(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 606 877**

(51) Int. CI.:

A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
A61F 2/24 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2012 PCT/US2012/068495**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13090145**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2012 E 12810463 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2793969**

(54) Título: **Válvula cardíaca descalcificante**

(30) Prioridad:

13.12.2011 US 201161569961 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2017

(73) Titular/es:

BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC. (100.0%)
One Scimed Place
Maple Grove, MN 55311, US

(72) Inventor/es:

WEBER, JAN

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

Válvula cardíaca descalcificante.

Campo técnico

La presente invención se refiere a sistemas de válvulas vasculares, más particularmente a sistemas de válvulas vasculares que pueden eliminar la calcificación.

Antecedentes

Se cree que colocar una válvula cardíaca artificial mediante un procedimiento de implante de válvula aórtica transcatéter ("TAVI") puede conllevar un riesgo mayor de accidentes cerebrovasculares, que resultan de las piezas de calcificación que son liberadas desde la válvula cardíaca original. No obstante, la liberación de depósitos de calcio a menudo no ocurre durante el procedimiento, sino durante los días posteriores al procedimiento. Esto puede ocurrir cuando los depósitos de calcio se rompen en muchos pedazos durante el procedimiento, pero no se liberan inmediatamente de las superficies de la válvula iniciales. En cambio, pequeños trozos de depósitos de calcio pueden colgar sueltos y liberarse en un momento posterior debido al movimiento continuo de la válvula. Por este motivo, tratar los depósitos de calcio antes de que sean liberados al torrente circulatorio puede ser importante para el éxito a largo plazo de un procedimiento de implante de válvula aórtica transcatéter.

El documento WO2010/049160 describe una válvula cardíaca protésica implantable con valvas flexibles.

Compendio

La presente invención se refiere a un sistema de válvula vascular como se expone en las reivindicaciones anejas. El sistema de válvula vascular incluye un stent expandible que incluye una superficie exterior y un lumen; una válvula que incluye una pluralidad de valvas; y una capa dispuesta en por lo menos una porción de la superficie exterior del stent. La válvula está dispuesta dentro del lumen y acoplada al stent expandible. La capa incluye un hidrogel, un agente quelante de calcio y un agente acidificante.

En algunas realizaciones, la válvula incluye por lo menos dos valvas (p. ej., tres valvas). La válvula puede incluir pericardio porcino o un material polimérico. La válvula puede estar conectada al stent con una pluralidad de suturas. La capa puede estar dispuesta alrededor de una circunferencia de la válvula. El hidrogel puede ser en la forma de una pluralidad de fibras, un recubrimiento, una lámina, una película o un líquido viscoso. En algunas realizaciones, el hidrogel se selecciona del grupo que consiste en oligo(amidoamina/β-amino éster), metilcelulosa, colágeno, gelatina, quitosán, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, alginato, agar, agarosa, fibrina, albúmina, polietilenglicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, poli(propileno fumarato), oligo(polietilenglicol) fumarato, poli(N-isopropilacrilamida), óxido de polipropileno, poli(aldehído guluronato), ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-co-glicólico), polianhídrido, sus combinaciones y sus copolímeros.

En algunas realizaciones, el agente quelante de calcio se selecciona del grupo que consiste en ácido etilendiaminatetraacético, fosfonatos, ácido 1,2-bis(2-aminofenoxi)etano-N,N,N',N'-tetraacético, ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético, ácido trans-1,2-ciclohexanodiaminetetraacético, ácido N-hidroxietilendiaminatetraacético, ácido dietilentriaminapentacético y glicina. El agente quelante de calcio puede estar covalentemente unido al hidrogel. El hidrogel puede incluir entre uno por ciento y diez por ciento en peso del agente quelante de calcio.

En algunas realizaciones, el agente acidificante se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido láctico y cualquiera de sus combinaciones. El agente acidificante puede estar covalentemente unido al hidrogel. El hidrogel puede incluir entre 0,5 por ciento y 20 por ciento en peso del agente acidificante.

En algunas realizaciones, el hidrogel es reticulable. El hidrogel puede incluir diacrilato de polietilenglicol y dimetilacrilato de poli(etilenglicol).

Descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra una realización de un sistema de válvula vascular.

La FIG. 2 muestra una realización de un sistema de válvula vascular.

La FIG. 3 muestra una realización de un sistema de válvula vascular.

La FIG. 4 muestra una realización de un sistema de válvula vascular.

Las FIG. 5A-5B muestra una realización de un sistema de válvula vascular. La FIG. 5A es una vista ampliada de una malla estructural de stent. La FIG. 5B es una vista transversal ampliada de una malla estructural de stent.

Las FIG. 6A-6B muestran una realización de un sistema de válvula vascular.

La FIG. 7 muestra una realización de un sistema de válvula vascular.

La FIG. 8 muestra una realización de un sistema de válvula vascular.

Los símbolos de referencias similares en los diversos dibujos indican elementos similares.

Descripción detallada

Haciendo referencia a la FIG. 1, en algunas realizaciones, los sistemas de válvulas cardíacas implantables 10 incluyen un stent expandible tubular, que incluye una superficie exterior 12 y un lumen 14. El lumen puede incluir una válvula 16 que tiene una pluralidad de valvas (p. ej., 18, 18', 18") conectadas al stent expandible mediante, por ejemplo, una pluralidad de suturas, un adhesivo, o por termofusión (p. ej., soldadura láser). La válvula 16 puede estar formada, por ejemplo, por pericardio porcino o material polimérico. Un hidragel blando 20 cargado con quelantes de calcio (p. ej., agente quelante de calcio) 22 puede estar dispuesto en el exterior de los sistemas de válvulas cardíacas implantables. El hidrogel puede inmovilizar fragmentos de calcio sueltos, mientras que los quelantes de calcio pueden quelar subsiguientemente (p. ej, unirse a) y solubilizar los fragmentos, de modo tal que el calcio quelado pueda eliminarse en un fluido corporal.

En algunas realizaciones, haciendo referencia a la FIG. 2, el recubrimiento de hidrogel puede incluir una red de fibras 24 (p. ej., fibras electrohiladas) posicionadas en la parte externa de la carcasa de la válvula. Los quelantes 22 (no se muestran) pueden formar parte de las fibras, y/o el espacio entre las fibras puede rellenarse con quelantes. Por ejemplo, las funcionalidades de intercambio iónico/quelantes se pueden incorporar a una matriz polimérica del hidrogel o las fibras de hidrogel por polimerización, co-polimerización y/o injerto. Como otro ejemplo, los agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y aminoácidos (p. ej., ácido aspártico, ácido glutámico, moléculas que contienen ácido aspártico y/o glutámico tales como poli(ácido aspártico-ácido co-aminocarboxílico), ácido poliaspártico modificado por alquilamina) pueden encapsularse y dispersarse en forma uniforme dentro del recubrimiento de hidrogel exterior.

