal del catéter, el catéter y el estent sobre el mismo se hacen avanzar a través del sistema vascular del paciente. El inflado del globo expande el estent dentro del vaso sanguíneo. El desinflado posterior del globo permite que el catéter se extraiga, dejando el estent expandido dentro del vaso sanguíneo.

Típicamente, la sección distal de un catéter de globo u otro dispositivo percutáneo tendrá uno o más marcadores radioopacos para que el operario del dispositivo determine su posición y orientación por rayos x o formación de imágenes por fluoroscopia. En general, se asegura una banda o anillo de metal radioopaco sólido alrededor de un eje interno o externo de un catéter de balón para servir como un marcador radioopaco. Tal configuración, sin embargo, hace rígido localmente el eje del catéter y, de esta manera, confiere una discontinuidad indeseable al mismo puesto que la banda de metal sólido es relativamente inflexible en comparación con un eje del catéter de globo de polímero. Adicionalmente, los marcadores metálicos son relativamente caros de fabricar y relativamente difíciles de fijar positivamente a un dispositivo subyacente.

Como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.540.721, muchos de los problemas asociados con el uso de los marcadores convencionales pueden superarse reemplazando el tubo de metal precioso rígido con un polímero que se carga o dopa con un agente radioopaco adecuado. Tal marcador puede formarse combinando una resina polimérica con un material radiográficamente denso, en polvo, tal como wolframio elemental, y extruyendo después la composición para formar una estructura tubular con un diámetro interno y espesor de pared apropiados. La extrusión puede cortarse después a longitudes discretas e instalarse sobre el componente pretendido mediante procesos de enlace por fusión.

Se ha encontrado que un inconveniente de este tipo de enfoque es el límite aparente al que un polímero adecuado puede cargarse con un material radiográficamente denso para producir una composición que puede combinarse satisfactoriamente, conformarse económicamente a las dimensiones adecuadas para los marcadores y montarse fácilmente sobre un componente sin comprometer de forma indebida las propiedades deseables de la matriz del polímero. La relación de carga que puede conseguirse determinará cómo de grueso debe ser un marcador para conseguir un grado particular de radioopacidad. En el caso del wolframio en un polímero tal como Pebax (amida con bloques de poliéter), el límite de la relación de carga hasta ahora se ha encontrado que era de aproximadamente 80 por ciento en peso. Tal porcentaje en peso es igual a aproximadamente un 18 por ciento en volumen que requiere el marcador para ser excesivamente grueso para conseguir una radioopacidad adecuada.

En el documento WO 02/096474 se describe un cemento óseo radioopaco acrílico para uso ortopédico que comprende una fase sólida compuesta de una mezcla de al menos un polímero basado en poli(metil acrilato), un iniciador de polimerización por radicales libres y una o más sustancias opacas a los rayos X, y una fase líquida sustancialmente compuesta de una mezcla de al menos un monómero, un acelerador y un estabilizador. Las sustancias radioopacas comprenden partículas de wolframio y tantalio metálico, compuestos o mezclas de los

mismos, cubiertos con un recubrimiento de polímero compatible con dicho cemento óseo. La capa de recubrimiento de las partículas de sustancias radioopacas es un polímero acrílico basado en poli(metil metacrilato). La cantidad de elemento radioopacificante está entre el 1 y el 20 % en peso, respecto a la fase sólida, preferentemente entre el 2 % y el 5 % en peso, respecto a la fase sólida. En contraste, en el documento US 4.935.019 se describe una composición polimérica radioopaca adecuada para imprimir sobre tejidos quirúrgicos para proporcionar un marcador detectable por rayos X. Esta se obtiene dispersando una sal de metal pesado, tal como sulfato de bario, en un vehículo de polímero líquido. El sulfato de bario tiene un tamaño de partícula promedio mayor de aproximadamente 5 micrómetros y está presente en una cantidad de aproximadamente el 15 al 90 % en peso de los sólidos totales de la composición. En el documento US 2001/021873 se describe un marcador bioabsorbible-radioopaco temporal para su uso sobre una endoprótesis implantable. El marcador bioabsorbible-radioopaco está adaptado para disponerlo sobre o adyacente a una endoprótesis implantable en un lumen del cuerpo durante una cantidad de tiempo predeterminada hasta que los materiales bioabsorbibles y radioopacos se absorben o dispersan en el cuerpo. Aunque en el documento WO 03/089012 se describen materiales, dispositivos y métodos para marcar sitios de biopsia durante un tiempo limitado. Los materiales de marcado de biopsia son polvos bioabsorbibles detectables por ultrasonidos, con partículas de polvo típicamente de entre aproximadamente a 20 micrómetros y aproximadamente 800 micrómetros de dimensión máxima, más preferentemente entre aproximadamente 300 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros. Los polvos pueden formarse de materiales poliméricos que contienen cavidades dimensionadas entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 500 micrómetros y también pueden contener agentes de unión, agentes anestésicos, agentes hemostáticos y marcadores radioopacos.

