

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 354**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/22** (2006.01)

**A61M 11/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2011** **E 11745130 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015** **EP 2536341**

54 Título: **Sistema de administración de agente terapéutico y dispositivo para la aplicación localizada de sustancias terapéuticas en un conducto biológico**

30 Prioridad:

**18.02.2010 US 305626 P**

**15.02.2011 US 201161027391 P**

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

**22.03.2016**

73 Titular/es:

**CARDIOVASCULAR SYSTEMS, INC. (100.0%)**  
**651 Campus Drive**  
**St. Paul, MN 55112, US**

72 Inventor/es:

**SCHOENLE, VICTOR LEO;**  
**RIVERS, JODY LEE y**  
**DARLEY, JESSE C.**

74 Agente/Representante:

**LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen**

ES 2 564 354 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**

SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN DE AGENTE TERAPÉUTICO Y DISPOSITIVO PARA LA APLICACIÓN LOCALIZADA DE SUSTANCIAS TERAPÉUTICAS EN UN CONDUCTO BIOLÓGICO

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Campo de la invención

La invención se refiere a sistemas, dispositivos y métodos para el tratamiento de conductos biológicos con la administración localizada de agentes terapéuticos.

**Descripción de la Técnica Relacionada**

Se ha desarrollado una variedad de técnicas e instrumentos para su utilización en la eliminación o la reparación de los tejidos en los conductos biológicos, por ejemplo, sin limitación, los vasos sanguíneos y conductos corporales similares. Un objetivo frecuente de dichas técnicas e instrumentos es la eliminación de las placas ateroscleróticas en las arterias de un paciente. La aterosclerosis se caracteriza por la acumulación de depósitos de grasa (ateromas) en la capa íntima (debajo del endotelio) de los vasos sanguíneos de un paciente. Muy a menudo, con el tiempo, lo que inicialmente se deposita como material ateromatoso relativamente blando, rico en colesterol, se endurece en una placa aterosclerótica calcificada. Dichos ateromas limitan el flujo de sangre, y por lo tanto a menudo se denominan lesiones estenóticas o estenosis, en las que el material de bloqueo se denomina material estenótico. Si se dejan sin tratar, dichas estenosis pueden producir angina, hipertensión, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, dolor en las piernas y similares.

Los procedimientos de aterectomía rotacional se han convertido en una técnica común para eliminar dicho material estenótico. Dichos procedimientos se utilizan con mayor frecuencia para iniciar la apertura de lesiones calcificadas en las arterias coronarias. Con una gran frecuencia el procedimiento de aterectomía rotacional no se utiliza solo, sino que va seguido de un procedimiento de angioplastia con balón, lo que, a su vez, va seguido muy frecuentemente por la colocación de un stent para ayudar a mantener la permeabilidad de la arteria abierta. Para las lesiones no calcificadas, la angioplastia con balón se utiliza muy a menudo solamente para abrir la arteria, y los stents a menudo se colocan para mantener la permeabilidad de la arteria abierta. Sin embargo, los estudios han demostrado que un porcentaje significativo de pacientes que se han sometido a angioplastia con balón y que tenían un stent colocado en una arteria experimentan restenosis de stent, es decir, bloqueo del stent que se desarrolla con mayor frecuencia durante un período de tiempo como resultado del crecimiento excesivo de tejido cicatricial dentro del stent. En dichas situaciones, un procedimiento de aterectomía es el procedimiento preferido para eliminar el tejido cicatricial excesivo del stent (dado que la angioplastia con balón no es muy eficaz dentro del stent), restaurando de esta manera la permeabilidad de la arteria.

Se han desarrollado varios tipos de dispositivos de aterectomía rotacional para intentar eliminar el material estenótico. En un tipo de dispositivo, como por ejemplo el que se muestra en la patente nº US 4,990,134 (Auth), una fresa cubierta con un material de abrasión abrasivo como por ejemplo partículas de diamante se lleva al extremo distal de un eje de accionamiento flexible. La fresa se hace girar a alta velocidad (habitualmente, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 150,000-190,000 rpm) a la vez que se hace avanzar a través de la estenosis. Sin embargo, a medida que la fresa elimina tejido estenótico, también bloquea el flujo de sangre. Una vez que se ha hecho avanzar la fresa a través de la estenosis, se habrá abierto la arteria hasta un diámetro igual o sólo ligeramente mayor que el diámetro exterior máximo de la fresa. Con frecuencia se debe utilizar más de un tamaño de fresa para abrir una arteria hasta el diámetro deseado.

La patente nº US 5,314,438 (Shturman) describe otro dispositivo de aterectomía que tiene un eje de accionamiento con una sección del eje de accionamiento que tiene un diámetro ampliado, en que por lo menos un segmento de esta superficie ampliada está cubierta con un material abrasivo para definir un segmento abrasivo del eje de accionamiento. Cuando se gira a alta velocidad, el segmento abrasivo es capaz de eliminar tejido estenótico de una arteria. Aunque este dispositivo de aterectomía presenta ciertas ventajas con respecto al dispositivo de Auth debido a su flexibilidad, también es capaz solamente de abrir una arteria hasta un diámetro aproximadamente igual al diámetro de la superficie abrasiva ampliada del eje de accionamiento dado que el dispositivo no es excéntrico por naturaleza.

La patente nº US 6,494,890 (Shturman) da a conocer un dispositivo de aterectomía que tiene un eje de accionamiento con una sección excéntrica ampliada, en que al menos un segmento de esta sección ampliada está cubierto con un material abrasivo. Cuando se hace girar a alta velocidad, el segmento abrasivo es capaz de eliminar tejido estenótico de una arteria. El dispositivo es capaz de abrir una arteria hasta un diámetro que es mayor que el diámetro en reposo de la sección excéntrica ampliada debido, en parte, al movimiento de rotación orbital durante el funcionamiento a alta velocidad. Dado que la sección

excéntrica ampliada comprende cables de eje de accionamiento que no están unidos entre sí, la sección excéntrica ampliada del eje de accionamiento puede flexionarse durante la colocación dentro de la estenosis o durante el funcionamiento a alta velocidad. Esta flexión permite una abertura de diámetro más grande durante el funcionamiento a alta velocidad, pero también puede proporcionar menos control de lo deseado sobre el diámetro de la arteria realmente erosionada.

La patente n° US 5,681,336 (Clement) proporciona una fresa excéntrica de eliminación de tejido con un revestimiento de partículas abrasivas fijadas a una parte de su superficie exterior mediante un material de unión adecuado. Sin embargo, esta construcción resulta limitada ya que, tal como Clement explica en la Col. 3, líneas 53 a 55, la fresa asimétrica se hace girar a "velocidades más bajas de las que se utilizan con dispositivos de ablación de alta velocidad, para compensar el calor o desequilibrio." Es decir, dado el tamaño y la masa de la fresa sólida, no es factible hacer rotar la fresa a las altas velocidades utilizadas durante los procedimientos de aterectomía, es decir, 20,000-200,000 rpm. Esencialmente, el centro de masa desplazado del eje de rotación del eje de accionamiento provocaría el desarrollo de una fuerza centrífuga significativa, ejerciendo una presión excesiva sobre la pared de la arteria y creando un exceso de calor y unas partículas excesivamente grandes.

Otro método de tratamiento de los vasos ocluidos puede incluir la utilización de stents. Los stents pueden ser colocados en el lugar de una estenosis y expandirse para ampliar el vaso, y quedan en posición como un implante de vaso.

No importa la técnica que se utiliza para abrir un conducto ocluido, por ejemplo, un vaso sanguíneo, y restaurar el flujo normal del fluido a través del mismo, sigue existiendo un problema: la restenosis. Un porcentaje determinado de los conductos y vasos tratados se re-ocluirá (restenosis) después de un cierto período de tiempo; se produce en hasta el 40-50% de los casos. Cuando se produce la restenosis, se puede repetir el procedimiento original o se puede utilizar un método alternativo para restablecer el flujo del fluido, por ejemplo, sangre.

La similitud relevante compartida por cada uno de los métodos de tratamiento anteriores es que cada uno da como resultado un trauma en la pared del conducto. La restenosis se produce por una variedad de razones; cada una de las cuales implica un trauma. Pueden formarse pequeños coágulos en la pared arterial. Pequeños desgarros en la pared exponen la sangre a materiales extraños y proteínas que son altamente trombogénicos. Los coágulos resultantes pueden crecer poco a poco e incluso pueden contener hormonas de crecimiento liberadas por las plaquetas dentro del coágulo. Por otra parte, las hormonas de crecimiento liberadas por otras células, por ejemplo, los macrófagos, pueden hacer que las células del músculo liso y los fibroblastos en la región afectada se multipliquen de forma anormal. Puede existir una lesión en la pared del conducto debido a los métodos anteriores que provoca una inflamación que puede dar como resultado el crecimiento de nuevo tejido.

Es sabido que determinadas sustancias terapéuticas pueden tener un efecto positivo en la prevención y/o inhibición de la restenosis. En la aplicación de estas sustancias en la región afectada en una dosis terapéutica se presentan varias dificultades. Por ejemplo, la región en necesidad de tratamiento es muy pequeña y localizada. El flujo de fluido, por ejemplo, sangre, en el conducto es continuo, lo que provoca un límite de flujo a lo largo de la pared que debe ser interrumpido de forma que las sustancias terapéuticas puedan llegar a la región localizada de interés dentro de un intervalo de dosis considerado terapéutico. La técnica no proporciona adecuadamente un mecanismo para superar este límite de flujo y tratar la región de interés; eligiendo por el contrario generalmente colocar la sustancia terapéutica en el flujo general del conducto, ya sea por medios intravenosos o por infusión intra-lumen, en una dosis que es mucho mayor que la terapéutica ya que la mayoría de la sustancia terapéutica simplemente fluirá aguas abajo y, o bien será absorbida sistémicamente, o bien será eliminada como residuo. Por ejemplo, las medicaciones intravenosas se suministran sistémicamente por vía intravenosa, o regional, por ejemplo, a través de infusión intra-lumen sin atacar la región afectada. Dicha exposición sistémica innecesaria tiene como consecuencia unos resultados adversos desconocidos e innecesarios en las regiones, el tejido, y/o los órganos que se encuentran distantes de la región de interés. Claramente, la administración sistémica y la exposición no resultan muy adecuadas para el tratamiento de enfermedades o condiciones que tienen una sola región intra-lumen de interés.

La utilidad potencial de la aplicación localizada de una dosis terapéutica de sustancias terapéuticas no se limita al tratamiento de las arterias coronarias. Más allá de la administración a la arteria coronaria, otras localizaciones de la aterosclerosis, por ejemplo, las arterias renal, ilíaca, femoral, pierna distal y carótida, así como injertos de vena safena, injertos sintéticos y derivaciones arterio-venosas utilizados para hemodiálisis serían conductos biológicos apropiados para un método y un mecanismo de administración localizada de sustancias terapéuticas. La utilidad potencial tampoco se limita a los vasos sanguíneos; cualquier conducto biológico que tiene una región de interés susceptible de tratamiento puede beneficiarse de un método y un mecanismo de tratamiento de este tipo.

La presente invención supera estas deficiencias.

Otros documentos de la técnica anterior conocidos son WO 00/76573 A1 que describe dispositivos y sistemas médicos para la administración localizada de información genética en una localización objetivo dentro del cuerpo de un mamífero, y WO 2009/096822 A1 que describe un dispositivo de administración de fármacos que comprende un elemento de polímero conductor y un elemento que incorpora una sustancia que contiene una sustancia.

El documento D1 (US 5681336 A1), que forma la base del preámbulo de la reivindicación 1, describe un sistema de aterectomía rotacional para administrar al menos un agente terapéutico a una pared de lumen biológico durante un procedimiento de aterectomía rotacional de alta velocidad que incluye un cabezal de abrasión excéntrico con aberturas de infusión en comunicación fluida con un depósito de agente terapéutico.

#### BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona un sistema de aterectomía rotacional de alta velocidad para la aplicación localizada de sustancias terapéuticas dentro de un conducto biológico tal como se indica en la reivindicación independiente. Las realizaciones preferentes de la invención se describen en las reivindicaciones dependientes. Una realización preferente comprende un dispositivo de aterectomía rotacional que tiene un eje de accionamiento flexible, alargado y giratorio que tiene un lumen y con un cabezal de abrasión ampliado excéntrico que tiene al menos un orificio de aplicación unido a través del mismo y en comunicación con una vaina de administración de agente terapéutico y un actuador controlado por el operador. A continuación se pueden rociar las sustancias terapéuticas radialmente hacia fuera desde el/los agujero(s) de aplicación en el cabezal de abrasión excéntrico durante y/o después de la rotación de alta velocidad del cabezal. Otra realización preferente comprende compartimentos en el cabezal de abrasión que contienen agente(s) terapéutico(s) para su liberación durante la rotación de alta velocidad. En cada caso, la(s) sustancia(s) terapéutica(s) se administra(n) con las fuerzas radiales resultantes de la rotación orbital de alta velocidad del cabezal de abrasión excéntrico, accionando la(s) sustancia(s) terapéutica(s) hacia la pared del conducto.