El recubrimiento de hidrogel puede incluir funcionalidades ácidas, de modo tal que en una interface de polímero de intercambio iónico (quelante)/placa calcificada puede haber un cambio local en el pH. Las funcionalidades ácidas pueden ser las mismas o diferentes de las de los quelantes de calcio. Los quelantes que también pueden proporcionar un entorno ácido pueden incluir, por ejemplo, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y moléculas que incluyen otros grupos funcionales de ácido amino (imino) tales como ácido N-hidroxietilendiaminatriacético HEDTA), ácido dietilentriaminepentacético (DTPA) y glicina. En algunas realizaciones, un cambio en el pH local (p. ej., una reducción en el pH local) puede iniciar una conversión de $CaCO_3$ insoluble hacia bicarbonato de calcio soluble. Por lo tanto, un catión de Ca^{2+} puede ser fácilmente capturado por grupos de intercambio iónico/quelantes incorporados dentro de la capa de recubrimiento del stent polimérico. En algunas realizaciones, para mejorar un entorno ácido, las moléculas ácidas tales como ácido ascórbico (vitamina C) pueden incorporarse al recubrimiento de hidrogel.

En algunas realizaciones, la capa de hidrogel puede posicionarse en la superficie exterior del stent expandible tubular, alrededor de una circunferencia de la válvula. La capa de hidrogel puede abarcar todo el largo del stent expandible tubular, o abarcar menos que toda la longitud (p. ej., aproximadamente 90%, hasta aproximadamente 80%, hasta aproximadamente 70%, hasta aproximadamente aproximadamente 60%, hasta aproximadamente 50%, hasta aproximadamente 40%, hasta aproximadamente 30%, hasta aproximadamente 20% o hasta aproximadamente 10% de la longitud total) del stent expandible tubular, siempre y cuando la capa de hidrogel cubra una longitud alrededor de la circunferencia de la válvula. La capa de hidrogel puede abarcar el espesor de la válvula, y cuando esté implantada, puede cubrir totalmente una válvula natural que esté ahora posicionada entre un vaso corporal y el sistema de válvula cardíaca. En algunas realizaciones, la capa de hidrogel se expande menos que la totalidad de la circunferencia del stent expandible tubular, y pueden existir espacios entre las regiones de la capa de hidrogel. Por ejemplo, la capa de hidrogel puede abarcar hasta aproximadamente 80% (hasta aproximadamente 85%, hasta aproximadamente 90%, hasta aproximadamente 95%, hasta aproximadamente 99%) de la circunferencia total del stent expandible tubular.

En algunas realizaciones, el hidrogel es en la forma de fibras, recubrimientos, láminas, películas o líquidos viscosos, o sus combinaciones. Las fibras pueden tener un ancho o diámetro submicrométrico (p. ej., menos de un micrómetro). En algunas realizaciones, las fibras pueden tener un ancho o diámetro promedio de aproximadamente cinco nm a aproximadamente 500 nm. Por ejemplo, el ancho o diámetro promedio de las fibras puede ser mayor o igual a aproximadamente cinco nm (p. ej., mayor o igual a aproximadamente 10 nm, mayor o igual a aproximadamente 25 nm, mayor o igual a aproximadamente 50 nm, mayor o igual a aproximadamente 75 nm, mayor o igual a aproximadamente 100 nm, mayor o igual a aproximadamente 125 nm, mayor o igual a aproximadamente 150 nm, mayor o igual a aproximadamente 175 nm, mayor o igual a aproximadamente 200 nm, mayor o igual a aproximadamente 225 nm, mayor o igual a aproximadamente 250 nm, mayor o igual a aproximadamente 300 nm, mayor o igual a aproximadamente 350 nm, mayor o igual a aproximadamente 400 nm, o mayor o igual a aproximadamente 450 nm); y/o menor o igual a aproximadamente 500 nm (p. ej., menor o igual a aproximadamente 450 nm, menor o igual a aproximadamente 400 nm, menor o igual a aproximadamente 350 nm, menor o igual a

aproximadamente 300 nm, menor o igual a aproximadamente 250 nm, menor o igual a aproximadamente 225 nm, menor o igual a aproximadamente 200 nm, menor o igual a aproximadamente 175 nm, menor o igual a aproximadamente 150 nm, menor o igual a aproximadamente 125 nm, menor o igual a aproximadamente 100 nm, menor o igual a aproximadamente 75 nm, menor o igual a aproximadamente 50 nm, menor o igual a aproximadamente 25 nm, o menor o igual a aproximadamente 10 nm). Las fibras pueden proveer una estructura abierta deformable que puede adaptarse a un espacio alrededor de la válvula, y a la vez actuar como una red en la que pueden capturarse grandes sedimentos. La estructura abierta puede permitir acceso al plasma y las células progenitoras endoteliales, que pueden ayudar a cubrir la válvula natural reemplazada. En algunas realizaciones, una red de fibra puede formar una barrera que captura partículas grandes y permite que las partículas pequeñas (p. ej., partículas que tienen una dimensión máxima promedio menor o igual a aproximadamente 50 micrómetros) sean eliminadas por el torrente circulatorio, en donde la estructura abierta puede permitir que las partículas capturadas sean multiplicadas, encapsuladas y/o fijadas por las células.

El ancho o el diámetro de las fibras de hidrogel puede ser sustancialmente uniforme a lo largo de una fibra, p. ej., variando de aproximadamente ± 1 por ciento a aproximadamente ± 25 por ciento del valor del ancho o diámetro promedio en la longitud de una fibra. En algunas realizaciones, una fibra no es perfectamente circular en corte transversal (p. ej., ovalada, elíptica, regularmente poligonal o irregularmente poligonal en corte transversal). El ancho o diámetro promedio de la fibra que tiene un corte transversal irregular en una longitud determinada puede hacer referencia a una distancia promedio de cualquiera de dos líneas ortogonales que pasan por el centro geométrico de la sección transversal de la fibra y tienen puntos finales en el perímetro de la fibra, o a la distancia de cualquiera de dicha línea.

En algunas realizaciones, las fibras pueden tener una longitud de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 10 cm. Por ejemplo, la longitud de la fibra puede ser mayor o igual a aproximadamente 10 µm (p. ej.,, mayor o igual a aproximadamente 50 µm, mayor o igual a aproximadamente 100 µm, mayor o igual a aproximadamente 150 µm, mayor o igual a aproximadamente 500 µm, mayor o igual a aproximadamente 1 mm, mayor o igual a aproximadamente 5 mm, mayor o igual a aproximadamente 1 cm, mayor o igual a aproximadamente 2 cm, mayor o igual a aproximadamente 3 cm, mayor o igual a aproximadamente 4 cm, mayor o igual a aproximadamente 5 cm, mayor o igual a aproximadamente 7 cm, mayor o igual a aproximadamente 8 cm, o mayor o igual a aproximadamente 9 cm); y/o menor o igual a aproximadamente 10 cm (p. ej., menor o igual a aproximadamente 9 cm, menor o igual a aproximadamente 8 cm, menor o igual a aproximadamente 7 cm, menor o igual a aproximadamente 5 cm, menor o igual a aproximadamente 4 cm, menor o igual a aproximadamente 3 cm, menor o igual a aproximadamente 2 cm, menor o igual a aproximadamente 1 cm, menor o igual a aproximadamente 5 mm, menor o igual a aproximadamente 1 mm, menor o igual a aproximadamente 500 µm, menor o igual a aproximadamente 150 µm, menor o igual a aproximadamente 100 µm, o menor o igual a aproximadamente 50 µm).