En el documento US 4.714.721 se describen materiales compuestos para fines de prótesis que consisten en una matriz de plástico y una carga radioopaca inorgánica que, como los componentes esenciales, contienen una combinación de compuestos de los elementos Gd, Sr y, si fuera apropiado, La. La proporción de carga en el material compuesto total es entre el 20 y 90 % en peso.

En el documento US 2003/0164063 se describen materiales compuestos de wolframio/polímero que comprenden polvo de wolframio, otro polvo metálico que tiene una alta densidad de empaquetado y un aglutinante orgánico. Se dice que tales compuestos son útiles como sustitutos del plomo, particularmente en la fabricación de proyectiles.

En el documento EP-A2-0.987.042 se describe un marcador radioopaco para la porción del cuerpo de un catéter médico, y los métodos para fabricar tal marcador que requieren la combinación de un metal con una matriz polimérica. Para la combinación, el metal preferentemente es mayor de aproximadamente un setenta por ciento en peso. La combinación después se forma en una banda que tiene un espesor que es menor de aproximadamente 0,05 mm (dos milésimas de pulgada). Para montar el catéter, la banda radioopaca se sitúa contra el cuerpo del catéter y la banda después se une térmicamente al cuerpo del catéter. Para un catéter de globo, el cuerpo del catéter es tubular y la banda del marcador radioopaco puede formarse como un anillo que rodeará el cuerpo del catéter, circunscribe el lumen interno del cuerpo del catéter o se incorpora como una parte del cuerpo del catéter. La posición de la banda del marcador puede establecerse según se desee y después unirse térmicamente sobre el cuerpo del catéter para identificar la localización del globo sobre el cuerpo del catéter.

Por lo tanto, es necesario que un marcador polimérico tenga una relación de carga sustancialmente mayor que la que ha sido posible hasta ahora. Tal marcador permitiría hacer a los dispositivos altamente visibles sin un aumento excesivo en el perfil global ni comprometer la flexibilidad del componente subyacente.

Sumario de la invención

La invención se refiere a un marcador radioopaco polimérico para un dispositivo médico. En particular, la presente invención proporciona un marcador radioopaco que tiene las características de la reivindicación 1.

La presente invención supera los inconvenientes de los marcadores radioopacos poliméricos descritos anteriormente posibilitando que un polímero se cargue o dope con una cantidad considerablemente mayor de un agente radioopaco que lo que se ha podido conseguir hasta ahora. No obstante, la relación de carga aumentada permite que se compongan gránulos uniformes y se forme una extrusión con el espesor de pared apropiado. El marcador resultante proporciona una combinación sin precedentes de radioopacidad y flexibilidad. Un marcador de este tipo permitiría que cualquiera de los diversos dispositivos intraluminales se marcara de forma radioopaca incluyendo, aunque sin limitación, catéteres de globo coronarios y periféricos, catéteres de suministro de estent y catéteres de guía así como cables de guía.

Las realizaciones de la presente invención dependen del uso de materiales radioopacos con un tamaño de partícula preseleccionado y una distribución de tamaño de partícula preseleccionada así como la inclusión de uno o más aditivos en la combinación de polímero/agente radioopaco. Un aditivo polimérico multifuncional se añade a la composición para potenciar las propiedades de humectación, adhesivas y de flujo de las partículas radioopacas individuales mediante el polímero, tal como para causar que cada partícula se encapsule por el polímero y, de esta manera, permitir que el polímero forme un aglutinante continuo. Un antioxidante puede añadirse opcionalmente para preservar el alto peso molecular de la matriz de polímero cuando esta se expone a las altas temperaturas y tensiones de cizalla asociadas con los procesos de composición y extrusión.

Aunque los intentos previos de aumentar las relaciones de carga han implicado polvo de wolframio de un tamaño de partícula relativamente fino, la presente invención depende del uso de partículas de mayor tamaño para conseguir tal fin. Se ha encontrado que un aumento en el tamaño de partícula permite que el polímero funcione más eficazmente como un aglutinante continuo y, de esta manera, aumente la ductilidad a una relación de carga dada o se mantenga la ductilidad a relaciones de carga aumentadas. Se ha encontrado también que restringir el tamaño de partícula promedio a al menos 2 micrómetros y limitar el tamaño de partícula máximo a aproximadamente 20 micrómetros proporciona los resultados deseados. En el caso de wolframio en la amida con bloques de poliéter (Pebax), puede conseguirse fácilmente una relación de carga de aproximadamente 91,3 por ciento en peso (equivalente a 36,4 por ciento en volumen) o mayor. La relación de carga es de aproximadamente 90,8 por ciento en peso (34,9 por ciento en volumen) a aproximadamente 93,2 por ciento en peso (42,7 por ciento en volumen). Adicionalmente, se ha encontrado que el proceso mediante el cual se produce el polvo de wolframio tiene un efecto considerable tanto sobre la distribución del tamaño de partícula así como sobre la forma de las partículas individuales. Se ha encontrado que el polvo de wolframio producido por cualquiera del proceso de "impulsor" o el proceso de "atomización", después se muele y clasifica para proporcionar partículas discretas que tienen una forma y un tamaño más equiaxial, respectivamente, y que por lo tanto son idealmente más adecuadas para los fines de la presente invención que los polvos producidos empleando un proceso "rotatorio".