De esta manera, se consigue la aplicación de al menos una dosis terapéutica de la(s) sustancia(s) terapéutica(s) en la región afectada utilizando las fuerzas radiales suministradas y generadas por la rotación de alta velocidad del cabezal de abrasión ampliado excéntrico, a la vez que reduciendo al mínimo la exposición sistémica y los efectos secundarios no deseados que la acompañan. Como consecuencia, se elimina la necesidad de administrar dosis super-terapéuticas.

Uno de los objetos de la invención es proporcionar un sistema de aterectomía por rotación de alta velocidad, con el fin de suministrar una dosis terapéutica de al menos una sustancia terapéutica a una región afectada en una pared de conducto biológico.

Las figuras y la descripción detallada que siguen ejemplifican más particularmente estas realizaciones de la invención.

#### BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La invención puede entenderse más completamente en consideración de la siguiente descripción detallada en relación con los dibujos adjuntos, que son tal como se indica a continuación.

La FIG. 1 es una vista en perspectiva de un sistema de administración de agente terapéutico de ejemplo que comprende un cabezal de abrasión excéntrico de un dispositivo de aterectomía rotacional de la invención;

La FIG. 2A es una vista en perspectiva del cabezal de abrasión excéntrico de la Fig. 1;

La FIG. 2B es una vista inferior del cabezal de abrasión excéntrico de la Fig. 1;

La FIG. 2C es una vista en sección transversal longitudinal del cabezal de abrasión excéntrico de la Fig. 1;

La FIG. 3 es una vista en sección transversal que ilustra tres posiciones diferentes del cabezal de abrasión excéntrico ampliado de rotación rápida de un dispositivo de aterectomía rotacional de alta velocidad de ejemplo;

La FIG. 4 es una vista esquemática correspondiente a las tres posiciones del cabezal de abrasión ampliado excéntrico de rotación rápida que se ilustra en la Fig. 3;

La FIG. 5 es un gráfico de la fuerza centrífuga generada por un cabezal de abrasión excéntrico ampliado de un dispositivo de aterectomía rotacional de alta velocidad de ejemplo en relación con la velocidad de rotación del cabezal de abrasión excéntrico;

La FIG. 6 es una vista en perspectiva de un sistema de administración de agente terapéutico de ejemplo que comprende un cabezal de abrasión excéntrico de un dispositivo de aterectomía rotacional;

La FIG. 7 es una vista en perspectiva de un cabezal de abrasión excéntrico de la Fig. 6;

La FIG. 8 es una vista en sección transversal longitudinal del cabezal de abrasión excéntrico de la Fig. 7;

La FIG. 9 es una vista en perspectiva de un sistema de administración de agente terapéutico de ejemplo que comprende un cabezal de abrasión excéntrico de un dispositivo de aterectomía rotacional;

La FIG. 10 es una vista en corte parcial de un sistema de administración de agente terapéutico de ejemplo;

La FIG. 11 es una vista en sección transversal y en sección longitudinal del cabezal de abrasión excéntrico de la Fig. 10;

La FIG. 12 es una vista en perspectiva de un sistema de administración de agente terapéutico de ejemplo que comprende un dispositivo de aterectomía rotacional;

La FIG. 13 es una vista en sección transversal de corte parcial del sistema de administración de agente terapéutico de la Fig. 12;

La FIG. 14 es una vista en perspectiva de un sistema de administración de agente terapéutico de ejemplo que comprende un cabezal de abrasión excéntrico de un dispositivo de aterectomía rotacional; y

La FIG. 15 es una vista en sección transversal de corte parcial del sistema de administración de agente terapéutico de la invención de acuerdo con la reivindicación 1.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION, INCLUYENDO EL MEJOR MODO

Aunque la invención es susceptible de diversas modificaciones y formas alternativas, los detalles de la misma se muestran a modo de ejemplo en los dibujos y se describen en detalle en el presente documento. Debe entenderse, sin embargo, que la intención no es limitar la invención a las realizaciones particulares descritas. Por el contrario, la intención es cubrir todas las modificaciones, equivalentes y alternativas que entren dentro del ámbito de la invención.

Para los fines de la presente invención, se aplican los siguientes términos y definiciones:

"Trastorno corporal" se refiere a cualquier condición que afecta negativamente a la función del cuerpo.

El término "tratamiento" incluye la prevención, reducción, demora, estabilización y/o eliminación de un trastorno corporal, por ejemplo, un trastorno vascular. En ciertas realizaciones, el tratamiento comprende la reparación de daño causado por el trastorno corporal, por ejemplo, vascular, y/o la intervención del mismo, incluyendo pero sin limitación la intervención mecánica.

Un "agente terapéutico" comprende cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto, incluyendo, pero sin limitación, terapéutico, profiláctico o de diagnóstico. Por lo tanto, los agentes terapéuticos pueden comprender antiinflamatorios, antiinfecciosos, analgésicos, antiproliferativos, y similares, incluyendo pero sin limitación fármacos anti-restenosis. Los agentes terapéuticos comprenden además células madre de mamíferos. Agente terapéutico tal como se utiliza en el presente documento incluye además otros fármacos, materiales genéticos y materiales biológicos. Los materiales genéticos significan ADN o ARN, incluyendo, sin limitación, de ADN/ARN que codifica una proteína útil, destinado a ser insertado en un cuerpo humano incluyendo vectores virales y vectores no virales. Los vectores virales incluyen adenovirus, adenovirus extraídos, virus adeno-asociados, retrovirus, virus alfa, lentivirus, virus del herpes simple, células modificadas ex vivo (por ejemplo, células madre, fibroblastos, mioblastos, células satélite, pericitos, cardiomiocitos, miocitos esqueléticos, macrófagos), virus competentes de replicación, y vectores híbridos. Los vectores no virales incluyen cromosomas artificiales y minicromosomas, vectores de ADN plásmidico, polímeros catiónicos, copolímeros de injerto, PVP de polímeros neutros, SP1017, lípidos o lipoplexos, nanopartículas y micropartículas con y sin secuencias de acceso, como el dominio de

transducción de proteína (PTD). Los materiales biológicos incluyen células, levaduras, bacterias, proteínas, péptidos, citoquinas y hormonas. Ejemplos de péptidos y proteínas incluyen factores de crecimiento (FGF, FGF-1, FGF-2, VEGF, Factores de Crecimiento Endotelial Mitogénico, y factores de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante .alfa. y .beta., factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de necrosis tumoral .alfa., factor de crecimiento de hepatocitos y la factor de crecimiento similar a la insulina), factores de transcripción, proteincinasas, inhibidores de CD, timidina quinasa, y proteínas morfogénicas de hueso. Estas proteínas diméricas pueden proporcionarse como homodímeros, heterodímeros, o como combinaciones de los mismos, solos o junto con otras moléculas.

- 10 Los agentes terapéuticos también incluyen células que pueden ser de origen humano (autólogo o alogénico), o de una fuente animal (xenogénicas), diseñados genéticamente, si se desea, para suministrar proteínas de interés en el sitio de trasplante. Las células que entran dentro de la definición de agentes terapéuticos en el presente documento incluyen además médula ósea completa, células mononucleares derivadas de médula ósea, células progenitoras (por ejemplo, células progenitoras endoteliales) células madre (por ejemplo, mesenquimales, hematopoyéticas, neuronales), células madre pluripotentes, fibroblastos, macrófagos y células satélite.

Agente terapéutico también incluye sustancias no genéticas, tales como: agentes anti-trombogénicos como por ejemplo la heparina, derivados de heparina, y uroquinasa; agentes anti-proliferativos como por ejemplo enoxaprina, angiopentina, o anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la proliferación de células de músculo liso, hirudina, y ácido acetilsalicílico, amlodipina y doxazosina; agentes antiinflamatorios como por ejemplo glucocorticoides, betametasona, dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina; agentes antiproliferativos/antineoplásicos/anti-mióticos como por ejemplo paclitaxel, 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, metotrexato, azatioprina, adriamicina y mutamicina; inhibidores de la endostatina, angiostatina y timidina quinasa, taxol y sus análogos o derivados; agentes anestésicos como por ejemplo lidocaína, bupivacaína y ropivacaína; anticoagulantes como la heparina, compuestos de antitrombina, antagonistas de los receptores plaquetarios, anticodios anti-trombina, anticuerpos del receptor anti-plaquetas, aspirina, dipiridamol, protamina, hirudina, inhibidores de prostaglandina, inhibidores de plaquetas y péptidos antiplaquetarios transmitidos por garrapatas; promotores del crecimiento celular vascular como por ejemplo factores de crecimiento, factores de crecimiento endotelial vascular, receptores del factor de crecimiento, activadores transcripcionales, y promotores traslacionales; inhibidores del crecimiento de células vasculares como por ejemplo los agentes antiproliferativos, inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, represores transcripcionales, represores traslacionales, inhibidores de la replicación, anticuerpos inhibidores, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento, moléculas bifuncionales que consisten en un factor de crecimiento y una citotoxina, moléculas bifuncionales que consisten en un anticuerpo y una citotoxina; agentes reductores del colesterol; agentes vasodilatadores; y agentes que interfieren con los mecanismos vasoactivos endógenos; antioxidantes, como por ejemplo probucol; agentes antibióticos, como la penicilina, cefoxitina, oxacilina, tobramicina; sustancias angiogénicas, como por ejemplo factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos, estrógenos incluyendo estradiol (E2), estriol (E3) y 17-Beta Estradiol; y fármacos para la insuficiencia cardíaca, como por ejemplo digoxina, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo captopril y enalapril. El material biológicamente activo se puede utilizar con (un) material(es) biológicamente no activo(s) que incluye(n) un disolvente, un vehículo o un excipiente, como por ejemplo isobutirato de sacarosa de etilo, etanol, n-metil pimolidona, sulfóxido de dimetilo, benxoato bencilo y acetato de bencilo.

Además, "agente terapéutico" incluye, en particular, en un método terapéutico preferido de ejemplo que comprende la administración de al menos un agente terapéutico en un vaso de mamífero traumatizado de procedimiento, por ejemplo, mediante un procedimiento de angioplastia o aterectomía, para inhibir la reestenosis. Preferiblemente, el agente terapéutico es un inhibidor citoesquelético o un inhibidor de músculo liso, incluyendo, por ejemplo, taxol y funcionales análogos, equivalentes o derivados de los mismos tales como taxotere, paclitaxel, Abraxane TM, coroxane TM o una citocalasina, como por ejemplo citocalasina B, citocalasina C, citocalasina A, citocalasina D o análogos o derivados de los mismos.

55 Ejemplos específicos adicionales de "agentes terapéuticos" que pueden ser aplicados a un lumen corporal utilizando varias realizaciones de la presente invención comprenden, sin limitación:

- 60 L-arginina;  
Células Adiposas;  
Células alteradas genéticamente, por ejemplo, siembra de células endoteliales autólogas transfectadas con el gen de la beta-galactosidasa sobre una superficie arterial lesionada;  
Eritromicina;  
Penicilina;  
Heparina;

- Aspirina;  
Hidroclotisona;  
Dexametasona;  
Forskolina;  
5 Inhibidores de GP IIb-IIIa;  
Ciclohexano;  
Inhibidores Kinsase Rho;  
Rapamicina;  
10 Histamina;  
Nitroglicerina;  
Vitamina E;  
Vitamina C;  
Células madre;  
15 Hormonas de crecimiento;  
Hirudina;  
Hirulog;  
Argatroban;  
Vapirprost;  
20 Prostaciclina;  
Dextrano;  
Eritropoyetina;  
Factor de crecimiento endotelial;  
Factor de crecimiento epidérmico;  
Factor A de enlace nuclear;  
25 Factor de crecimiento vascular endotelial;  
Factores de crecimiento de fibroblastos;  
Trombina;  
Inhibidor de la trombina; y  
30 Glucosamina, entre muchas otras sustancias terapéuticas.
- El sistema de administración de agente terapéutico de la presente invención se puede utilizar para aplicar el agente terapéutico a cualquier superficie de un lumen del cuerpo donde se puede insertar un catéter. Dicho lumen de cuerpo incluye, entre otros, los vasos sanguíneos, el tracto urinario, la vasculatura coronaria, el esófago, la tráquea, el colon, y el tracto biliar.
- 35 La FIG. 1 ilustra un sistema de aterectomía por rotación de alta velocidad conocido, algunos elementos del cual se utilizan en diversas formas de realización de la presente invención. El dispositivo incluye una parte de mango 10, un eje de accionamiento flexible alargado 20 que tiene un cabezal de abrasión excéntrico ampliado 28, y un catéter alargado 13, ilustrado con líneas de trazos, que se extiende
- 40 distalmente desde la parte de mango 10. El eje de accionamiento 20 se construye a partir de cable enrollado helicoidalmente tal como es conocido en la técnica y el cabezal de abrasión 28 está unido fijamente al mismo. El catéter 13 tiene un lumen L en el que el eje de accionamiento 20 está dispuesto de forma deslizable y comprende además un extremo distal.
- 45 El mango 10 contiene deseablemente una turbina (o un mecanismo de accionamiento rotacional similar) para hacer girar el eje de accionamiento 20 a altas velocidades. El mango 10 habitualmente puede estar conectado a una fuente de alimentación, como por ejemplo aire comprimido suministrado a través de un tubo 16. Se puede proporcionar también un par de cables de fibra óptica 25, alternativamente, se puede
- 50 utilizar un solo cable de fibra óptica, para el control de la velocidad de rotación de la turbina y el eje de accionamiento 20. Los detalles relativos a dichos mangos e instrumentación asociada son bien conocidos en la industria. El mango 10 también incluye deseablemente un botón de control 11 para hacer avanzar y retraer la turbina y el eje de accionamiento 20 con respecto al catéter 13 y el cuerpo del mando.
- 55 Pasando ahora a las Figuras 2A, 2B y 2C, el cabezal de abrasión excéntrico ampliado 28 de un sistema de administración de agente terapéutico. El eje de accionamiento 20 tiene un eje de rotación 21 que es coaxial con el cable de guía 15, y el cable de guía 15 está dispuesto dentro del lumen del eje de accionamiento 20 tal como se ilustra en la Fig. 1.
- 60 El cabezal de abrasión 28 puede comprender al menos una superficie de eliminación de tejido 37 en la(s) superficie(s) externa(s) de la parte intermedia 35, la parte distal 40 y/o la parte proximal 30 para facilitar la abrasión de la estenosis durante la rotación a alta velocidad. La superficie de eliminación de tejido 37 puede comprender un recubrimiento de un material abrasivo 24 unido a la(s) superficie(s) externa(s) de la parte intermedia 35, la parte distal 40 y/o la parte proximal 30 del cabezal de abrasión 28. El material abrasivo puede ser cualquier material adecuado, como por ejemplo polvo de diamante, sílice fundida,
- 65 nitrato de titanio, carburo de tungsteno, óxido de aluminio, carburo de boro u otros materiales cerámicos. Preferiblemente, el material abrasivo se compone de virutas de diamante (o partículas de polvo de diamante) unidas directamente a la(s) superficie(s) de eliminación de tejido mediante un aglutinante