En algunas realizaciones, cuando el hidrogel tiene la forma de un recubrimiento, una lámina, o una película, el hidrogel puede tener un espesor de aproximadamente 10 micrómetros (p. ej., aproximadamente 25 micrómetros, entre aproximadamente 50 micrómetros, entre aproximadamente 100 micrómetros, entre aproximadamente 150 micrómetros, entre aproximadamente 200 micrómetros, entre aproximadamente 250 micrómetros, entre aproximadamente 300 micrómetros, entre aproximadamente 350 micrómetros, entre aproximadamente 400 micrómetros, o entre aproximadamente 450 micrómetros) y aproximadamente 500 micrómetros (p. ej., y aproximadamente 450 micrómetros, y aproximadamente 400 micrómetros, y aproximadamente 350 micrómetros, y aproximadamente 300 micrómetros, y aproximadamente 250 micrómetros, y aproximadamente 200 micrómetros, y aproximadamente 150 micrómetros, y aproximadamente 100 micrómetros, y aproximadamente 50 micrómetros, o y aproximadamente 25 micrómetros). Por ejemplo, el recubrimiento, la lámina o la película de hidrogel puede tener un espesor mayor o igual a aproximadamente 100 micrómetros (p. ej., mayor que aproximadamente 125 micrómetros, mayor que aproximadamente 150 micrómetros, mayor que aproximadamente 175 micrómetros, mayor que aproximadamente 200 micrómetros, o mayor o igual a aproximadamente 225 micrómetros) y/o menor o igual a aproximadamente 250 micrómetros (p. ej., menor o igual a aproximadamente 225 micrómetros, menor o igual a aproximadamente 200 micrómetros, menor o igual a aproximadamente 175 micrómetros, menor o igual a aproximadamente 150 micrómetros, o menor o igual a aproximadamente 125 micrómetros). El recubrimiento, la lámina o la película pueden ser continuos o discontinuos, tener perforaciones en intervalos regulares o irregulares y de cualquier tamaño y/o forma, y/o pueden tener un espesor variable de una región a otra. En algunas realizaciones, la película, recubrimiento o lámina puede proveer un mayor volumen de almacenamiento para los quelantes, en comparación con la red de fibra. En algunas realizaciones, una película puede permitir la disolución y la eliminación de depósitos de calcio, por ejemplo, por quelación de los depósitos de calcio.

En algunas realizaciones, el hidrogel tiene la forma de un líquido viscoso. La viscosidad se expresa en este documento en centipoise; 1 centipoise equivale a 0,001 pascales-segundo. El líquido puede tener una viscosidad de aproximadamente 100 centipoise (p. ej., de aproximadamente 250 centipoise, de aproximadamente 500 centipoise, de aproximadamente 750 centipoise, de aproximadamente 1000 centipoise, de aproximadamente 1250 centipoise, de aproximadamente 1500 centipoise, o de aproximadamente 1750 centipoise) hasta aproximadamente 2000 centipoise (p. ej., hasta aproximadamente 1750 centipoise, hasta aproximadamente 1500 centipoise, hasta aproximadamente 1250 centipoise, hasta aproximadamente 1000 centipoise, hasta aproximadamente 750 centipoise, hasta aproximadamente 500 centipoise, o hasta aproximadamente 250 centipoise). Por ejemplo, el líquido viscoso de hidrogel puede tener una viscosidad mayor o igual a aproximadamente 500 centipoise (p. ej.,

mayor o igual a aproximadamente 600 centipoise, mayor o igual a aproximadamente 700 centipoise, mayor o igual a aproximadamente 800 centipoise, o mayor o igual a aproximadamente 900 centipoise) y/o menor o igual a aproximadamente 1000 centipoise (p. ej., menor o igual a 900 centipoise, menor o igual a aproximadamente 800 centipoise, menor o igual a aproximadamente 700 centipoise, o menor o igual a aproximadamente 600 centipoise). En algunas realizaciones, puede administrarse un volumen mayor de un líquido a una película, recubrimiento o lámina de hidrogel, o a un sistema de fibra. Un líquido puede proveer una mayor adaptabilidad (p. ej., puede adaptarse a) a volúmenes abiertos alrededor de la válvula implantada.

En algunas realizaciones, cuando un líquido contiene monómeros u oligómeros, los monómeros u oligómeros pueden tener grupos terminales reactivos que pueden además polimerizarse (p. ej., reticularse) por reticulación física o química. Los ejemplos de grupos terminales reactivos pueden incluir, por ejemplo, hidroxilo, alilo, amina, isocianato, ciano, carboxilato, anhídrido, haluro, silano, tiol, azida, éster activado, acrilato y/o aldehído. Por ejemplo, la reticulación química puede ocurrir por fotopolimerización. En algunas realizaciones, la reticulación física puede ocurrir por formación de estereocomplejo de dos o más tipos de moléculas. Por ejemplo, los hidrogeles de estereocomplejo se pueden obtener mezclando disoluciones acuosas de moléculas injertadas con oligómeros de ácido L-láctico y oligómeros de ácido D-láctico. En algunas realizaciones, sin desear estar influenciados por la teoría, se cree que la gelación puede ocurrir debido a la formación de estereocomplejo de oligómeros de quiralidad opuesta (p. ej., ácidos D- y L-lácticos). En algunas realizaciones, los hidrogeles de formación de estereocomplejos pueden ocurrir con copolímeros poli(L-láctido) y poli(D-láctido) solubles en agua o hidrogeles de dextrano-láctido. Los ejemplos de formación de estereocomplejos se describen, por ejemplo, en Jun et al., Macromolecular Research, 16(8), 704-710 (2008). En algunas realizaciones, un líquido puede contener un gel que es fluido a temperaturas inferiores (p. ej., debajo de 30 °C) y que se gela a temperaturas superiores (p. ej., entre 30 y 37 °C). El líquido puede, por ejemplo, contener un polímero sensible a temperatura tal como poliacrilamida, polimetacrilamida y/o poli(N-isopropilacrilamida).