El marcador de la presente invención se fabrica mediante, en primer lugar, mezcla por volteo de la resina polimérica con un agente de humectación granulado, tal como una resina de poliolefina con injerto de anhídrido maleico (MA-g-PO), y un antioxidante y después introduciendo la mezcla en el alimentador primario de una extrusora de doble tornillo. La mezcla se alimenta a un caudal másico controlado y se transporta a lo largo de la longitud del cilindro a medida que se calienta por encima de su temperatura de fusión y se combina. En un punto aguas abajo, se introduce polvo de wolframio en la mezcla a un caudal másico controlado a través de un alimentador secundario. El polvo de wolframio y los ingredientes fundidos se entremezclan íntimamente cuando se transportan aguas abajo y se descargan a través de un troquel como hebras fundidas que se enfrían en agua y posteriormente se granulan. Los marcadores se forman posteriormente extruyendo el polímero cargado con wolframio sobre una moldura continua de PTFE y se estiran para producir el espesor de pared deseado. Las tolerancias de extrusión son tales que el diámetro externo de la extrusión puede variar tanto como 0,00254mm (0,001 pulgadas), que es suficientemente grande para afectar significativamente a la radioopacidad y el perfil del marcador acabado. En consecuencia, en una realización actualmente preferida, la extrusión se hace pasar por el cuello de un troquel caliente (es decir, se tira del tubo extruido sobre un mandril de soporte, tal como una moldura de TPFPE, a través de un troquel calentado para alcanzar el tamaño del troquel), para redimensionar el diámetro externo y proporcionar el espesor de pared deseado. La extrusión después se corta a las longitudes deseadas, preferentemente, con la moldura aún en su sitio para proporcionar soporte. La retirada de la moldura restante permite entonces que el marcador se deslice sobre el dispositivo médico, o un componente del mismo, para marcarlo y unirse por fusión en su sitio. El marcador polimérico típicamente es una banda de paredes sólidas, cerradas, con una forma tubular o anular. Sin embargo, el marcador polimérico puede tener una diversidad de formas adecuadas. La dependencia sobre un enlace de fusión obvia la alimentación para que el marcador rodee completamente el dispositivo subyacente. Los marcadores, por ejemplo, pueden dividirse longitudinalmente por la mitad para formar dos marcadores con una sección transversal con forma de C. O, las hebras sólidas del material marcador extruido pueden unirse por fusión a un lado para formar una o más tiras longitudinales o patrones helicoidales.

Durante el enlace por fusión, el marcador polimérico se calienta a una temperatura elevada suficiente para fundir el material polimérico para producir el enlace de fusión. Sin embargo, en una realización actualmente preferida, la temperatura elevada es suficientemente alta para minimizar o evitar el flujo de material polimérico del marcador. En consecuencia, el espesor de la doble pared (diámetro interno menos diámetro externo) del marcador polimérico después del enlace de fusión es igual a o no es sustancialmente menor que (es decir, no es mayor de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % menor que) el espesor de la doble pared antes del enlace de fusión. Aunque puede ocurrir algo de redondeado de los bordes del marcador polimérico durante el enlace de fusión, el espesor de pared máximo del marcador polimérico preferentemente no se reduce durante el enlace de fusión. La radioopacidad del marcador se ve fuertemente afectada tanto por la carga porcentual de material radioopaco como por el espesor de la pared final del marcador. En consecuencia, la carga porcentual de material radioopaco y el espesor de pared del marcador acabado se controlan cuidadosamente para proporcionar la radioopacidad deseada. Si el espesor de pared del marcador polimérico es menor que el espesor de pared mínimo requerido, la radioopacidad del marcador será demasiado baja. Por otro lado, si el diámetro externo/espesor de la pared del marcador polimérico es mayor que el diámetro externo/espesor de pared máximos requeridos, el gran perfil y rigidez añadida del marcador afectarán desventajosamente al rendimiento del catéter. De esta manera, la extrusión en el cuello de troquel caliente tiene un diámetro externo y espesor de pared que están dentro de los valores máximo y mínimo deseados, de manera que se requiere poco o ningún adelgazamiento del marcador durante el enlace de fusión del marcador para proporcionar el diámetro externo deseado. Como resultado, se evita o minimiza durante el enlace una disminución en el espesor de la pared, que puede reducir la radioopacidad del marcador acabado. En una realización, el marcador polimérico se une adhesivamente al dispositivo o componente médico y, como resultado, el espesor de la pared del marcador no se ve afectado por el proceso de enlace.