adecuado – dicha unión puede lograrse utilizando técnicas bien conocidas, tales como por ejemplo galvanoplastia convencional o tecnologías de fusión, (ver, por ejemplo, la patente n° US 4,018,576). Alternativamente la superficie externa de eliminación de tejido puede comprender una rugosidad mecánica o química de la(s) superficie(s) externa(s) de la parte intermedia 35, la parte distal 40 y/o la parte proximal 30 para proporcionar un tejido abrasivo adecuado de eliminación de superficie 37. En

5 todavía otra variación, la superficie externa puede ser grabada o cortada (por ejemplo, con un láser) para proporcionar superficies abrasivas pequeñas pero eficaces. También se pueden utilizar otras técnicas similares para proporcionar una superficie adecuada de eliminación de tejido 37.

10 Un lumen o ranura 23 cerrado al menos parcialmente puede estar provisto longitudinalmente a través del cabezal de abrasión ampliado 28 a lo largo del eje de rotación 21 del eje de accionamiento 20 para fijar el cabezal de abrasión 28 al eje de accionamiento 20 de una manera bien conocida por los expertos en la técnica. En el ejemplo que se muestra, se proporciona una sección ahuecada 25 para disminuir la masa del cabezal de abrasión 28 con el fin de facilitar la abrasión atraumática y mejorar la previsibilidad de

15 control de la vía orbital del cabezal de abrasión 28 durante el funcionamiento a alta velocidad, es decir, de 20,000 a 200,000 rpm. El cabezal de abrasión 28 puede estar unido de forma fija al eje de accionamiento 20, en el que el eje de accionamiento comprende una sola unidad. El tamaño y la forma de la sección ahuecada 25 pueden modificarse para optimizar la trayectoria de rotación orbital del cabezal de abrasión 28 para velocidades de rotación particularmente deseables. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente las diversas configuraciones posibles, cada una de las cuales se encuentra dentro del alcance de la presente invención. Otros ejemplos del cabezal de abrasión excéntrico 28 pueden no comprender una sección ahuecada 25.

20 Las Figuras. 2A-2C ilustran la parte distal 30 y la parte proximal 40 de forma y longitud aproximadamente simétricas. Las realizaciones alternativas pueden aumentar la longitud de la parte proximal 30 o de la parte distal 40, para crear un perfil asimétrico.

30 El cabezal de abrasión ampliado excéntrico 28 tiene un centro de masa que está separado radialmente hacia fuera del eje de rotación longitudinal 21 del eje de accionamiento 20. Tal como se describirá en mayor detalle a continuación, al compensar el centro de masa del eje de rotación del eje de accionamiento 21 se proporciona al cabezal de abrasión ampliado 28 una excentricidad que le permite abrir una arteria hasta un diámetro sustancialmente más grande a través del movimiento orbital, que se describe más adelante, que el diámetro nominal del cabezal de abrasión ampliado excéntrico 28, preferiblemente el diámetro abierto es al menos dos veces más grande que el diámetro nominal en reposo del cabezal de abrasión excéntrico ampliado 28.

35 Son posibles variaciones adicionales del cabezal de abrasión excéntrico ampliado 28, incluyendo una disposición en la que los giros del cable del eje de accionamiento se agrandan en un lado del eje de transmisión, pero no el lado opuesto, creando un desplazamiento del centro de masa del eje de rotación 21. Esta disposición se da a conocer en la patente n° US 6.494.890 de Shturman. La parte significativa del cabezal de abrasión excéntrico ampliado 28 es que se crea la excentricidad, es decir, que el centro de masa del cabezal de abrasión ampliado excéntrico está desplazado del eje de rotación del eje de accionamiento. Dicha excentricidad acciona un patrón orbital de rotación del cabezal de abrasión ampliado excéntrico 28 tal como se discutirá más adelante.

40 Por consiguiente, se debe entender que, tal como se utiliza en el presente documento, la palabra "excéntrico" se define y se utiliza en el presente documento para hacer referencia a una diferencia en la localización entre el centro geométrico del cabezal de abrasión ampliado 28 y el eje de rotación 21 del eje de accionamiento 20, o a una diferencia en la localización entre el centro de masa 29 del cabezal de abrasión ampliado 28 y el eje de rotación 21 del eje de accionamiento 20. Cualquiera de dichas diferencias, a las velocidades de rotación apropiadas, permitirá que el cabezal de abrasión excéntrico ampliado 28 abra una estenosis hasta un diámetro sustancialmente mayor que el diámetro nominal del cabezal de abrasión excéntrico ampliado 28. Por otra parte, para un cabezal de abrasión excéntrico ampliado 28 que tiene una forma que no es una forma geométrica regular, el concepto de "centro geométrico" puede aproximarse mediante la localización del punto medio de la cuerda más larga que se extrae a través del eje de rotación 21 del eje de accionamiento 28 y conecta dos puntos en un perímetro de una sección transversal tomada en una posición en la que el perímetro del cabezal de abrasión ampliado excéntrico 28 tiene su longitud máxima.

45 El cabezal de abrasión del dispositivo de administración de agente terapéutico de la invención puede estar construido en acero inoxidable, tungsteno, titanio o un material similar. El cabezal de abrasión puede ser una construcción unitaria de pieza única o, alternativamente, puede ser un conjunto de dos o más componentes del cabezal de abrasión encajados y fijados para lograr los objetos de la presente invención.

60 La medida en la que una estenosis en una arteria se puede abrir hasta un diámetro mayor que el diámetro nominal del cabezal de abrasión excéntrico ampliado de la presente invención depende de varios



parámetros, incluyendo la forma del cabezal de abrasión excéntrico ampliado, la masa del cabezal de abrasión excéntrico ampliado, la distribución de esa masa y, por lo tanto, la ubicación del centro de masa dentro del cabezal de abrasión con respecto al eje de rotación del eje de accionamiento, y la velocidad de rotación.

La velocidad de rotación es un factor significativo en la determinación de la fuerza centrífuga con la que se presiona la superficie de eliminación de tejido 37 del cabezal de abrasión excéntrico 28 contra el tejido estenótico, permitiendo de esta manera que el operador controle la velocidad de eliminación de tejido. El control de la velocidad de rotación del cabezal de abrasión excéntrico 28 permite también, en cierta medida, el control sobre el diámetro máximo al que el dispositivo abrirá una estenosis. Los solicitantes también han descubierto que la capacidad de controlar de manera fiable la fuerza con la que se presiona la superficie de eliminación de tejido contra el tejido estenótico, no sólo permite que el operador controle mejor la tasa de eliminación de tejido sino que también proporciona un mejor control del tamaño de las partículas que están siendo eliminadas. El control de la velocidad de rotación del cabezal de abrasión excéntrico 28 también permite el control sobre las fuerzas centrífugas generadas radialmente hacia fuera desde el cabezal giratorio de abrasión 28. Este control de las fuerzas centrífugas permite el control de la eficiencia de mover los agentes terapéuticos radialmente desde el punto de liberación y hacia el lumen/la pared del conducto biológico.

Las FIG. 3 y 4 ilustran la trayectoria orbital generalmente en espiral tomada por el cabezal de abrasión excéntrico 28, en que el cabezal de abrasión 28 se muestra en relación con el cable de guía 15 sobre el cual se ha avanzado el cabezal de abrasión 28. El paso de la trayectoria en espiral en las Fig. 3 y 4 se ha exagerado a título ilustrativo - en realidad, cada trayectoria espiral del cabezal de abrasión excéntrico 28 elimina sólo una capa muy delgada de tejido a través del cabezal de abrasión 28, y muchos, muchos de esos pases en espiral son realizados por el cabezal de abrasión ampliado excéntrico 28 mientras el dispositivo se mueve repetidamente hacia adelante y hacia atrás a través de la estenosis para abrir completamente la estenosis. Las Fig. 3 y 4 muestran esquemáticamente tres posiciones de rotación diferentes del cabezal de abrasión excéntrico ampliado 28 de un dispositivo de aterectomía rotacional. En cada posición la superficie abrasiva del cabezal de abrasión excéntrico ampliado 28 hace contacto con la placa "P" que va a ser eliminada - las tres posiciones se identifican por tres puntos diferentes de contacto con la placa "P", que son los puntos que se designan en el dibujo como puntos B1, B2, y B3. Debe observarse que en cada punto es generalmente la misma parte de la superficie abrasiva del cabezal de abrasión excéntrico ampliado 28 la que contacta con el tejido de la parte de la eliminación de tejido de superficie 37 que está radialmente más distante del eje de rotación del eje de accionamiento.

Aunque no se desea quedar limitado a ninguna teoría particular de funcionamiento, los solicitantes creen que la compensación del centro de masa del eje de rotación 21 produce un movimiento "orbital" del cabezal de abrasión excéntrico 28, en que el diámetro de la "órbita" es controlable mediante la variación de, entre otras cosas, la velocidad de rotación del eje de accionamiento 20. Los solicitantes han demostrado empíricamente que variando la velocidad de rotación del eje de accionamiento 20 se puede controlar la fuerza centrífuga instando a la eliminación de tejido de superficie 37 del cabezal de abrasión excéntrico 28 contra la superficie de la estenosis. La fuerza centrífuga puede determinarse de acuerdo con la fórmula:

$$F_c = m \Delta x (\pi n/30)^2$$

donde  $F_c$  es la fuerza centrífuga,  $m$  es la masa del cabezal de abrasión excéntrico ampliado,  $\Delta x$  es la distancia entre el centro de masa del cabezal de abrasión excéntrico 28 y el eje de rotación 21 del eje de accionamiento 20, y  $n$  es la velocidad de rotación en revoluciones por minuto (rpm). El control de esta fuerza  $F_c$  proporciona control sobre la rapidez con la que se elimina el tejido, control sobre el diámetro máximo al que el dispositivo abrirá una estenosis, y un mejor control sobre el tamaño de partícula del tejido que está siendo eliminado. Además, este control de las fuerzas centrífugas permite el control de la eficiencia de la conducción de agentes terapéuticos radialmente desde el punto de liberación y hacia el lumen/la pared del conducto biológico.

El gráfico mostrado en la Fig. 5 ilustra los cálculos de la fuerza centrífuga máxima  $F_c$  con la que un cabezal de abrasión excéntrico 28 de ejemplo, que tiene un diámetro máximo de aproximadamente 1.75 mm, puede presionar contra una superficie de una estenosis a velocidades de rotación de hasta aproximadamente 200,000 rpm. El control de esta fuerza  $F_c$  proporciona control sobre la rapidez con la que se elimina el tejido, el control sobre el diámetro máximo al que el dispositivo abrirá una estenosis, y un mejor control sobre el tamaño de partícula del tejido que está siendo eliminado. Utilizar esta fuerza  $F_c$  para ayudar en la administración de sustancias terapéuticas administradas en la trayectoria orbital del cabezal de abrasión excéntrico de rotación de alta velocidad hacia la pared objeto del lumen o el conducto biológico es uno de los focos de la presente invención en sus diversas formas de realización.