El hidrogel puede incluir polímeros naturales y/o sintéticos, tales como oligo(amidoaminaβ-amino éster), metilcelulosa, colágeno, gelatina, quitosán, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, alginato, agar, agarosa, fibrina, polietilenglicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, poli(propileno fumarato), oligo(polietilenglicol) fumarato, poli(N-isopropilacrilamida), óxido de polipropileno, poli(aldehído guluronato), ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-co-glicólico), polianhídrido (p. ej., ácido poli(sebácico-co-1,3-bis(p-carboxifenoxi) propano) (P(CPP-SA)), sus combinaciones y/o sus copolímeros. Los ejemplos de polianhídridos se describen, por ejemplo, en Kumar et al., Advanced Drug Delivery Reviews 54, 889-910 (2002).

En algunas realizaciones, el hidrogel puede incluir cápsulas frangibles (p. ej., microcápsulas) que pueden romperse tras la aplicación de una presión crítica. Las microcápsulas pueden comprender uno o más agentes terapéuticos, uno o más agentes acidificantes y/o uno o más agentes quelantes. En algunas realizaciones, las cápsulas pueden romperse tras la administración y expansión de un sistema de válvula vascular para administrar los agentes encapsulados. Las microcápsulas pueden tener una envoltura de polielectrolitos de múltiples capas. En algunas realizaciones, las cápsulas son cápsulas de cerámica. Las cápsulas frangibles, las presiones críticas y los métodos para elaborar y administrar las cápsulas frangibles se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense núm. 7.364,585 y en la solicitud estadounidense de serie núm. 61/421,054, presentada el 8 de diciembre de 2010.

Sin desear estar influenciados por la teoría, se cree que los procedimientos de intercambio iónico que usan intercambiadores de cationes ácidos o de Na^+ pueden eliminar el calcio de una diversidad de medios. Por ejemplo, un número de grupos funcionales de intercambio iónico o quelantes puede unirse selectivamente al calcio y usarse para la eliminación del calcio. Los grupos funcionales tales como ácido aminodiacético y $-CH_2-NH-CH_2-PO_3Na$ se usan en productos de resina microporosos comerciales (p. ej., Ionac SR-5 y Amberlite IRC 747) para extracción/eliminación de calcio, respectivamente. En algunas realizaciones, ácido eitlendiaminatetraacético (EDTA) y otros derivados de aminoácidos (p. ej., ácido N-hidroxietilendiaminatriacético (HEDTA), ácido dietilentriaminepentaacético (DTPA) y glicina) pueden ser agentes quelantes eficientes para calcio. Otros compuestos químicos que pueden actuar como aglutinantes de calcio incluyen, por ejemplo, ácidos cítricos y fosfonatos (p. ej., HPDP (1-hidroxo-3-aminopropano-1,1-difosfonato) o HEDP (hidroxietil-1,1-difosfonato)).

En algunas realizaciones, el agente quelante de calcio incluye ácido etilendiaminatetraacético, fosfonatos, ácido 1,2-bis(2-aminofenoxi)etano-N,N,N',N'-tetraacético, ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético, ácido trans-1,2-ciclohexanodiaminetetraacético, ácido N-hidroxietilendiaminatetraacético (HEDTA), ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), glicina, 2,2'-bipiridilo, dimercaptopropanol, ionóforos, ácido nitrilotriacético, NTA orto-fenantrolina, gramicidin, monensin, valinomicina, ácido salicílico, trietanolamina (TEA), polisacáridos, ácidos orgánicos con por lo menos de grupos de coordinación (p. ej., ácido cítrico o ácido cítrico junto con ácido acético), lípidos, esteroides, aminoácidos, péptidos, fosfatos, nucleótidos, tetrapirroles, ferrioxaminas y/o fenólicos. El agente quelante de calcio se puede usar solo o combinado, y/o se puede administrar al área circundante, incluida una válvula calcificada. El agente quelante de calcio puede ser en la forma de micropartículas, nanopartículas o nanocristales; o microesferas o nanoesferas que contienen o están unidas a uno o más agentes quelantes. Las microesferas o nanoesferas pueden incluir uno o más materiales biocompatibles tales como ácido poliláctico, ésteres de poliamida, ésteres de polivinilo, alcohol polivinílico, polianhídridos, polímeros biodegradables naturales, polisacáridos y sus derivados. El agente quelante de calcio puede estar covalentemente unido, iónicamente unido y/o físicamente adsorbido al hidrogel. Los ejemplos de uniones covalentes incluyen, por ejemplo, enlaces enzimática

e hidrolíticamente unidos tales como éster, amida, anhídrido y carbamida, y/o grupos escindibles ácidos tales como -OC(O)-, -C(O)O- o-C=NN-. En algunas realizaciones, un agente quelante de calcio se disuelve en un hidrogel.

En algunas realizaciones, el hidrogel incluye de aproximadamente uno por ciento (p. ej., de aproximadamente dos por ciento, de aproximadamente tres por ciento, de aproximadamente cuatro por ciento, de aproximadamente cinco por ciento, de aproximadamente seis por ciento, de aproximadamente siete por ciento, de aproximadamente ocho por ciento o de aproximadamente nuevo por ciento) a aproximadamente 10 por ciento (p. ej., aproximadamente nueve por ciento, a aproximadamente ocho por ciento, a aproximadamente siete por ciento, a aproximadamente seis por ciento, a aproximadamente cinco por ciento, a aproximadamente cuatro por ciento, a aproximadamente tres por ciento o a aproximadamente dos por ciento) en peso del agente quelante de calcio.

En algunas realizaciones, el agente acidificante incluye ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético y/o ácido láctico. El agente acidificante puede estar covalentemente unido, iónicamente unido y/o físicamente adsorbido al hidrogel. El agente acidificante puede estar en la forma de micropartículas, nanopartículas o nanocristales; o microesferas o nanoesferas que contienen o están unidas a uno o más agentes acidificantes. En algunas realizaciones, el hidrogel incluye de aproximadamente 0,5% por ciento (p. ej., de aproximadamente uno por ciento, de aproximadamente dos por ciento, de aproximadamente cinco por ciento, de aproximadamente siete por ciento, de aproximadamente 10 por ciento, de aproximadamente 15 por ciento o de aproximadamente 17 por ciento) a aproximadamente 20% (p. ej., a aproximadamente 17 por ciento, a aproximadamente 15 por ciento, a aproximadamente 10 por ciento, a aproximadamente siete por ciento, a aproximadamente cinco por ciento, a aproximadamente dos por ciento o a aproximadamente uno por ciento) del agente acidificante.