Debido a su alta radioopacidad, flexibilidad y capacidad de unión en estado fundido, el marcador de la presente invención se fija fácilmente por ejemplo al miembro interno de un catéter de globo, un cable de guía e incluso una

punta de catéter de guía. La fijación de los marcadores radioopacos de dimensiones conocidas a un cable de guía o la fijación a un cable de guía de múltiples marcadores radioopacos con distancias de separación conocidas confiere una capacidad de medición al catéter que permite a un médico medir lesiones rápida y fácilmente y decidir sobre las longitudes de estent apropiadas.

5 Estas y otras características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas que, tomadas junto con los dibujos adjuntos, ilustran a modo de ejemplo los principios de la presente invención.

10 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista lateral ampliada de los marcadores radioopacos de la presente invención fijados a un catéter de globo;

15 La Figura 2 es una vista lateral ampliada de los marcadores radioopacos de la presente invención fijados a un cable de guía en una configuración preferida; y

La Figura 3 es una vista lateral ampliada de los marcadores radioopacos de la presente invención fijados a un cable de guía en una configuración preferida alternativa.

20 Descripción de tallada de las realizaciones preferidas

La presente invención proporciona un marcador radioopaco para su uso en una diversidad de dispositivos que es flexible, altamente radioopaco y fácilmente fijable a dispositivos de este tipo por enlace de fusión. Estas propiedades permiten que los marcadores tengan un espesor mínimo y, de esta manera, minimicen el efecto que el marcador tiene sobre el perfil global y la rigidez del dispositivo al que se va a fijar.

25 Para conseguir las altas relaciones de carga que son necesarias para conseguir la radioopacidad deseada y para hacer esto sin comprometer la capacidad de combinación y trabajabilidad del material polimérico y no su resistencia final y flexibilidad, se ha encontrado que un número de parámetros diferentes son importantes. Más específicamente, tanto la forma de la partícula como el tamaño de la partícula del agente radioopaco deben controlarse cuidadosamente mientras que la inclusión de un agente humectante, tal como una resina de poliolefina con injerto de anhídrido maleico (MAg-PO) en la combinación del polímero, es crítica. Un antioxidante puede incluirse adicionalmente en un esfuerzo por reducir el efecto negativo que las altas temperaturas de procesamiento y las tensiones de cizalla puedan tener sobre las propiedades del polímero.

35 Un número de materiales poliméricos son muy adecuados para su uso en la fabricación de marcadores. El material preferentemente comprende un polímero de durómetro bajo para hacer al marcador suficientemente flexible para no afectar a la flexibilidad del componente del dispositivo médico subyacente al que el marcador acabado se va a fijar. Adicionalmente, el polímero preferentemente es compatible con el material polimérico del cual está construido el componente, de manera que permite que el marcador se una por fusión en su sitio. Por ejemplo, en una disposición, el marcador polimérico y al menos una capa externa del eje del catéter se forman de la misma clase de polímero (por ejemplo, poliamidas) de manera que pueden unirse por fusión juntos. En otro ejemplo, los marcadores poliméricos se instalan sobre una clase diferente de sustrato polimérico, y se retienen en su posición por adhesión o interferencia dimensional. El polímero debe conferir también suficiente resistencia y ductilidad al compuesto marcador para facilitar su extrusión y formación en un marcador, su manipulación posterior y fijación a un dispositivo médico y la conservación de la integridad del marcador, a medida que el dispositivo médico se flexiona y manipula durante el uso. Los ejemplos de tales polímeros incluyen, aunque sin limitación, copolímeros de poliamida tal como amida con bloques de poliéter (Pebax), poliéter uretanos tales como Pellethane, copolímeros de poliéster tales como Hytrel, copolímeros derivados de olefina, cauchos naturales y sintéticos tales como silicona y Santoprene, elastómeros termoplásticos tales como Kraton y polímeros especiales tales como EVA e ionómeros, etc., así como aleaciones de los mismos. Se prefiere un durómetro Shore no mayor de aproximadamente 63D a aproximadamente 25D. El polímero usado en la fabricación de un marcador de acuerdo con la presente invención es un copolímero de poliamida con bloques de poliéter (PEBAX), preferentemente con un durómetro Shore de aproximadamente 40D. Sin embargo, pueden usarse otras clases de polímeros que permitan durómetros inferiores en los marcadores radioopacos, tales como poliuretanos, que puedan proporcionar mayor flexibilidad.

55 Se sabe que un número de diferentes metales son radiográficamente densos y pueden usarse en una forma pura o aleada para marcar dispositivos médicos tal y como para hacerles visibles bajo inspección fluoroscópica. Los metales usados comúnmente incluyen, aunque sin limitación, platino, oro, iridio, paladio, renio y rodio. Los agentes radioopacos menos caros incluyen wolframio, tantalio, playa y estaño, de los cuales en los marcadores de la presente invención se usa wolframio.