Volviendo de nuevo a las Fig. 6-8, se describirá un sistema de administración de agente terapéutico. La Fig. 6 ilustra un sistema de administración terapéutico 100 con los mismos elementos que se describen en

relación con la Fig. 1 más arriba, con una excepción: el cabezal de abrasión excéntrico 28A comprende al menos uno, y preferiblemente una pluralidad de compartimentos 110 en su alojamiento. El/los compartimento(s) 110 está(n) dispuesto(s) en una o más de entre la parte proximal 30, la parte intermedia 35 y la parte distal 40, tal como se aprecia mejor en las Fig. 7 y 8. El/los compartimento(s) 110 está(n) pre-llenado(s) con al menos un agente terapéutico 115 y a continuación la superficie externa del cabezal de abrasión excéntrico 28A se reviste 120 a fin de sellar temporalmente el/los compartimento(s) 110 con el al menos un agente terapéutico 115 en el mismo. Dicho sellado de revestimiento puede lentamente ir quedando desgastado durante el procedimiento de aterectomía, por ejemplo, un polietileno o material similar de manera que cuando el revestimiento se desgasta, se abre(n) el/los compartimento(s) 110, exponiendo el al menos un agente terapéutico(s) 115 en los mismos hacia el lumen o conducto biológico. Otros recubrimientos 110 son bien conocidos en la técnica y pueden comprender un revestimiento que se disuelve lentamente en caso de exposición a líquidos y similares. Alternativamente, en lugar de recubrir la superficie exterior del cabezal de abrasión excéntrico 28A para cubrir el/los compartimento(s) 110, el/los compartimento(s) individual(es) 110 se puede(n) recubrir y sellar, con lo cual el revestimiento se puede desgastar y/o disolver lentamente durante el procedimiento de aterectomía.

El revestimiento 120 se retira preferiblemente del/de los compartimento(s) 110 durante el procedimiento de aterectomía. Por lo tanto, las fuerzas radiales generadas por el movimiento orbital y las fuerzas centrífugas del cabezal de abrasión excéntrico 28A, con su centro de masa desplazado del eje de rotación 21 del eje de accionamiento 20, trabajarán para expulsar el al menos un agente terapéutico 115 del/de los compartimento(s) 110 en una dirección generalmente radial, tal como se ilustra mediante las flechas en la Fig. 8. La exposición continuada del/de los agente(s) terapéutico(s) expulsado(s), liberado(s) 115 al cabezal de abrasión excéntrico 28A de rotación orbital a alta velocidad expone todavía más al/a los agente(s) terapéutico(s) liberado(s) 115 a las fuerzas radiales generadas por el cabezal 28A. Estas fuerzas radiales, combinadas con el impacto físico de algunos de los agentes terapéuticos 115 que tenderán a lanzar el/los agente(s) hacia el exterior radialmente, empujan de forma motriz el/los agente(s) terapéutico(s) radialmente hacia fuera, hacia la pared del lumen objeto o el conducto biológico. En última instancia, estas fuerzas harán que el/los agente(s) terapéutico(s) impacte(n) sobre la pared del lumen o conducto biológico, una cantidad significativa del cual/de los cuales afectará la pared con la fuerza suficiente como para ser aplicada a la pared en la que se realiza el valor terapéutico del/de los agente(s) terapéutico(s) impactado(s). Este proceso se describe con cierto detalle en Ramazani-Rend, et al, "Experimental and numerical investigation of orbital atherectomy: absence of cavitation", J. Biomedical Science and Engineering 2010, 3, 1108-1116. Dado que el procedimiento de aterectomía se realiza antes de la aplicación del agente terapéutico 115, el lumen o pared del conducto biológico está recién lijado y, por lo tanto, particularmente receptivo al agente terapéutico radialmente impulsado 115.

La FIG. 9 ilustra un sistema de administración de agente terapéutico 200 que comprende un sistema de aterectomía por rotación de alta velocidad. El dispositivo incluye una parte de mango 10, un eje de accionamiento flexible alargado 20 que tiene un cabezal de abrasión ampliado excéntrico 28B que comprende al menos un orificio de pulverización 140, y un catéter alargado 13, ilustrado con líneas de trazos, que se extiende distalmente desde la parte de mango 10. El eje de accionamiento 20 está construido a partir de cable enrollado helicoidalmente tal como se conoce en la técnica y el cabezal de abrasión 28B está unido fijamente al mismo. El catéter 13 tiene un lumen L en el que el eje de accionamiento 20 se encuentra dispuesto de forma deslizante y comprende además un extremo distal. Una vaina de administración de sustancia terapéutica 22, que comprende un lumen a través del mismo, también está dispuesta dentro del lumen L del catéter 13, en que el lumen de la vaina de administración de la sustancia terapéutica 22 está en comunicación fluida con el al menos un orificio de pulverización 140 del cabezal de abrasión excéntrico 28B.

El mango 10 contiene deseablemente una turbina (o un mecanismo de accionamiento rotacional similar) para hacer girar el eje de accionamiento 20 a altas velocidades. El mango 10 habitualmente puede estar conectado a una fuente de alimentación, como por ejemplo aire comprimido suministrado a través de un tubo 16. Un par de cables de fibra óptica 25, alternativamente se puede utilizar un solo cable de fibra óptica, también pueden estar proporcionados para el control de la velocidad de rotación de la turbina y del eje de accionamiento 20. Los detalles relativos a dichos mangos e instrumentación asociada son bien conocidos en la industria. El mango 10 también incluye deseablemente un botón de control 11 para hacer avanzar y retraer la turbina y el eje de accionamiento 20 con respecto al catéter 13 y al cuerpo del mando. El accionamiento de la bomba para la introducción de sustancia(s) terapéutica(s) en el lumen del eje de accionamiento puede ser controlado por un mando controlador separado ubicado en el mango 10 o mediante un controlador separado montado en comunicación operativa con la bomba y/o el depósito de la sustancia terapéutica 18. Para un experto en la técnica resultará fácilmente evidente que la dosificación de la(s) sustancia(s) terapéutica(s), que se hace avanzar a través de la vaina de administración de sustancia terapéutica 22 desde el depósito de sustancia terapéutica 18 y hacia el/los orificio(s) de pulverización 140 del cabezal de abrasión excéntrico 28B y la posterior liberación de presión del mismo antes de la rotación de alta velocidad del cabezal de abrasión 28 y/o durante la rotación de alta velocidad del cabezal de abrasión 28, pueden ser monitorizados y controlados de muchas maneras. Por ejemplo, sólo puede añadirse una dosis conocida de sustancia(s) terapéutica(s) al depósito de sustancia

terapéutica 18 y/o puede emplearse un medidor para ayudar al operador en el control de la cantidad de sustancia terapéutica que se mueve a través de la línea de administración de fluido 17. Un controlador 19, tal como es bien conocido en la técnica, puede estar en comunicación operativa con el depósito de sustancia terapéutica 18 y la bomba para controlar el volumen y la velocidad de flujo del mismo.

5 Cuando se encuentra en funcionamiento, se activa el sistema de aterectomía de alta velocidad, provocando la rotación de alta velocidad del eje de accionamiento 20. El operador puede entonces accionar el bombeo de administración terapéutico mediante la activación de la bomba e iniciar el bombeo de la al menos una sustancia terapéutica a través de la vaina de administración de agente terapéutico 22 que, tal como se ilustra, comprende un lumen definido entre el espacio del eje de accionamiento 20 giratorio, dispuesto de manera deslizante y giratoria dentro del lumen de la vaina de administración de agente terapéutico 22 en una disposición concéntrica, y la vaina de administración de agente terapéutico 22; el agente terapéutico se mueve distalmente a través de este lumen. La vaina de administración de agente terapéutico 22 no gira, sino que el eje de accionamiento 20 gira dentro de su lumen. Una alternativa para la vaina de administración de agente terapéutico 22 puede comprender la vaina 22 y el eje de accionamiento 20 en una relación no concéntrica. Por el contrario, la vaina 22 y el eje de accionamiento 20 ocupan espacios separados dentro del lumen del catéter. Otras alternativas para la administración del/de los agente(s) terapéutico(s) al cabezal de abrasión excéntrico 28B pueden presentarse al experto en la materia.

20 En última instancia, el agente terapéutico alcanza el lumen 23 dentro del cabezal de abrasión excéntrico 28B. Debido a que el cabezal de abrasión 28B comprende un centro de masa que está desplazado del eje de rotación 21 del eje de accionamiento 20, la rotación de alta velocidad del cabezal de abrasión excéntrico 28B comprende un movimiento orbital tal como se ha descrito anteriormente. Esto provoca que, tal como también se ha descrito anteriormente, las fuertes fuerzas centrífugas, combinadas con la presurización del/de los agente(s) terapéutico(s) a lo largo del lumen de la vaina de administración de agente terapéutico 22, se traducen en el movimiento del al menos un agente terapéutico a través de los orificios de pulverización 140 que están en comunicación fluida con el lumen 23 del cabezal de abrasión excéntrico 28B. Tal como se ilustra, los orificios de pulverización 140 sirven como un conducto de salida del cabezal de abrasión excéntrico 28B y de entrada en el lumen del vaso o conducto biológico. Tal como se ilustra, las fuertes fuerzas radiales, generadas en parte por las fuerzas de expulsión iniciales de los orificios de pulverización 140 y en parte por las fuertes fuerzas radiales centrífugas generadas por el movimiento orbital de la alta velocidad de rotación del cabezal de abrasión excéntrica 28B, empujan de forma motriz al agente terapéutico para que se desplace radialmente hacia fuera y hacia la pared del lumen o del conducto biológico objeto. En última instancia, el/los agente(s) terapéutico(s) es/son impulsado(s) y se aplican sobre la pared para proporcionar su efecto terapéutico deseado. Dado que el procedimiento de aterectomía se realiza antes de la aplicación del agente terapéutico, el lumen o pared del conducto biológico se encuentra bien lijado y, por lo tanto, particularmente receptivo al agente terapéutico impulsado radialmente.

40 Volviendo ahora a las Fig. 12 y 13, se ilustra otro ejemplo del sistema de administración de agente terapéutico. La Fig. 12 ilustra una realización de un sistema de administración de agente terapéutico que comprende un sistema de aterectomía de rotación de alta velocidad. El dispositivo incluye una parte de mango 10, un eje de accionamiento flexible y alargado 20 que tiene un cabezal de abrasión ampliado excéntrico 28 tal como se describe en relación con las Fig. 1, 2A-2C, y un catéter alargado 13, ilustrado con líneas de trazos, que se extiende distalmente desde la parte de mango 10. El eje de accionamiento 20 está construido a partir de cable enrollado helicoidalmente tal como se conoce en la técnica y el cabezal de abrasión 28B está unido fijamente al mismo. El catéter 13 tiene un lumen L dentro del cual se encuentra dispuesta una vaina no giratoria 160, en que la vaina 160 comprende un conjunto retráctil distal 165. La vaina no giratoria 160 comprende un lumen a través de la misma, dentro del cual se encuentra dispuesto el eje de accionamiento 20 de forma deslizante y giratoria.

50 El mango 10 contiene deseablemente una turbina (o un mecanismo de accionamiento rotacional similar) para hacer girar el eje de accionamiento 20 a altas velocidades. El mango 10 habitualmente puede estar conectado a una fuente de alimentación, como por ejemplo aire comprimido suministrado a través de un tubo 16. También se puede proporcionar un par de cables de fibra óptica 25, alternativamente se puede utilizar un solo cable de fibra óptica, para el control de la velocidad de rotación de la turbina y el eje de accionamiento 20. Los detalles relativos a dichos mangos e instrumentación asociada son bien conocidos en la industria. El mango 10 también incluye deseablemente un botón de control 11 para hacer avanzar y retraer la turbina y el eje de accionamiento 20 con respecto al catéter 13 y al cuerpo del mando.

60 El conjunto retráctil 165 de sistema 300 comprende un alojamiento distal 170 que comprende al menos uno, y preferiblemente más de uno, compartimento ahuecado 175. El/los compartimento(s) ahuecado(s) 175 están precargados con una cantidad predeterminada de al menos un(os) agente(s) terapéutico(s) antes de la inserción del sistema de administración terapéutica 300 en el lumen o conducto biológico del paciente. El/los agente(s) puede(n) estar en forma líquida, congelada o encapsulada, y se dejará

descongelar el/los agente(s) congelado(s) antes de ser liberados en el lumen o en el conducto biológico y la cápsula será soluble en el líquido con el fin de liberar el/los agente(s) en el lumen o conducto. Se ilustra una cara del alojamiento distal 170. Tal como reconocerá el experto en la materia, dos o más lados del alojamiento distal 170 pueden comprender un(os) compartimento(s) 175. El alojamiento distal se ilustra como un rectángulo, aunque se pueden utilizar otras formas.