Haciendo referencia a la FIG. 3, en algunos ejemplos, en lugar de recubrir un sistema de válvula cardíaca 200 con un hidrogel que incluye quelantes de calcio y/o agentes acidificantes, se puede inyectar una composición de hidrogel 222 en una carcasa 220, entre el sistema de válvula cardíaca y la pared de un vaso 230. El sistema de válvula cardíaca 200 puede incluir una válvula protésica que tenga una pluralidad de valvas 218, 218' y 218", dentro de un lumen 214 de un stent expandible 212. La composición de hidrogel puede ser biodegradable. En algunos ejemplos, la composición de hidrogel incluye, por ejemplo, oligo(amidoamina/β-amino éster), gelatinas, colágeno, quitosán, ácido hialurónico, sulfato de condritina, alginato, agar, agarosa, fibrina, polietilenglicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, poli(propilenfumarato), oligo(polietilenglicol) fumarato, poli(N-isopropilacrilamida), óxido de polipropileno, poli(aldehído guluronato), ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-co-glicólico) y/o polianhídrido. Los ejemplos de hidrogeles inyectables se describen, por ejemplo, en Tan et al., Materials 2010, 3, 1746-1767. La carcasa puede ser permeable, de modo tal que las composiciones de hidrogel, las partículas de calcio y los fluidos corporales puedan fluir hacia adentro y las moléculas queladas puedan fluir hacia afuera de la carcasa. En algunos ejemplos, la carcasa se puede disolver o absorber.

En algunos ejemplos, la carcasa es porosa. Los poros pueden permitir un flujo o interacción rápida razonable con el ambiente. En algunos ejemplos, una alta densidad de poros puede permitir el flujo o la interacción rápida con el ambiente. Por ejemplo, la carcasa puede incluir poros (p. ej., poros de ablación con láser) que tienen un diámetro promedio de aproximadamente 10 micrómetros (p. ej., de aproximadamente 25 micrómetros, de aproximadamente 50 micrómetros o de aproximadamente 75 micrómetros) a aproximadamente 100 micrómetros (p. ej-. a aproximadamente 75 micrómetros, a aproximadamente 50 micrómetros, o a aproximadamente 25 micrómetros). Tal como se emplea en la presente memoria, una densidad de poros en una carcasa es un área del área porosa sobre un área de la superficie total de una carcasa. En algunos ejemplos, la densidad de los poros puede ser de aproximadamente cinco por ciento (p. ej., de aproximadamente 10 por ciento, de aproximadamente 15 por ciento, de aproximadamente 20 por ciento, de aproximadamente 25 por ciento, de aproximadamente 30 por ciento, de aproximadamente 35 por ciento, de aproximadamente 40 por ciento o de aproximadamente 45 por ciento) a aproximadamente 50 por ciento (p. ej., a aproximadamente 45 por ciento, a aproximadamente 40 por ciento, a aproximadamente 35 por ciento, a aproximadamente 30 por ciento, a aproximadamente 25 por ciento, a aproximadamente 20 por ciento, a aproximadamente 15 por ciento o a aproximadamente 10 por ciento).

La carcasa puede estar dispuesta dentro o fuera de un sistema de válvula cardíaca. Por ejemplo, en algunos ejemplos, una carcasa puede estar dispuesta en una pared interior de un sistema de válvula cardíaca, y una red hilada de fibras puede estar dispuesta en una superficie exterior del sistema de válvula cardíaca. Haciendo referencia a la FIG. 4, un sistema de válvula cardíaca 300 puede tener una carcasa 310 en la forma de receptáculos que incluyen queladores y/o agente terapéutico en las válvulas cardíacas de reemplazo 320. Las válvulas pueden funcionar siendo mínimamente afectadas desde el punto de vista mecánico por los receptáculos. Como se muestra en la FIG. 4, el sistema de válvula cardíaca puede tener una red de fibras 330 en la superficie exterior del sistema, que puede, por ejemplo, capturar depósitos o placas calcificadas más grandes. Las carcasas 310 pueden ser rellenadas después de que el sistema de válvula cardíaca ha sido implantado. Las carcasas en el lateral interior de la válvula pueden minimizar la interferencia con el torrente circulatorio que va hacia las arterias aórticas. En algunos ejemplos, la carcasa puede incluir una capa doble de polímero, por ejemplo, una primera capa polimérica (p. ej., poliuretano, PLGA) que cubre una segunda capa de la carcasa de la válvula. En algunos ejemplos, la carcasa puede incluir sondas delgadas que se insertan en la carcasa (receptáculos) y atraviesan el catéter de administración, de modo tal que el catéter de inyección pueda ser guiado por estas sondas hacia los receptáculos vacíos e inyectar una composición de hidrogel. Las sondas pueden servir como un elemento auxiliar del sistema de válvula, y pueden

extraerse después del implante de la válvula. Después de llenar la carcasa, tanto la sonda como el catéter pueden ser extraídos de la carcasa.

En algunos ejemplos, una carcasa tiene la forma de una cavidad (p. ej., una cavidad parcial o cavidad completa). La cavidad puede crearse ablando cavidades (p. ej., cavidades parciales y/o cavidades completas) en el marco del stent del sistema de válvula. Estas cavidades pueden estar ubicadas en las superficies que miran hacia afuera y/o en las paredes laterales. Haciendo referencia a las FIG, 5A y 5B, el ancho de la malla estructural del stent 502 puede ser mayor en la ubicación de cada cavidad 504. La FIG. 5B es una vista lateral en corte de la malla estructural de un stent 502 con la cavidad parcial 504.

En algunos ejemplos, la carcasa puede estar posicionada en la superficie exterior del stent expandible tubular, alrededor de una circunferencia de la válvula. La carcasa puede abarcar toda la longitud del stent expandible tubular, o puede abarcar menos que toda la longitud (p. ej., menos de o aproximadamente 90%, menos de o aproximadamente 80%, menos de o aproximadamente 70%, menos de o aproximadamente 60%, menos de o aproximadamente 50%, menos de o aproximadamente 40%, menos de o aproximadamente 30%, menos de o aproximadamente 20%, o menos de o aproximadamente 10% de la longitud total) del stent expandible tubular, siempre y cuando la carcasa cubra una longitud alrededor de la circunferencia de la válvula. La carcasa puede abarcar el espesor de la válvula, y cuando se implante, podrá cubrir por completo una válvula natural que esté ahora posicionada entre un vaso del cuerpo y el sistema de válvula cardíaca.

En uso, el sistema de válvula vascular puede implantarse en un vaso mediante un procedimiento TAVI. Cuando se expande e implanta en un vaso, un recubrimiento de hidrogel puede presionarse contra una válvula calcificada natural, o una composición de hidrogel puede inyectarse en una carcasa que rodea el sistema de válvula vascular, que presiona contra una válvula calcificada natural. Los depósitos de calcio sueltos pueden ser capturados por el hidrogel, y el agente quelante de calcio puede unirse al calcio en los depósitos de calcio. El complejo calcio – agente quelante de calcio puede separarse del hidrogel y extraerse de la válvula calcificada con los fluidos corporales (p. ej., sangre). En algunas realizaciones, cuando el agente quelante de calcio está covalentemente unido a un hidrogel, el enlace covalente puede escindirse bajo condiciones fisiológicas, y el calcio - agente quelante de calcio puede ser liberado del hidrogel y extraído de la válvula calcificada con los fluidos corporales.