60 Se ha encontrado que el control del tamaño de partículas es de importancia crítica para conseguir las relaciones de carga ultraaltas deseadas. Aunque se han hecho esfuerzos por aumentar las relaciones de carga, los pequeños tamaños de partícula promedio utilizados previamente (1 micrómetro o menor) tal como para minimizar la relación del tamaño de partícula al espesor de pared extruida, se ha encontrado que pueden conseguirse mayores porcentajes de carga con el uso de tamaños de partícula promedio algo mayores. Es deseable en la formulación de

los compuestos de alta relación de carga que tengan los siguientes atributos: 1) distribución uniforme de las partículas de carga, 2) continuidad de la matriz polimérica circundante, y 3) suficiente separación entre las partículas de carga, de manera que la matriz polimérica proporcione ductilidad a la mezcla a granel para conferir capacidad de procesamiento tanto en estado sólido como fundido.

5 El uso de tamaños de partícula promedio más grandes da como resultado una mayor separación entre las partículas de carga a un porcentaje dado, manteniendo de esta manera la capacidad de procesamiento durante la composición y esencialmente después del recubrimiento por extrusión. El límite superior del tamaño de partícula promedio se determina mediante el espesor de pared del recubrimiento y el grado de no uniformidad tolerable (es decir, los defectos de la superficie). Se ha encontrado que una distribución del tamaño de partícula que tiene un intervalo del tamaño de partícula promedio de al menos 2 micrómetros a 10 micrómetros y un tamaño de partícula máximo de aproximadamente 20 micrómetros produce la relación de carga deseable y proporciona una superficie suave en el marcador preparado a partir de la misma.

15 También se ha encontrado que el control de la forma de la partícula es de importancia crítica para conseguir las relaciones de carga ultraaltas deseadas. Se ha encontrado que las partículas discretas de forma equiaxial son especialmente eficaces, y se ha encontrado que las partículas individuales de forma irregular, incluyendo aglomeraciones de múltiples partículas, afectan negativamente a la superficie y, por lo tanto, a la relación de carga máxima que puede conseguirse.

20 Se ha encontrado también que el proceso mediante el cual se producen ciertos polvos metálicos tiene un profundo efecto sobre la forma de las partículas individuales. En el caso de wolframio metálico, los polvos pueden formarse mediante la reducción de óxidos pulverulentos mediante un procesamiento "rotatorio", de "impulsor" o de "atomización". De estos procesos, el procesamiento "rotatorio" se ha encontrado que produce la forma y distribución de tamaño menos deseables, puesto que la sinterización parcial provoca que se formen aglomerados gruesos que no se degradan durante la composición o extrusión y, por lo tanto, afectan negativamente al marcador fabricado a partir de los mismos. Los polvos atomizados que se han reprocesado por fusión y resolidificación de polvos procesados por el proceso "rotatorio" o de "impulsor" dan como resultado partículas discretas generalmente equiaxiales que son adecuadas para su uso en la presente invención. Los polvos procesados mediante "impulsor" se prefieren debido a su bajo coste y a que están en forma de partículas con forma discreta y uniforme.

35 Para que el polímero encapsule más eficazmente partículas radioopacas individuales, es necesario que exista una interfaz de baja energía entre tales partículas y el polímero tal como para posibilitar que el polímero "humedezca" la superficie de las partículas. Los materiales deberían tener unas energías superficiales similares para ser compatibles. Para materiales que no tienen de forma natural energías superficiales similares, la compatibilidad puede promoverse generando una interfaz de energía superficial similar, es decir, una interfaz de energía superficial que es intermedia entre las de las energías superficiales naturales de los materiales. Ciertos aditivos, tales como tensioactivos y agentes de acoplamiento, pueden servir como agentes humectantes y promotores de adhesión para combinaciones polímero/metal que no son compatibles de forma natural. Se ha encontrado que los aditivos que contienen anhídrido maleico injertado a una estructura básica de poliolefina proporcionan un beneficio significativo en este sentido, encontrándose que los materiales disponibles en el mercado, como Lotader 8200 (que tiene una estructura básica de LLDPE) y Licomont AR504 (que tiene una estructura básica de PP) eran particularmente eficaces para su uso con combinaciones de wolframio y amida con bloques de poliéter (Pebax). Se encontró que las extrusiones emergentes eran menos susceptibles a la rotura y la viscosidad en estado fundido durante la composición era menor que la manifestada por una reducción en el par de torsión ejercido durante el proceso de extrusión. El uso de tales aditivos permitió que se produjeran satisfactoriamente compuestos con mayores relaciones de carga.

50 Se ha encontrado también que la inclusión de un antioxidante en la composición del marcador es beneficiosa. Se ha encontrado que los antioxidantes disponibles en el mercado tales como Irganox B225 o Irganox 1010, minimizan la degradación (es decir, la reducción en el peso molecular) de la matriz polimérica como cuando se expone a los múltiples historiales de calor y cizalla asociados con los procesos de composición, extrusión y enlace.