El conjunto retráctil 165 comprende además una vaina retráctil 180 que comprende un extremo distal que tiene una región ampliada 185 dentro de la cual el alojamiento distal 170 encaja de manera deslizante, en que el alojamiento distal 170 es complementario a la forma de la región ampliada 185, y en el que y por lo tanto, el/los compartimento(s) ahuecado(s) 175 que contiene(n) los agentes terapéuticos, está(n) protegido(s) durante la inserción y durante el procedimiento de aterectomía. La región ampliada 185 encapsula el alojamiento distal 170 hasta el punto en el que el/los compartimento(s) ahuecado(s) 175 no están expuestos al entorno del lumen hasta que la vaina retráctil 180 se retrae proximalmente, eliminando de este modo la región ampliada 185 del alojamiento distal 170. De este modo, dicha retracción de la vaina retráctil 180 expone el/los agente(s) terapéutico(s), que se mantiene(n) precargado(s) en el/los compartimento(s) ahuecado(s) 175 al entorno del lumen.

Cuando se encuentran en funcionamiento, el cable de guía 15, y el eje de transmisión 20 que comprende el cabezal de abrasión excéntrico 28 sobre el mismo se colocan cerca de la oclusión. La vaina no giratoria 160 también se inserta en el lumen o conducto biológico, con el conjunto retráctil 165, que incluye el/los compartimento(s) ahuecado(s) precargado(s) 175, colocado(s) distal(es) al cabezal de abrasión excéntrico. Se inicia la aterectomía de alta velocidad y, en algún momento a lo largo el procedimiento, el operador puede determinar retraer la vaina retráctil 180 para liberar el/los agente(s) terapéutico(s) desde el/los compartimento(s) de vaciado 175. Tal como se ha descrito anteriormente, esta retracción da como resultado que la región ampliada 185 se aparte distalmente del alojamiento distal 170, exponiendo con ello el/los agente(s) terapéutico(s) contenido(s) en el mismo en el/los compartimento(s) ahuecado(s) 175 al entorno del lumen o del conducto.

En última instancia, el agente terapéutico se dispersa fuera del/de los compartimento(s) ahuecado(s) 175 y en el interior del lumen o de su conducto interior. Debido a que el cabezal de abrasión 28 comprende un centro de masa que está desplazado del eje de rotación 21 del eje de accionamiento 20, la rotación de alta velocidad del cabezal de abrasión excéntrico 28, tal como se ha descrito anteriormente en relación con las Fig. 1, 2A-2C y 3-5, comprende un movimiento orbital tal como se ha descrito anteriormente. Esto crea, también tal como se ha descrito anteriormente, unas fuertes fuerzas centrífugas que arrastran al/a los agente(s) terapéutico(s) dispersante(s), que impulsan el/los agente(s) radialmente hacia fuera, hacia la pared del lumen o conducto biológico. Estas fuertes fuerzas radiales empujan de forma motriz al agente terapéutico radialmente hacia fuera y hacia la pared del lumen o conducto biológico en cuestión. En última instancia, el/los agente(s) terapéutico(s) es/son impulsado(s) y aplicados sobre la pared para proporcionar su efecto terapéutico deseado. Dado que el procedimiento de aterectomía se realiza antes de la aplicación del agente terapéutico, el lumen o pared del conducto biológico se encuentra recién lijado y, por lo tanto, particularmente receptivo al agente terapéutico conducido radialmente.

Pasando a las Fig. 14 y 15, la Fig. 14 muestra un sistema de ejemplo de administración de agente terapéutico 400 que no forma parte de la invención que comprende un sistema de aterectomía de rotación de alta velocidad, y la Fig. 15 muestra la realización de la invención de acuerdo con la reivindicación 1. El dispositivo incluye una parte de mango 10, una vaina de administración de agente terapéutico 200 que comprende un lumen a través de la misma, un eje de accionamiento flexible alargado 20 que tiene un cabezal de abrasión excéntrico ampliado 28, tal como se define y se describe más arriba dispuesto de forma deslizante y giratoria dentro de la vaina 200, y un catéter alargado 13, ilustrado con líneas de trazos, que se extiende distalmente desde la parte de mango 10. El eje de accionamiento 20 está construido a partir de cable enrollado helicoidalmente tal como es conocido en la técnica y el cabezal de abrasión 28 está unido fijamente al mismo. El catéter 13 tiene un lumen L dentro del cual se encuentra dispuesta la vaina de administración 200 de forma deslizante y comprende además un extremo distal. La vaina de administración de agente terapéutico 200 comprende además un balón inflable 205 sobre la misma, en que el balón 205 comprende una pluralidad de poros 210 para la eyección del agente terapéutico desde el mismo, en que los poros 210 están en comunicación fluida con el lumen de la vaina 200 y con el depósito de agente terapéutico 18.

El mango 10 contiene deseablemente una turbina (o un mecanismo de accionamiento rotacional similar) para hacer girar el eje de accionamiento 20 a altas velocidades. Habitualmente el mango 10 puede estar conectado a una fuente de alimentación, como por ejemplo aire comprimido suministrado a través de un tubo 16. Un par de cables de fibra óptica 25, alternativamente se puede utilizar un solo cable de fibra óptica, también pueden estar proporcionados para el control de la velocidad de rotación de la turbina y el eje de accionamiento 20. Los detalles relativos a dichos mangos e instrumentación asociada son bien conocidos en la industria. El mango 10 también incluye deseablemente un botón de control 11 para hacer

avanzar y retraer el eje de la turbina y de accionamiento 20 con respecto al catéter 13 y el cuerpo del mango. El accionamiento de la bomba para la introducción de sustancia(s) terapéutica(s) en el lumen de la vaina 200 puede ser controlado por un mando controlador separado ubicado en el mango 10 o por un controlador separado 19 montado en comunicación operativa con la bomba y/o el depósito de sustancia terapéutica 18. Resultará fácilmente evidente para el experto en la técnica que la dosificación de la(s) sustancia(s) terapéutica(s), avanzada a través de la vaina de administración de agente terapéutico 200 desde el depósito de sustancia terapéutica 18 y a los poros 210 del balón 205 y la liberación de presión posterior del mismo antes de la rotación de alta velocidad del cabezal de abrasión 28 y/o durante la rotación de alta velocidad del cabezal de abrasión 28, puede ser supervisada y controlada de muchas maneras. Por ejemplo, sólo puede añadirse una dosis conocida de sustancia(s) terapéutica(s) al depósito de sustancia terapéutica 18 y/o puede emplearse un medidor para ayudar al operador en el control de la cantidad de sustancia terapéutica en movimiento a través de la línea de administración de fluido 17. Un controlador 19, tal como es bien conocido en la técnica, puede estar en comunicación operativa con el depósito de sustancia terapéutica 18 y la bomba para controlar el volumen y la velocidad de flujo del mismo.

Cuando se encuentra en funcionamiento, el sistema de administración terapéutica 400 está posicionado en el lumen del paciente, en particular, el cabezal de abrasión excéntrico 28 se coloca en la proximidad de la oclusión que va a ser erosionada y se activa el sistema de aterectomía de alta velocidad, provocando la rotación de alta velocidad del eje de accionamiento 20, con el movimiento orbital del cabezal de abrasión excéntrico 28 tal como se describe más arriba. Una vez que la pared del vaso se libra de la oclusión, la vaina 200 se traslada en sentido distal para exponer el balón desinflado 205 al lumen, es decir, moviendo el balón 205 fuera del lumen del catéter 13 de manera que pueda ser inflado mediante medios e instrumentos de inflado bien conocidos en la técnica. Una vez que el balón 205 se ha inflado, el operador puede a continuación accionar el bombeo de administración terapéutica mediante la activación de la bomba e iniciar el bombeo de la al menos una sustancia terapéutica a través del lumen de la vaina de administración de agente terapéutico 200; el agente terapéutico se mueve distalmente a través de este lumen. En esta realización, la vaina de administración de agente terapéutico 200 no gira, sino que el eje de accionamiento 20 gira dentro del lumen de la vaina 200. Una realización alternativa para la vaina de administración de agente terapéutico 200 puede comprender la vaina 200 y el eje de accionamiento 20 en una relación no concéntrica. Por el contrario, la vaina 200 y la unidad de eje 20 ocupan espacios separados dentro del lumen del catéter 13 en esta realización alternativa.

En todos los casos, el movimiento del/de los agente(s) terapéutico(s) distalmente a través del lumen de la vaina 200 en última instancia llega al balón inflable 205 y es presionado para salir del balón 205 a través de los poros 210, donde el/los agente(s) se encuentra(n) con las fuerzas centrífugas y las fuerzas de impacto descritas más arriba. El/los agente(s) terapéutico(s) son impulsados radialmente hacia fuera por estas fuerzas, hacia la pared del vaso donde impacta(n) el/los agente(s) y se coloca para la terapia.

La presente invención no debe considerarse limitada a los ejemplos particulares descritos anteriormente, sino que más bien debe entenderse que cubre todos los aspectos de la invención. Diversas modificaciones, procesos equivalentes, así como numerosas estructuras a las que la presente invención puede ser de aplicación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a los que se dirige la presente invención después de la revisión de la presente memoria descriptiva.

## Reivindicaciones

- 5 1. Un sistema de aterectomía de rotación de alta velocidad (100) para la administración de al menos un agente terapéutico (115) en una pared de lumen biológico durante un procedimiento de aterectomía de rotación de alta velocidad dentro del lumen biológico, que comprende:

10 un cable de guía (15) que tiene un diámetro máximo menor que el diámetro del lumen biológico;

10 un eje de accionamiento (20) flexible, alargado y giratorio capaz de avanzar sobre el cable de guía (15), en que el eje de accionamiento (20) tiene un eje de rotación (21);

10 un cabezal de abrasión excéntrico (28a, 28b) que comprende una superficie externa y que está unido al eje de accionamiento (20), en que el cabezal de abrasión excéntrico (28a, 28b) comprende un centro de masa que está desplazado del eje de rotación (21) del eje de accionamiento (20);

15 un depósito de agente terapéutico (18);

15 una línea de administración de fluido en comunicación fluida con el depósito de agente terapéutico (18);

15 una bomba en conexión operativa con el depósito de agente terapéutico (18);

20 un controlador (19) en comunicación operativa con la bomba y con el depósito de agente terapéutico (18);

20 una vaina no rotatoria de administración de agente terapéutico (22) que comprende un lumen de vaina a través de la misma, en que el eje de accionamiento (20) está colocado de forma deslizante y rotatoria en el lumen de la vaina;

25 un catéter (13) dispuesto sobre la vaina no rotatoria de administración de agente terapéutico (22); y

25 medios para empujar de forma motriz el al menos un agente terapéutico (115) radialmente hacia fuera, lejos del cabezal de abrasión excéntrico (28a, 28b) y hacia la pared del lumen; **caracterizado porque**

30 la vaina no rotatoria de administración de agente terapéutico (22) comprende además un balón inflable (205) dispuesto en un extremo distal de la misma, en que el lumen de la vaina está en comunicación fluida con el depósito de agente terapéutico (18) y el balón inflable (205), y el balón inflable (205) comprende una pluralidad de poros (210) en comunicación fluida directa con el lumen de la vaina
- 35 2. El sistema (100) de la reivindicación 1, en el que los medios para empujar de forma motriz el al menos un agente terapéutico (115) radialmente hacia fuera, lejos del cabezal de abrasión excéntrico (28a, 28b) y hacia la pared del lumen comprende las fuerzas centrífugas generadas por un movimiento orbital conseguido por el cabezal de abrasión excéntrico (28a, 28b) durante la rotación de alta velocidad.
- 40 3. El sistema (100) de la reivindicación 1, en el que los medios para empujar de forma motriz el al menos un agente terapéutico (115) radialmente hacia fuera, lejos del cabezal de abrasión excéntrico (28a, 28b) y hacia la pared del lumen comprende las fuerzas de impacto generadas radialmente hacia el exterior por el impacto del agente terapéutico (115) y el movimiento orbital de la el cabezal de abrasión excéntrico (28a, 28b) durante la rotación a alta velocidad.
- 45 4. El sistema (100) de la reivindicación 3, en que la vaina no giratoria de administración de agente terapéutico (22) comprende además:

50 un alojamiento distal que comprende al menos un compartimento ahuecado (110) en que el que el al menos un agente terapéutico está precargado (115); y

50 una vaina retráctil que comprende un extremo distal que tiene una región ampliada y en la que el alojamiento distal encaja de forma deslizante, en que la vaina retráctil es capaz de retracción para exponer el al menos un agente terapéutico (115) precargado en el al menos un compartimento ahuecado (110) del alojamiento distal sobre el lumen biológico.

55
- 60 5. El sistema (100) de la reivindicación 4, en el que el al menos un agente terapéutico (115) se congela antes de ser precargado en el al menos un compartimento ahuecado (110) del alojamiento distal.
- 65 6. El sistema (100) de la reivindicación 4, en el que el al menos un agente terapéutico (115) se encapsula antes de ser precargado en el al menos un compartimento ahuecado (110) del alojamiento distal.