En algunas realizaciones, se pueden incorporar micro-imanes cerca de la parte inferior del sistema de válvula vascular, dentro y/o contra un zócalo de polímero. Por ejemplo, los micro-imanes pueden incorporarse en la superficie que mira hacia adentro y/o en la superficie exterior. Los micro-imanes pueden ayudar a localizar la administración de partículas magnéticas que encapsula el agente quelante de calcio y/o el agente terapéutico. Por ejemplo, las microesferas magnéticas se pueden formar a partir de un hidrogel (véase, p. ej., más arriba) en el que se incorporan un material magnetizable, tal como magnetita, y un fármaco. Las microesferas pueden inyectarse en un espacio entre el zócalo interior de polímero y un vaso natural (p. ej., vaso sanguíneo). En un sistema magnético, el fármaco y/o el agente quelante de calcio pueden recargarse ocasionalmente, o más del fármaco y/o el agente quelante de calcio puede administrarse en un área que tiene la mayor parte de las calcificaciones. En algunas realizaciones, una secuencia de los mismos o diferentes fármacos y quelatos puede administrarse en distintos puntos de tiempo.

En algunas realizaciones, se aplica un recubrimiento de hidrogel recubriendo con aerosol un sustrato (p. ej., un sistema de válvula vascular) con una disolución que incluye polímeros (p. ej., polímeros formadores de hidrogel), quelantes de calcio, agentes acidificantes y disolventes. En algunas realizaciones, la disolución puede incluir uno o más agentes terapéuticos. Los disolventes pueden incluir tetrahidrofurano, metanol, acetona, cloroformo, otros disolventes volátiles y/o agua. Un sistema de válvula vascular puede estar recubierto o bien en su estado expandido, estado contraído o estado semi-contraído.

En algunas realizaciones, el recubrimiento de hidrogel se aplica electropulverizando un sustrato (p. ej., un sistema de válvula vascular) con una disolución que incluye polímeros (p. ej., polímeros formadores de hidrogel), quelantes de calcio, agentes acidificantes y disolventes. La electropulverización puede crear una red de fibra de hidrogel. En particular, al controlar el voltaje, se pueden controlar el caudal, la concentración de polímeros en el fluido de pulverización, la viscosidad del fluido de pulverización y la distancia de la boquilla de la superficie del sustrato, el ancho o el diámetro de las fibras formadas durante el proceso de rotación. Los factores ambientales tales como temperatura, presión, presión de vapor del disolvente, también pueden determinar el diámetro de las fibras.

En algunas realizaciones, el recubrimiento de hidrogel puede incluir uno o más polímeros, que pueden, por ejemplo, incluir polímeros formadores de hidrogel y polímeros que no forman hidrogeles. Los ejemplos de polímeros incluyen sin limitacióon oligo(amidoamina/β-amino éster), metilcelulosa, colágeno, gelatina, quitosán, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, alginato, agar, agarosa, fibrina, albúmina, polietilenglicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, poli(propileno fumarato), oligo(polietilenglicol) fumarato, poli(N-isopropilacrilamida), óxido de polipropileno, poli(aldehído guluronato), ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-co-glicólico), polianhídrido (p. ej., poli(ácido sebácico-co-1,3-bis(p-carboxifenoxi) propano) (P(CPP-SA)), sus combinaciones y/o sus copolímeros. La composición de hidrogel puede ser reticulable, por ejemplo, la composición de hidrogel puede incluir polímeros tales como diacrilato de polietilenglicol tales como (PEGDA) y poli(etilenglicol) dimetacrilato (PEGDMA). En algunas realizaciones, los hidrogeles reticulables pueden reticularse *ex vivo* o *in situ*. Los ejemplos

de reticulación incluyen, por ejemplo, reticulación química y/o física reversible o irreversible. En algunas realizaciones, los geles biodegradables pueden prepararse mezclando polianiones y policationes, por ejemplo dextrano o heparina (aniones) con hidróxido de poli(vinilbenciltrimetil)-amonio o quitosán. En determinadas realizaciones, una reacción de reticulación *in situ* puede ocurrir sin calor ni radiación. Por ejemplo, son adecuados los sistemas que se pueden gelar por formación de estereocomplejo como PEG-(PLA) o PEG-PLA-PEG. En algunas realizaciones, los polímeros pueden degradarse y quitarse del sitio de tratamiento dentro de un periodo de tiempo definido (p. ej., un periodo de tiempo de un día a una semana, un mes, un año o más). En algunas realizaciones, después de completar la liberación del agente quelante de calcio, el hidrogel se degrada y dispersa del sitio de tratamiento.

En algunas realizaciones, se puede usar una combinación de métodos de recubrimiento para depositar diversos hidrogeles, polímeros y/o agentes terapéuticos, además de los métodos de deposición anteriormente descritos. Por ejemplo, los métodos tales como pulverización con boquilla convencional o con boquilla ultrasónica, inmersión, enrollamiento, deposición electrostática y un procedimiento de lotes tal como suspensión de aire, recubrimiento en bombo o pulverización con niebla ultrasónica se pueden usar para recubrir el sistema de válvula vascular.

En algunas realizaciones, puede ser conveniente dar rugosidad a una superficie de interés antes de realizar las deposiciones anteriormente descritas en este documento. Por ejemplo, se puede dar rugosidad a una superficie para proveer una serie de recovecos o invaginaciones sobre/dentro de la superficie. Se puede dar rugosidad a cualquier superficie, p. ej., una superficie metálica, polimérica o cerámica. Se puede dar rugosidad a las superficies usando cualquier técnica conocida en el campo. Los métodos particularmente útiles para dar rugosidad a las superficies de un stent se describen, p. ej., en el documento estadounidense de serie núm. 12/205,004.

Asimismo, como apreciarán los expertos en la técnica, los recubrimientos descritos pueden depositarse en una superficie completa de un dispositivo o en solamente parte de una superficie. Esto se puede lograr usando máscaras para proteger las porciones en las que los recubrimientos no deben depositarse. A su vez, con respecto a los sistemas de válvulas vasculares, puede ser conveniente depositar solamente en la superficie abluminal del sistema de válvula vascular. Esta construcción se puede lograr, p. ej., recubriendo el sistema de válvula vascular antes de formar los ventanajes. En otras realizaciones, puede ser conveniente depositar solamente en las superficies abluminales y en las superficies cortadas del sistema de válvula vascular. Esta construcción se puede lograr, p. ej., depositando en un sistema de válvula vascular que contenga un mandril, que proteja las superficies luminales.