55 El compuesto usado para la fabricación del marcador de la presente invención se fabrica preferentemente combinando en primer lugar la resina polimérica y un agente humectante, y opcionalmente, un antioxidante tal como por mezclado por volteo, después de lo cual la combinación se introduce en una extrusora de doble tornillo a través de un alimentador primario. La velocidad de alimentación se controla cuidadosamente en términos de caudal máximo para asegurar que se consigue una relación de carga precisa tras la combinación posterior con el agente radioopaco. El calor al que se someten los materiales cuando se transportan a través de la extrusora provoca que el polímero se funda, facilitando así una homogeneización minuciosa de todos los ingredientes. El agente radioopaco en polvo, seleccionado por su forma de partícula uniforme y su distribución de tamaño de partícula controlada, como se ha descrito anteriormente, se introduce posteriormente en la corriente fundida a través de un alimentador secundario, de nuevo a un caudal máximo controlado cuidadosamente para conseguir la relación de carga diana. El polímero fundido en forma de polvo sólido y los aditivos se homogeneizan cuando se transportan aguas abajo y se descargan a través de un troquel en forma de hebras fundidas que se enfrían en agua y posteriormente se granulan. El equipo de extrusión preferido emplea dos alimentadores independientes puesto que la introducción de todos los

componentes a través de un único alimentador primario requeriría pares de torsión de la máquina significativamente mayores y, como resultado, un desgaste excesivo del tornillo y el cilindro. El alimentador de polvo preferentemente funciona en tándem con un dispositivo de alimentación lateral, que a su vez transporta el polvo a través de un puerto del cilindro principal sellado directamente a la corriente fundida. Una composición preferida comprende una relación de carga de 90,8 por ciento en peso de wolframio (los HC600, los HC180 y KMP-103JP de H.C. Starck's Kulite) a amida con bloques de poliéter (Pebax) de 40D. Una fuente de anhídrido maleico en forma de Licomont AR504 se añade inicialmente a la resina polimérica a una tasa de aproximadamente 3 pphr mientras que un antioxidante en forma de Irganox B225 de Ciba Geigy a una tasa de aproximadamente 2 pphr (partes por cien partes respecto a la resina). La temperatura a la que se someten los materiales en la extrusora es de aproximadamente 221 °C.

Una vez que el material del marcador se ha combinado, el marcador puede fabricarse en las dimensiones adecuadas mediante un proceso de recubrimiento por extrusión. Aunque es posible la extrusión libre, este método es problemático a las altas relaciones de carga de los materiales poliméricos. Se ha encontrado que la extrusión sobre una longitud continua de la moldura da el soporte necesario al extruido fundido para evitar la rotura. La moldura de soporte puede tomar la forma de un mandril redondo desechable fabricado de PTFE, alambre de acero inoxidable recubierto (Teflón) u otro material resistente al calor que no se una fácilmente al extruido. Limitando adicionalmente la relación de área de estirado (ADDR) por debajo de 10:1, el fundido cargado con wolframio puede estirarse satisfactoriamente hasta su tamaño mediante un traccionador de extrusión. La moldura proporciona el beneficio añadido de fijar el diámetro interno y mejorar la estabilidad dimensional global del recubrimiento de wolframio/polímero final. Las extrusiones con una relación de carga del 91,3 por ciento en peso para la composición de wolframio y amida de bloques de poliéter (Pebax) descrita anteriormente sobre una moldura de PTFE con un diámetro de 0,5461 mm (0,0215") se estiraron satisfactoriamente hasta un espesor de pared de 0,0635 mm (0,0025") para producir un marcador apropiadamente dimensionado para fijarlo, por ejemplo, a un miembro interno de un catéter de globo con un diámetro de 0,5588 mm (0,022"). Asimismo, los recubrimientos de extrusión del 91 % de compuestos sobre un alambre de acero inoxidable recubierto con teflón de 0,1778mm (0,007") se estiraron satisfactoriamente hasta un espesor de pared individual de 0,0508 mm (0,002") para conseguir los recubrimientos del cable de guía.

En una realización, una vez que el extruido se ha enfriado, la extrusión simplemente consiste en cortar a las longitudes deseadas (por ejemplo de 1 a 1,5 mm) de los marcadores individuales, tal como con el uso de una cuchilla de afeitar y una retícula, preferentemente con la moldura aún en su sitio para proporcionar soporte durante el corte. La moldura restante posteriormente se eyecta y el marcador se desliza sobre un dispositivo médico o un componente particular del mismo. En una realización, un segmento del extruido se introduce en el cuello de un troquel caliente con la moldura dentro para redimensionar el diámetro externo y el espesor de pared del extruido antes del corte en marcadores individuales. Por ejemplo, un extruido que tiene un diámetro interno de aproximadamente 0,05461 ± 0,0127 mm (0,0215 ± 0,0005 pulgadas) y un diámetro externo de aproximadamente 0,6985 ± 0,0254 mm (0,0275 ± 0,001 pulgadas), se introduce en el cuello de un troquel caliente hasta un diámetro externo de aproximadamente 0,6731 mm (0,0265 pulgadas) para producir un espesor de doble pared de aproximadamente 0,127 ± 0,127 mm (0,005 ± 0,005 pulgadas). Para minimizar parte a parte la variabilidad en el espesor de doble pared, el tamaño del troquel caliente real puede seleccionarse basándose en el diámetro de la moldura real antes de la introducción en el cuello del troquel caliente.