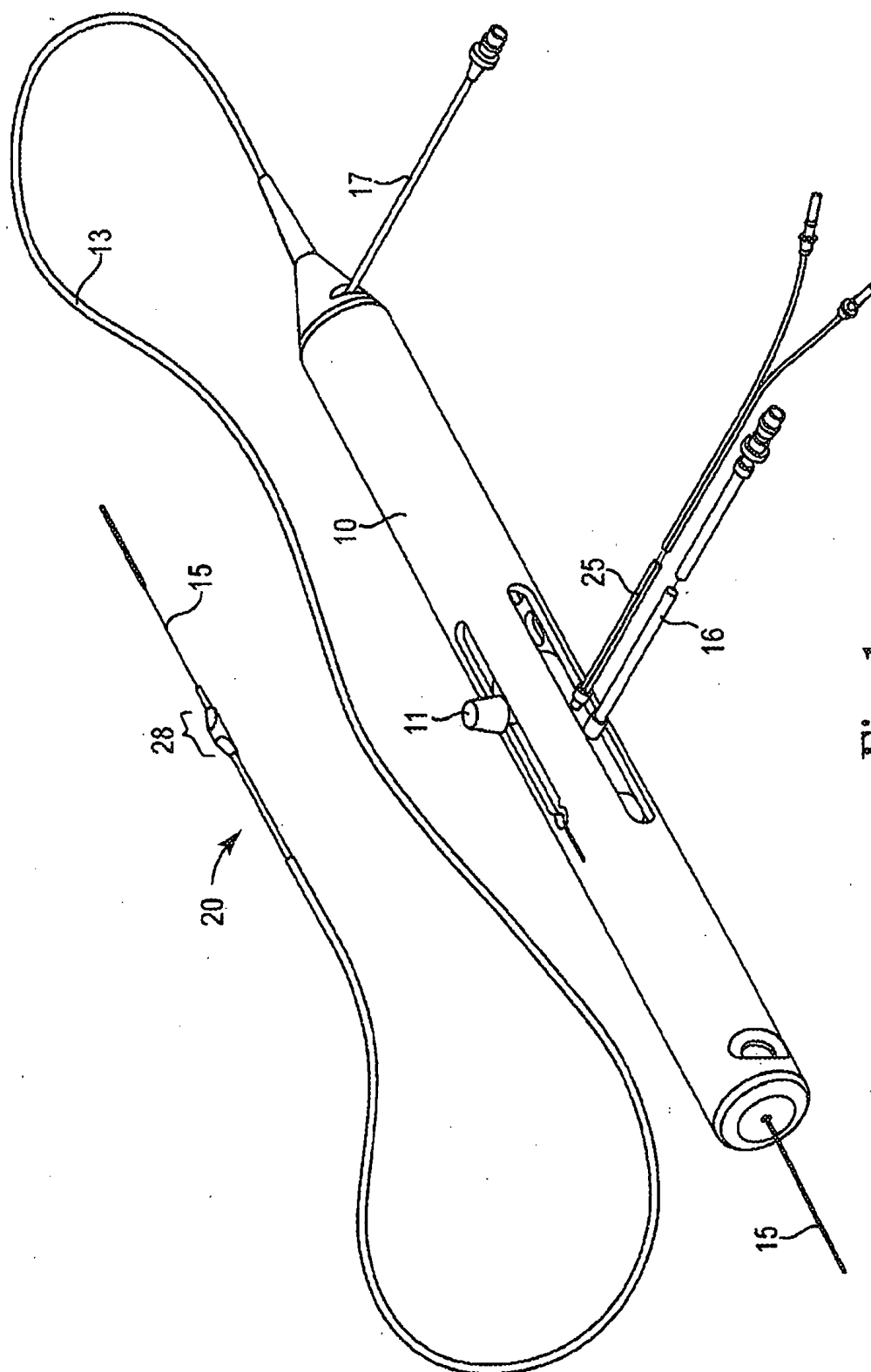


Fig. 1

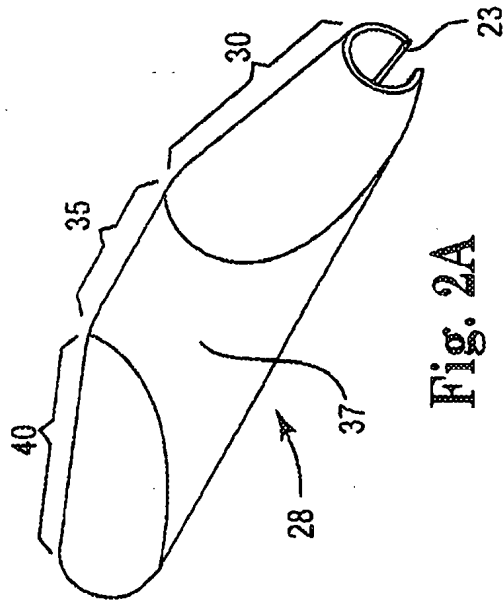


Fig. 2A

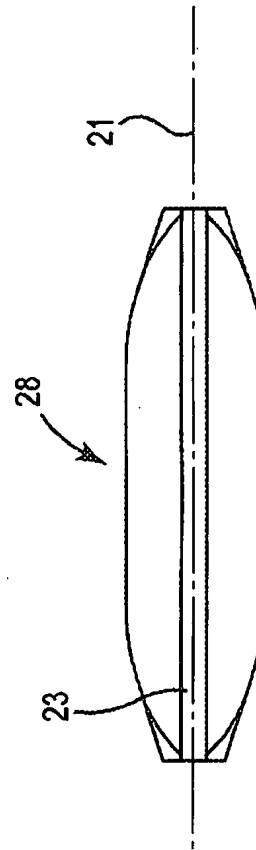


Fig. 2B

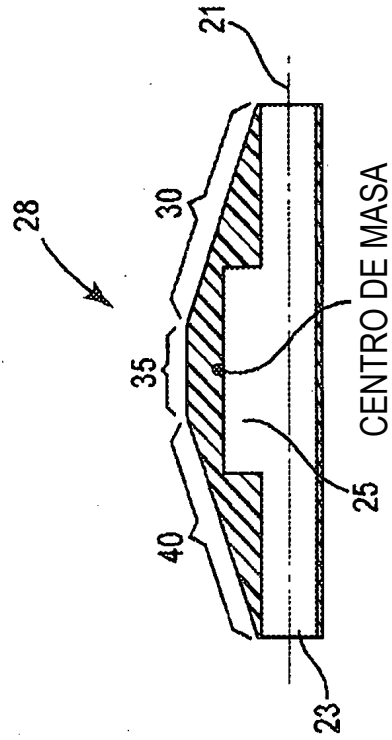


Fig. 2C



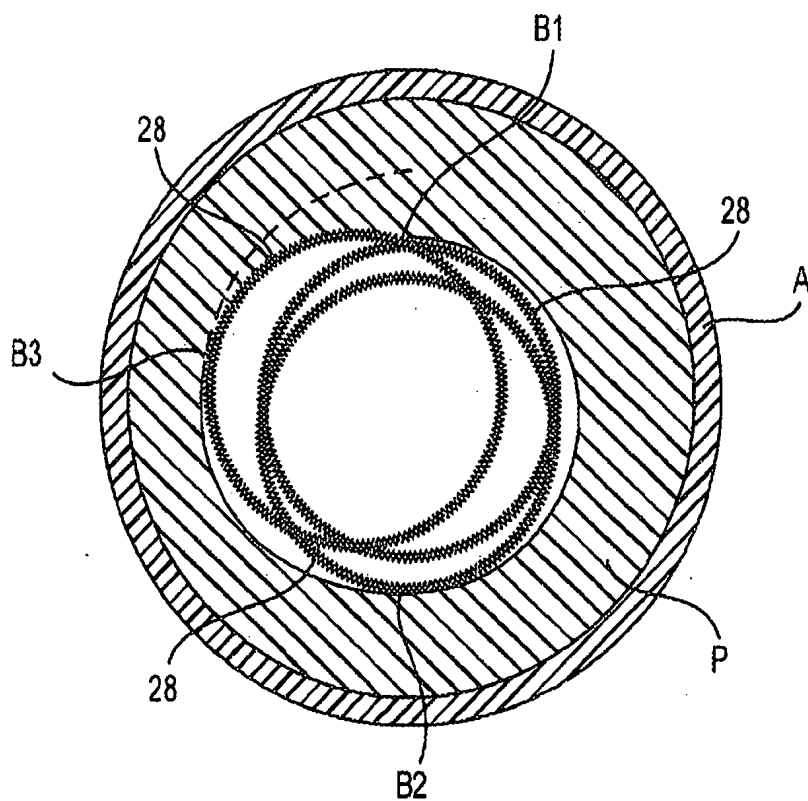


Fig. 3

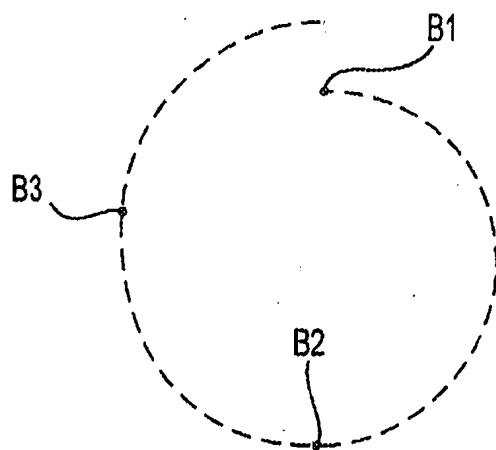
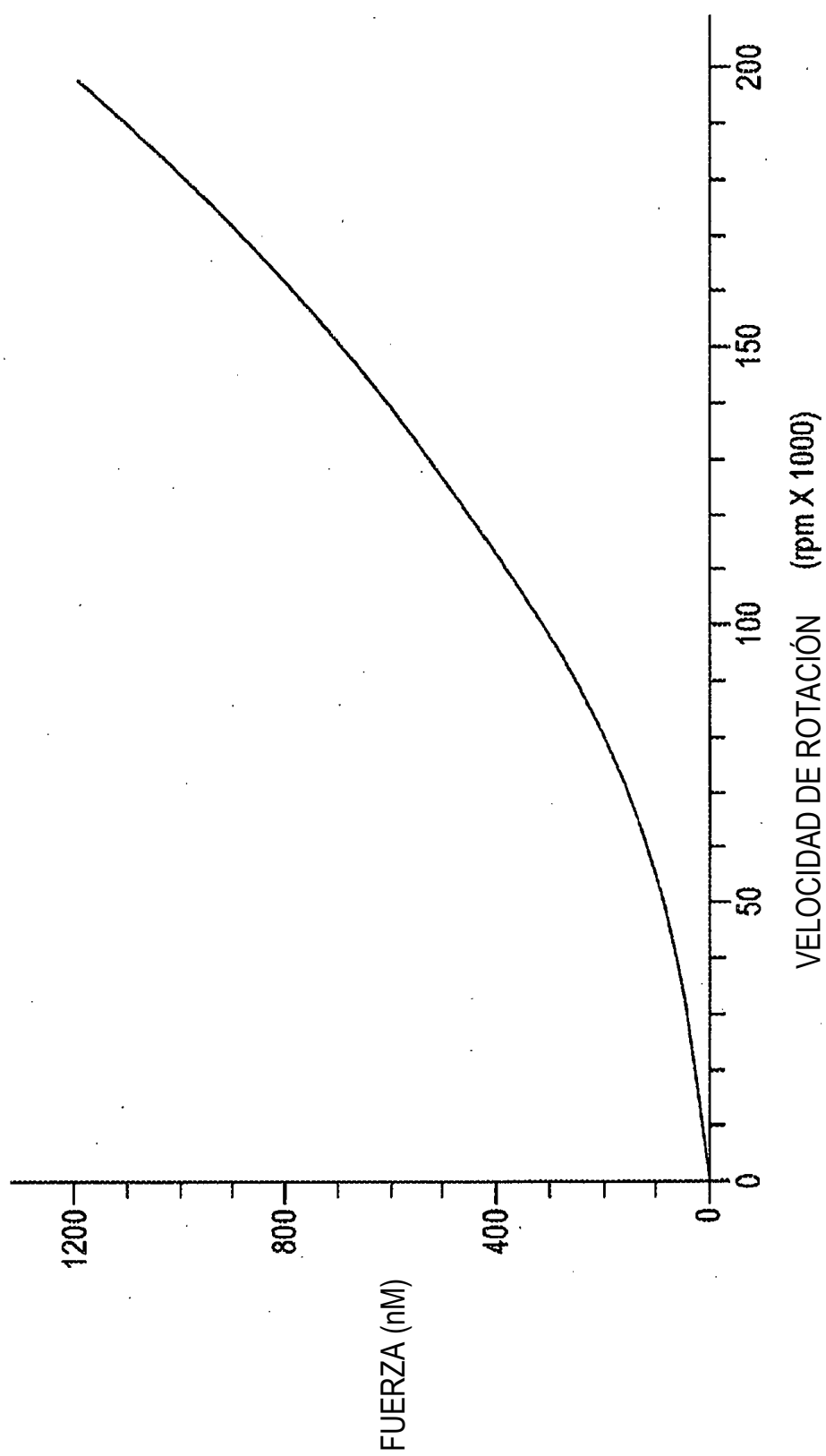