Los hidrogeles pueden incluir un agente terapéutico, tal como paclitaxel, everolimus, rapamicina, biolimus, zotarolimus, tacrolimus, sirolimus, tacrolimus, heparina, diclofenac y/o aspirina. Los términos y expresiones "agente terapéutico", "agente farmacéuticamente activo", "material farmacéuticamente activo", "ingrediente farmacéuticamente activo", "fármaco" y otros términos relacionados se pueden usar de manera intercambiable en este documento e incluyen, aunque sin limitarse a ello, moléculas orgánicas pequeñas, péptidos, oligopéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, oligonucleótidos, agentes terapéuticos genéticos, agentes terapéuticos no genéticos, vectores para administración de agentes terapéuticos genéticos, células y agentes terapéuticos identificados como candidatos para regímenes de tratamiento vascular, por ejemplo, como agentes que reducen o inhiben la restenosis. Por molécula orgánica pequeña se hace referencia a una molécula orgánica que tiene 50 átomos de carbono o menos, y menos de 100 átomos no de hidrógeno en total. El agente terapéutico puede ser amorfo.

Los agentes terapéuticos no genéticos ilustrativos incluyen agentes antitrombóticos tales como heparina, derivados de heparina, prostaglandina (incluida prostaglandina micelar E1), urocinasa y PPack (dextrofenilalanina prolina arginina clorometilcetona); agentes antiproliferativos tales como enoxaparin y angiopeptina, anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la proliferación de células de músculo liso, hirudina y ácido acetilsalicílico; agentes antinflamatorios tales como dexametasona, rosiglitazona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, estradiol, sulfasalazina, ácido acetilsalicílico, ácido micofenólico y mesalamina; agentes anti-neoplásicos/anti-proliferativos/anti-mitóticos tales como paclitaxel, epotilona, cladribina, 5-fluorouracilo, metotrexato, doxorrubicina, daunorrubicina, ciclosporina, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, trapidil, halofuginona y angiostatina; agentes antineoplásicos tales como inhibidores antisentido del oncogén c-myc; agentes antimicrobianos tales como triclosan, cefalosporinas, aminoglucósidos, nitrofurantoína, iones de plata, compuestos o sales; inhibidores de síntesis de biopelícula tales como agentes antiinflamatorios no esteroideos; antibióticos tales como gentamicina, rifampina, minociclina y ciprofloxacina; anticuerpos que incluyen anticuerpos quiméricos y fragmentos de anticuerpos; agentes anestésicos tales como lidocaína, bupivacaína y ropivacaína; óxido nítrico; donantes de óxido nítrico (NO) tales como linsidomina, molsidomina, L-arginina, aductos de NO-carbohidrato, aductos de NO poliméricos u oligoméricos; anticoagulantes tales como D-Phe-Pro-Arg clorometil cetona, un compuesto que contiene un péptido RGD, heparina, compuestos antitrombina, antagonistas de los receptores de plaquetas, anticuerpos antitrombina, anticuerpos de los receptores antiplaquetarios, enoxaparina, hirudina, warfarina sódica, Dicumarol, aspirina, inhibidores de prostaglandina, inhibidores de agregación plaquetaria tales como cilostazol y factores antiplaquetarios de garrapatas; promotores de crecimiento de células vasculares tales como factores de crecimiento, activadores de transcripción y promotores de traducción; inhibidores de crecimiento de células vasculares tales como inhibidores de los factores de crecimiento, antagonistas de los receptores de los factores de crecimiento, represores de transcripción, represores de traducción, inhibidores de 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 de colesterol; agentes vasodilatadores; agentes que interfieren con los mecanismos vasoactivos endógenos; inhibidores de proteínas de choque térmico tales como geldanamicina; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE); beta-bloqueantes; inhibidores de βAR cinasa (βARK); inhibidores de fosfolamban; fármacos de partículas unidas a proteínas tales como ABRAXANE™; interruptores de reticulación de la proteína estructural (p. ej., colágeno) tales como alagebrium (ALT-711); y/o cualquiera de las combinaciones y profármacos de los anteriormente mencionados.

Las biomoléculas ilustrativas incluyen péptidos, polipéptidos y proteínas; oligonucleótidos; ácidos nucleicos tales como ADN bicatenario o monocatenario (incluido ADNc desnudo), ARN, ácidos nucleicos antisentido tales como ADNy ARN antisentido, ARN pequeño de interferencia (siRNA en inglés), y ribozomas; genes; carbohidratos; factores angiogénicos incluidos factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; y agentes anti-restenosis. Los ácidos nucleicos pueden incorporarse a los sistemas de administración tales como, por ejemplo, vectores (incluidos vectores víricos), plásmidos o liposomas.

Los ejemplos no limitativos de proteínas incluyen proteína serca-2, monocito proteínas quimioatrayentes (MCP-1) y proteínas morfogénicas óseas ("BMP"), tales como, por ejemplo, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 (VGR-1), BMP-7 (OP-1), BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-14, and BMP-15. Las BMP preferidas son cualquiera de BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 y BMP-7. Estas BMP se pueden proveer como homodímeros, heterodímeros o sus combinaciones, solas o junto con otras moléculas. Alternativamente o además, se pueden proveer moléculas capaces de inducir un efecto hacia 5' o hacia 3' de una BMP. Dichas moléculas incluyen cualquiera de las proteínas "hedgehog", o los ADN que las codifican. Los ejemplos no limitativos de genes incluyen genes de supervivencia que protegen contra la muerte celular, tales como factores de la familia Bcl-2 antiapoptóticos y Akt cinasa; el gen serca 2; y sus combinaciones. Los ejemplos no limitativos de factores angiogénicos incluyen factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento epidérmico, factores de crecimiento de transformación α y β, factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de necrosis tumoral α, factor de crecimiento de hepatocitos y factor de crecimiento de tipo insulina. Un ejemplo no limitativo de un inhibidor del ciclo celular es un inhibidor de catepsina D (CD). Los ejemplos no limitativos de agentes antirrestenosis incluyen señuelos p15, p16, p18, p19, p21, p27, p53, p57, Rb, nFkB y E2F, timidina cinasas y sus combinaciones, y otros agentes útiles para interferir con la proliferación celular.

Las moléculas pequeñas ilustrativas incluyen hormonas, nucleótidos, aminoácidos, azúcares y lípidos, y compuestos que tienen un peso molecular inferior a 100kD.