Finalmente, el marcador se fija al sustrato subyacente, preferentemente con el uso de un tubo termorretráctil y una fuente de calor (aire caliente, láser, etc.) donde el calor (~171-210 °C) provoca simultáneamente que el marcador se funda y que el tubo termorretráctil ejerza una fuerza compresiva sobre el material fundido subyacente. Para evitar cambios dimensionales considerables (por ejemplo, adelgazamiento) del marcador polimérico las temperaturas usadas están por debajo de la temperatura de fusión, dependiendo de esta manera de calor y presión para reblandecer el marcador o generar un enlace adhesivo con el sustrato subyacente. Para los marcadores formados de amida con bloques de poliéter (PEBAX) de 40D, la temperatura usada es de aproximadamente 124-135 °C.

El enlace térmico de un marcador sobre un componente subyacente proporciona el beneficio añadido de ahusar ligeramente los bordes del marcador para reducir la probabilidad de enganchar un borde y dañar el marcador o el dispositivo médico durante el montaje o manipulación del dispositivo médico.

Se ha mostrado que un marcador formado mediante los procesos de composición, fabricación y montaje descritos anteriormente, que tiene una relación de carga de 91,3 por ciento en peso (36,4 por ciento en volumen) con un espesor de pared de 0,0635 mm (0,0025"), tiene un radioopacidad drásticamente mayor que los compuestos de 80 por ciento en peso disponibles en el mercado y comparable con la radioopacidad de los marcadores de platino con 10 % de iridio convencionales de 0,03175 mm (0,00125") de espesor. La radioopacidad es una función del volumen total del material radioopaco presente en el marcador (es decir, el producto del % en volumen y el volumen del marcador). En una realización actualmente preferida, el marcador es de aproximadamente 1,5 mm longitud y tiene un espesor de doble pared de aproximadamente 0,1143 a aproximadamente 0,1397 mm (de 0,0045 a aproximadamente 0,0055 pulgadas) y una relación de carga de aproximadamente 90,8 a aproximadamente 93,2 por ciento en peso de wolframio, que proporciona un volumen de material radioopaco sustancialmente igual al volumen de platino/iridio al 10 % en una banda de marcador de platino/iridio convencional de 1,0 mm longitud y 0,0635 mm (0,0025 pulgadas) de espesor (doble pared). Preferentemente, el volumen de material radioopaco no es menor de

aproximadamente el 30 %, y el espesor de la doble pared del marcador es al menos aproximadamente 0,1016 mm (0,004 pulgadas), para proporcionar una radioopacidad suficiente. Sin embargo, como se ha analizado anteriormente, la capacidad de aumentar el volumen del marcador aumentando el espesor de la pared del marcador está limitada por el aumento resultante en el perfil y la rigidez. En una realización actualmente preferida, el espesor de doble pared del marcador no es mayor de aproximadamente 0,1524 mm (0,006 pulgadas).

La Figura 1 ilustra dos marcadores radioopacos 12 fijados al miembro interno 14 de un catéter de globo 16. Durante el montaje del catéter 16, los marcadores se fijan al miembro interno antes de la colocación del miembro interno dentro del globo 18 y la fijación al mismo en 20. La iluminación fluoroscópica del dispositivo permite que el globo no radioopaco se sitúe respecto a una lesión gracias a la visibilidad de los marcadores radioopacos bajo fluoroscopia y sus posiciones conocidas respecto al globo. El catéter de globo 16 generalmente comprende un eje alargado que tiene un lumen de inflado y un lumen de cable de guía y un globo 18 con un extremo proximal y un extremo distal, asegurado de forma sellada a una sección distal del eje y un interior en comunicación fluida con el lumen de inflado. El eje típicamente comprende un miembro tubular externo que define el lumen de inflado, y el miembro tubular interno 14 que se extiende dentro de al menos una porción del lumen de inflado y que define el lumen del cable de guía.

La Figura 2 ilustra un cable de guía con un elemento de medición 22 donde una serie de marcadores radioopacos 24 están fijados al miembro de núcleo del cable de guía a las distancias de separación 26 preseleccionadas para permitir que el dispositivo se use como un tipo de regla para medir el tamaño de una lesión. La separación entre marcadores adyacentes puede controlarse mediante el uso de espaciadores tubulares radiotransparentes 28 que se adhieren similarmente al cable de guía subyacente. Tras el montaje de los marcadores radioopacos y los espaciadores radiotransparentes sobre al menos una sección distal del miembro de núcleo del cable de guía, se desliza un tubo termorretráctil de longitud suficiente sobre toda la sección del cable de guía y se calienta hasta la temperatura apropiada para provocar que tanto los marcadores como los espaciadores queden adheridos al miembro de núcleo del cable de guía.