Fig. 4



**Fig. 5**

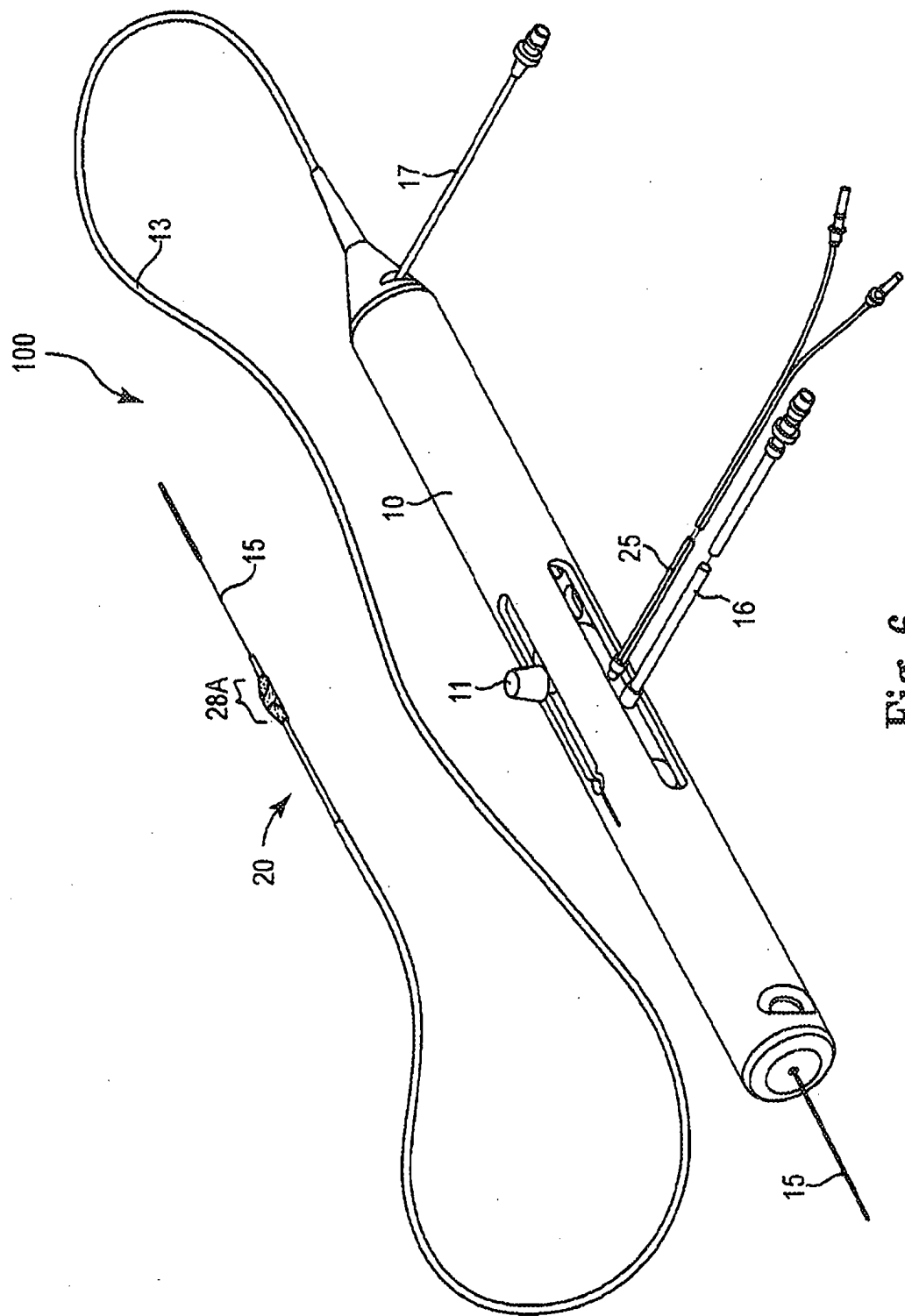
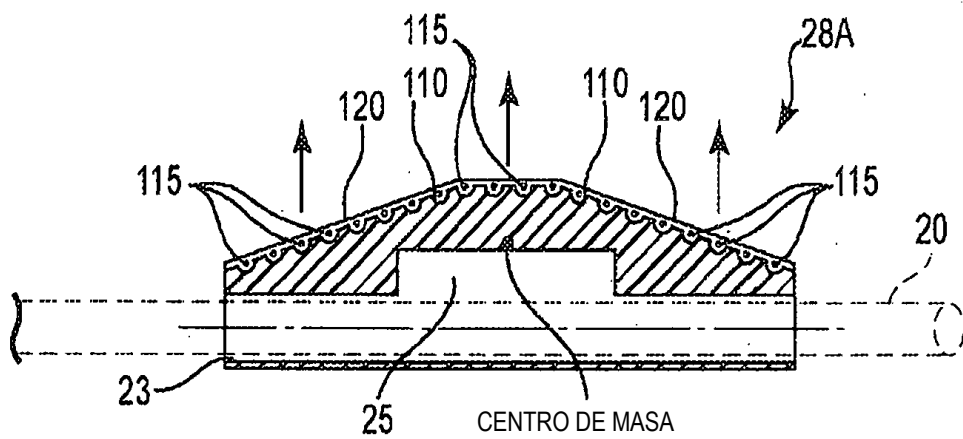
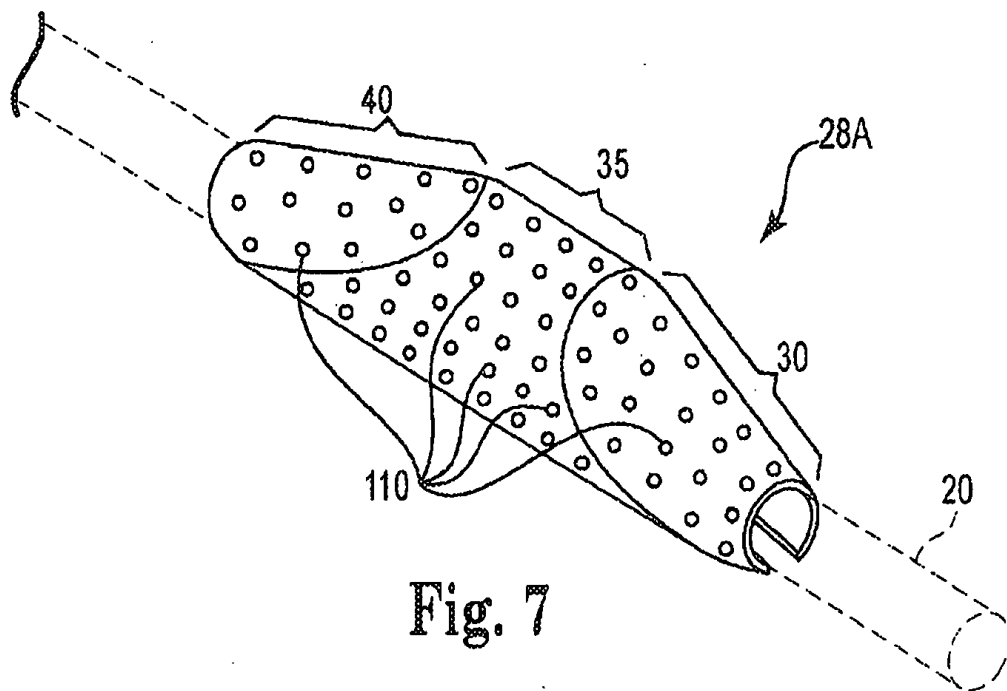


Fig. 6



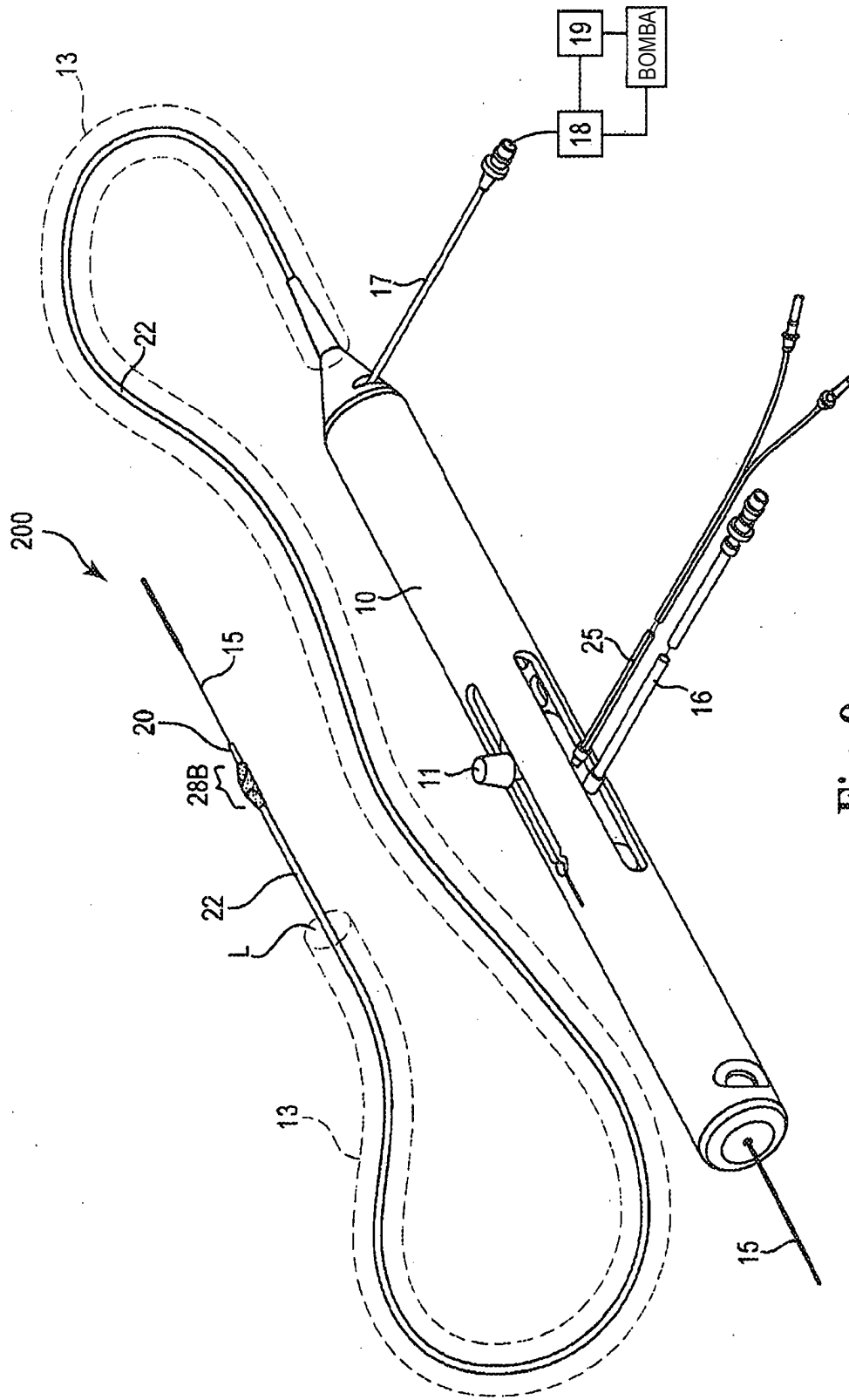
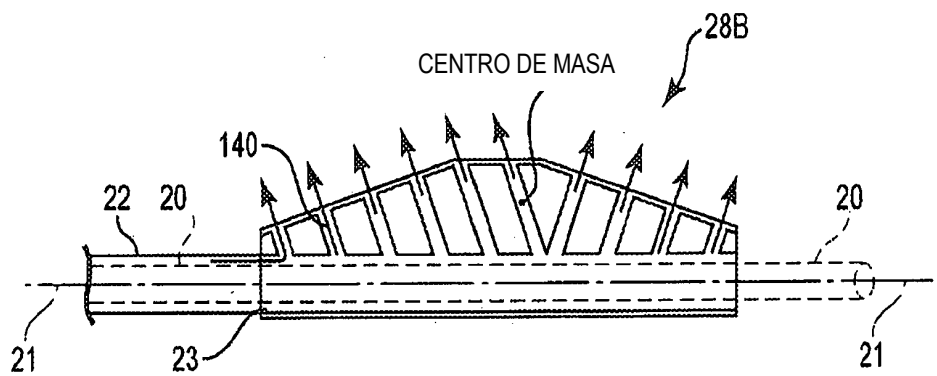
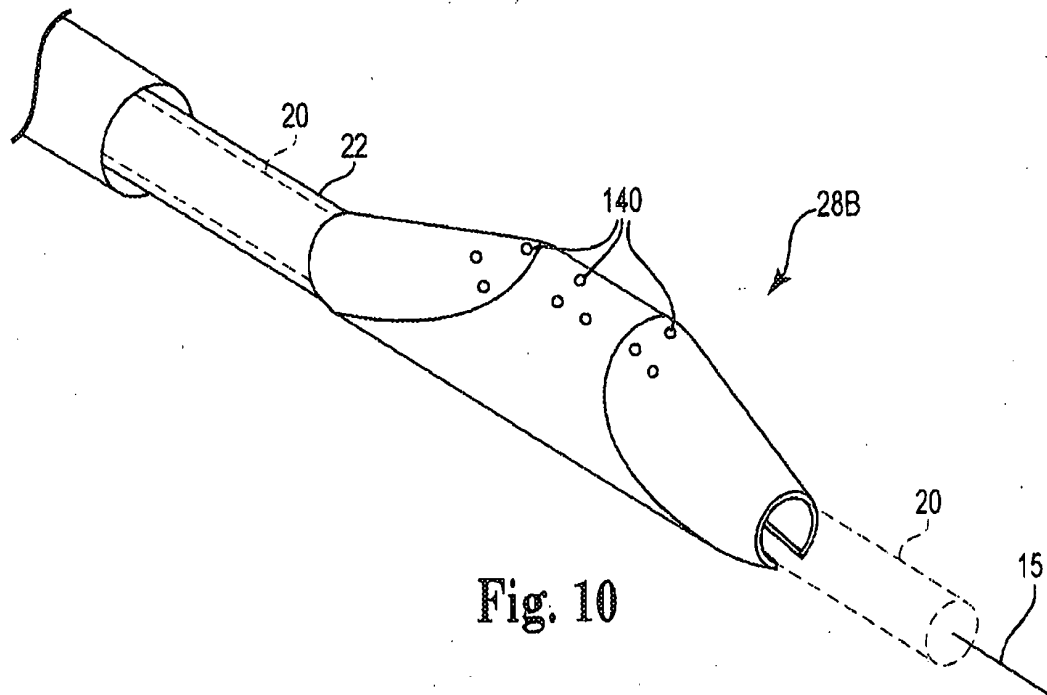