La Figura 3 ilustra un cable de guía alternativo con un elemento de medición 30 donde una serie espaciada equitativamente de marcadores radioopacos de diferente tamaño 32a-e se fijan al miembro de núcleo del cable de guía 34 para permitir que el dispositivo se use para calibrar el tamaño de una lesión. La separación entre marcadores adyacentes puede controlarse mediante el uso de espaciadores tubulares radiotransparentes 36 que se adhieren similarmente al cable de guía subyacente. Tras el montaje de los marcadores radioopacos y los espaciadores radiotransparentes sobre el cable de guía y el miembro de núcleo, se desliza un tubo termorretráctil de suficiente longitud sobre toda la sección del cable de guía y se calienta a la temperatura apropiada para provocar que tanto los marcadores como los espaciadores queden adheridos al miembro de núcleo del cable de guía.

Aunque se ha descrito una forma particular de la invención, resultará evidente para los expertos en la materia que puedan hacerse diversas modificaciones sin alejarse del alcance de la invención. Más específicamente, pueden formarse marcadores de diferente forma y dimensiones y los marcadores pueden fijarse a cualquiera de una diversidad de dispositivos médicos que pueden beneficiarse de ser marcados de forma radioopaca. En consecuencia, no se pretende que la invención esté limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un marcador radioopaco, que comprende:
 - 5 a) una matriz polimérica,
 - b) partículas radioopacas dispuestas dentro de dicha matriz polimérica que tienen un diámetro promedio de al menos 2 micrómetros y un diámetro máximo de aproximadamente 20 micrómetros; y
 - 10 c) un agente humectante diferente de la matriz polimérica para facilitar la encapsulación de dichas partículas mediante dicho polímero, de manera que las partículas radioopacas comprendan del 90,8 al 93,2 por ciento en peso del marcador, donde dicho polímero es amida con bloques de poliéter y dichas partículas radioopacas son polvo de wolframio.
- 15 2. El marcador radioopaco de la reivindicación 1, donde las partículas radioopacas comprenden un 91,3 por ciento en peso del marcador.
3. El marcador radioopaco de la reivindicación 1, donde dicho agente humectante comprende poliolefina con injerto de anhídrido maleico.
- 20 4. El marcador radioopaco de la reivindicación 1, donde dichas partículas radioopacas son sustancialmente equiaxiales.
5. El marcador radioopaco de la reivindicación 4, donde dichas partículas son sustancialmente esféricas.
- 25 6. El marcador radioopaco de la reivindicación 1, que comprende además un antioxidante.
7. El marcador radioopaco de la reivindicación 1, donde dicho polímero es termoplástico.
8. El marcador radioopaco de la reivindicación 1, formado de tal manera que define una estructura tubular.
- 30 9. Un método para marcar de forma radioopaca un dispositivo médico (16, 22, 30) que comprende:
 - 35 a) proporcionar un marcador radioopaco polimérico flexible que contiene más del 30 por ciento en volumen y del 90,8 al 93,2 por ciento en peso de partículas radioopacas en una matriz polimérica con agente humectante diferente de la matriz polimérica, donde tales partículas comprenden polvo de wolframio y tienen un diámetro promedio de al menos 2 micrómetros y un diámetro máximo de aproximadamente 20 micrómetros, y dicho polímero comprende una amida con bloques de poliéter;
 - b) colocar con precisión dicho marcador sobre dicho dispositivo médico (16, 22, 30), y
 - c) enlazar por fusión dicho marcador en su sitio.
- 40 10. El método de la reivindicación 9, que comprende además disponer una longitud de tubo termorretráctil alrededor de dicho marcador situado con precisión y calentar dicho tubo.
- 45 11. El método de la reivindicación 9, donde dicho dispositivo médico comprende un catéter de globo (16) y dicho marcador está situado sobre un miembro interno dispuesto dentro de un globo expansible (18).
12. El método de la reivindicación 9, donde dicho dispositivo médico comprende un cable de guía (22, 30).
- 50 13. El método de la reivindicación 12, donde una pluralidad de dichos marcadores están unidos a dicho cable de guía (22, 30).
14. El método de la reivindicación 13, donde dichos marcadores están separados equitativamente entre sí para poder funcionar como una regla bajo inspección fluoroscópica.
- 55 15. El método de la reivindicación 13, donde dicho cable de guía (22, 30) incluye una característica radioopaca y donde cada uno de dichos marcadores está separado por una distancia preseleccionada de dicha característica.
16. El método de la reivindicación 13, donde cada uno de dichos marcadores tiene una longitud diferente de tal manera que funcionan como calibradores bajo inspección fluoroscópica.