Fig. 9



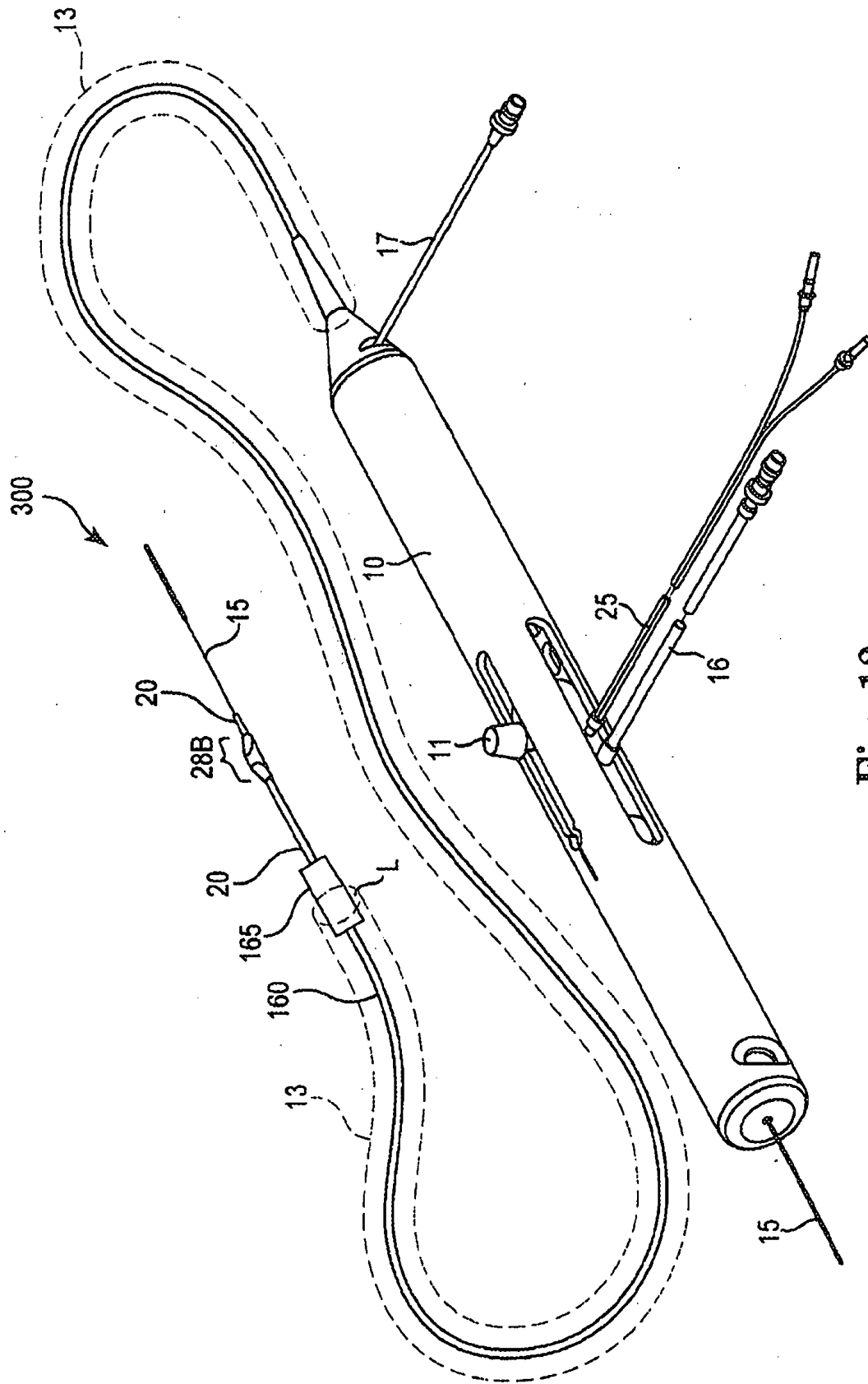


Fig. 12

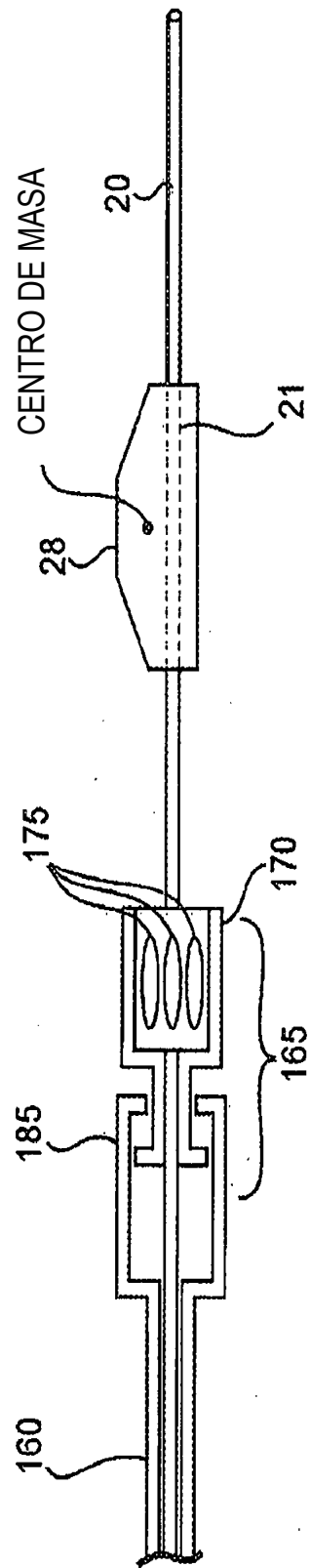
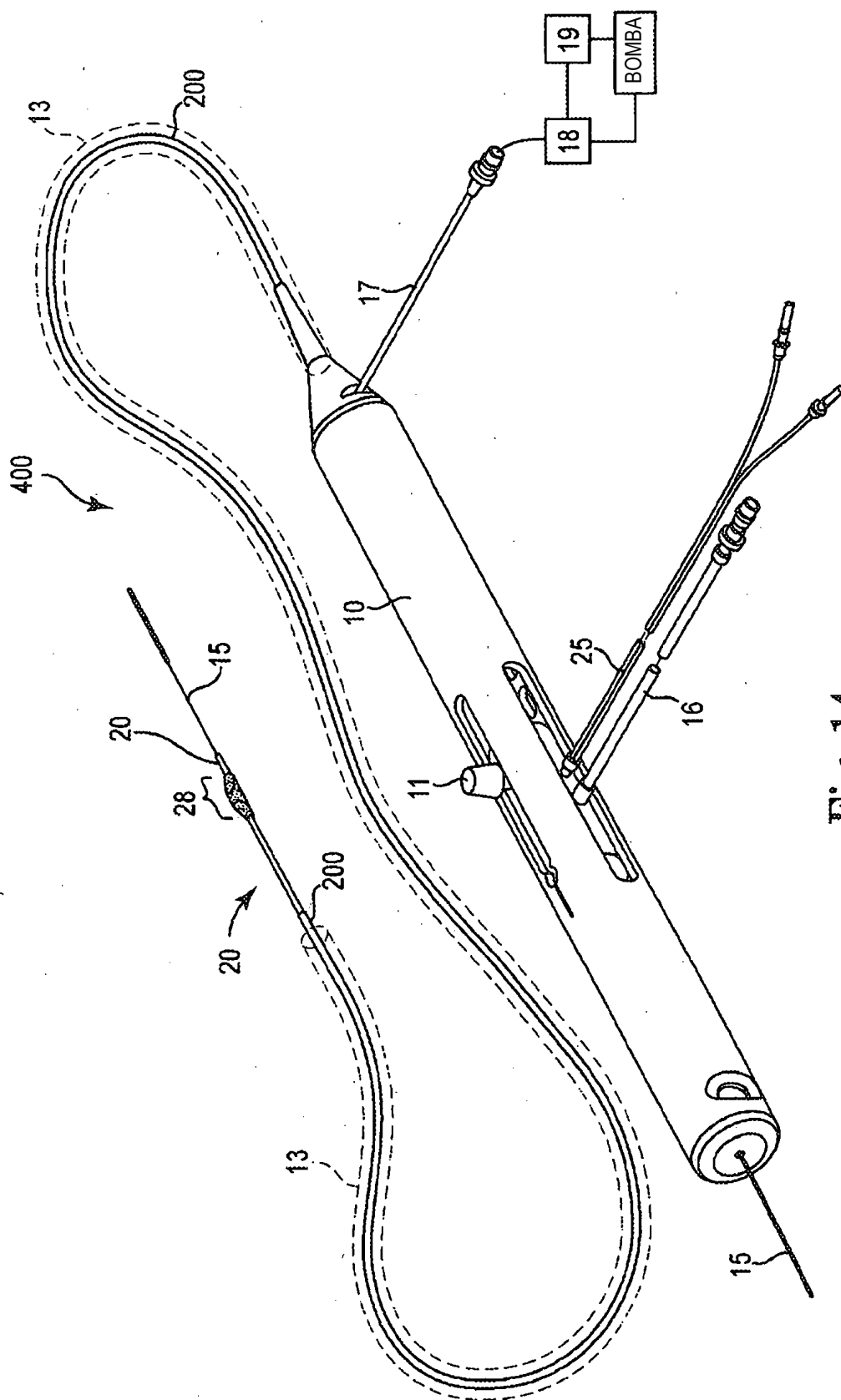


Fig. 13





14. 30

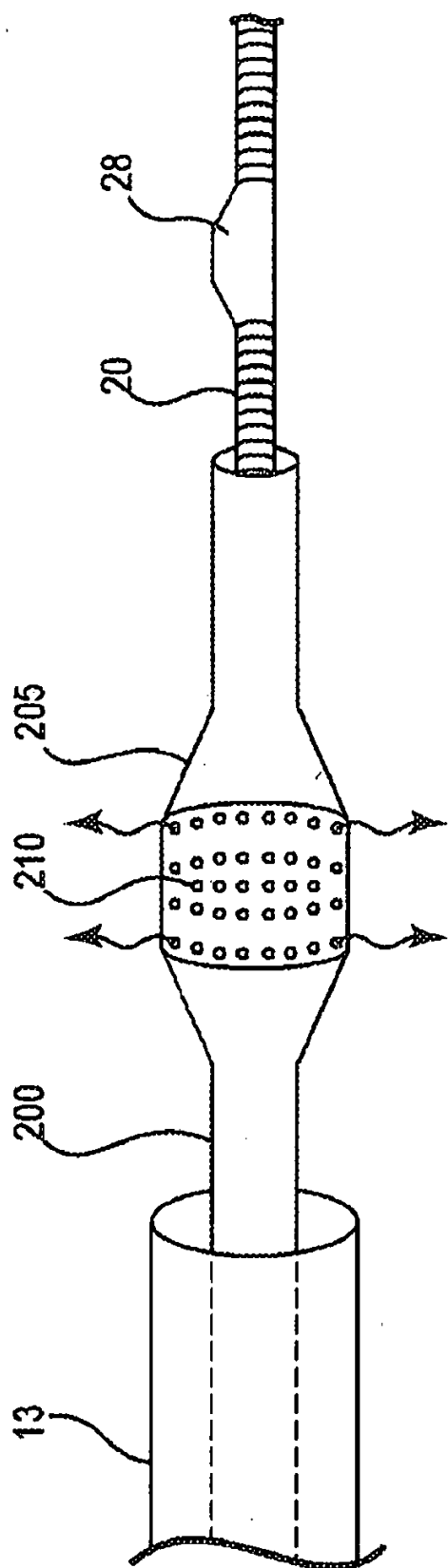


Fig. 15