Cualquier sistema de válvula vascular descrito en este documento puede teñirse o tornarse radiopaco por adición de, p. ej., materiales radiopacos tales como sulfato de bario, platino u oro, o recubriendo con un material radiopaco. El sistema de válvula vascular puede incluir (p. ej., fabricarse con) materiales metálicos, tales como acero inoxidable (p. ej., 316L, BioDur® 108 (UNS S29108) y acero inoxidable 304L, y una aleación que incluya acero inoxidable y 5-60% en peso de uno o más elementos radiopacos (p. ej., Pt, Ir, Au, W) (PERSS®) como se describe en los documentos US-2003-0018380-A1, US-2002-0144757-A1 y US-2003-0077200-A1), Nitinol (una aleación de níquel-titanio), aleaciones de cobalto tales como Elgiloy, aleaciones L605, MP35N, titanio, aleaciones de titanio (p. ej., Ti-6A1-4V, Ti-50Ta, Ti-10Ir), platino, aleaciones de platino, niobio, aleaciones de niobio (p. ej., Nb-1Zr) Co-28Cr-6Mo, tantalio y aleaciones de tantalio. Otros ejemplos de materiales se describen en la solicitud estadounidense comúnmente cedida núm. 10/672,891, presentada el 26 de septiembre de 2003; y en la solicitud estadounidense núm. 11/035,316, presentada el 3 de enero de 2005. Otros materiales incluyen metal biocompatible elástico tal como una aleación de metal superelástico o pseudo-elástico, como se describe, por ejemplo, en Schetsky, L. McDonald, "Shape Memory Alloys", Encyclopedia of Chemical Technology (3era ed.), John Wiley & Sons, 1982, vol. 20. pág. 726-736; y en la solicitud estadounidense comúnmente cedida núm. 10/346,487, presentada el 17 de enero de 2003.

Ejemplos

Ejemplo 1. Válvula cardíaca con carcasa interna de polietilentereftalato y una red de fibra electrohilada externa de PLGA.

Una válvula cardíaca terminada con un zócalo exterior de PET se provee primero con una serie de depósitos vacíos (es decir, receptáculos o carcasas). Haciendo referencia a la FIG. 6A, una válvula cardíaca expandible con globo con un zócalo interior de polietilentereftalato (PET) 602, montada con puntadas 604en el interior del marco de un stent, se usa como punto de partida. Una lámina de PET ultradelgada de poliéster (Mylar®) de 0,00014" (3,6 μm) (SPI Supplies West Chester, PA) se corta en tiras de 15 mm por 200 mm y se coloca plana en una superficie de acero inoxidable. En algunas realizaciones, la longitud del poliéster ultradelgado no es importante, siempre y cuando sea más larga que la película de del zócalo de polímero. El poliéster se pega con cianoacrilato de etilo al zócalo y se corta de una longitud equivalente al zócalo antes de coserse al stent, y el extremo (2 cm) de un cable de acero inoxidable (0,014" de diámetro) se inserta entre el zócalo y la lámina. La película se provee con orificios de 20 micrómetros de diámetro en una relación de 10% del área de superficie total usando una máscara en combinación con un láser KrF (248 nm) (Lambda Physik EMG201, 30 ns), se configura una fluencia láser de 35 mJ/cm^2. La película perforada 606 se pega con adhesivo de manera circunferencial al zócalo antes de montar el zócalo al stent.

En otros términos, la película cortada con láser se pega como tiras a la parte superior e inferior del zócalo de PET, y luego se cose como se muestra en la FIG. 6B en la parte interior del stent.

Se crea entonces una capa de electrohilado en la superficie externa de la válvula cardíaca. Se prepara una disolución de 100 ml a temperatura ambiente, la disolución incluye 3:1 THF:DMF y 3 g/ml PLGA (Sigma Aldrich). La disolución se agita durante 24 horas. La válvula cardíaca se coloca en una plataforma giratoria de Teflon que permite la rotación de la válvula a una velocidad de 12RPM, rotando la plataforma reiteradas veces durante 5 rotaciones hacia la derecha y 5 rotaciones hacia la izquierda para evitar desconectar el cable a tierra. La carcasa de la válvula cardíaca se conecta mediante un cable vertical a tierra. Se rellena una jeringa de 60 ml con la disolución y se conecta un tubo de Teflon entre la jeringa y una aguja calibre 35. El punto de la aguja se dispone a 12 cm de la carcasa. La jeringa (60 ml) se coloca en una bomba de jeringas (NE-1000 bomba de jeringa individual programable: New Era Pump Systems Inc.). La bomba de la jeringa se ejecuta a 2 ml/h. La aguja se conecta a una fuente de alto voltaje (CZE1000R, Spellman Reino Unido, West Sussex). La fuente de alto voltaje se regula a 12 kV y el proceso se ejecuta durante aprox. 10 minutos. La disolución se pulveriza sobre la parte inferior a 10 mm de la carcasa (enmascarando el área en la que no hay zócalo) y forma una red de aproximadamente 4 mm de espesor con una densidad de volumen de aproximadamente 10%.

Todo el ensamblaje se riza en un globo de 25 mm y se expande en la posición de la válvula cardíaca natural. Después de extraer el sistema de administración de la válvula, se puede insertar un catéter Fr 3 sobre el cable que va hacia los depósitos. Se preparó una disolución de hidrogel termosensible mezclando lentamente 35% en peso de Pluronic F-127 (Sigma-Aldrich) en agua a 5 grados Celsius y añadiendo 2 mg/ml de ácido L-ascórbico (Sigma-Aldrich). La disolución se mantuvo a 5 grados Celsius antes de inyectar 1,6 ml en los depósitos de la válvula cardíaca colocada. El tubo de administración se extrajo luego de 60 segundos.

Ejemplo 2. Válvula cardíaca con cavidades cortadas en un marco de stent, que funcionan como reservorios para quelantes de calcio.

Haciendo referencia a la FIG. 7, se provee un marco de stent de válvula cardíaca de acero inoxidable terminado 700 con una serie de cavidades vacías 702 en la malla estructural 704. La carcasa de metal está provista con cavidades de 50 micrómetros de diámetro, 100 micrómetros de profundidad que usan un láser de excímeros (351 nm) (Coherent Xantos XS-500-351nm, ancho del pulso de 16ns), regulado a una fluencia del láser de 100J/cm^2, en donde se utilizan secuencias de 300 pulsos). Las cavidades están situadas en la parte exterior de la carcasa centrada en el eje medio de las mallas estructurales con una distancia entre los orificios de 300 micrómetros. Se proveen 20 cavidades entre cada punto de conexión.

Se prepara una disolución de 100 ml a temperatura ambiente, la disolución incluye 3:1 THF:DMF, 3g/ml PLGA (Sigma Aldrich) y 5% en peso de Everolimus. La disolución se agita durante 24 horas y se imprime a chorro de tinta en las cavidades usando un sistema "Autodrop " de Microdrop (Microdrop Technologies GmbH, Muehlenweg 143, D-22844 Norderstedt, Alemania), después de lo cual se procede al ensamblaje.

Ejemplo 3. Sistema de válvula cardíaca que incluye microesferas magnéticas incrustadas.

Se adquieren seis microimanes de Neodynium de BJA magnetics (BJA Magnetics, Leominster, MA), en la forma de discos que tienen un diámetro exterior de 0,040", un diámetro interior de 0,01" y un espesor de 0,006". Los imanes son provistos por el fabricante con un recubrimiento Parylene y se pegan con adhesivo a un zócalo de polietilentereftalato de un sistema de válvula expandible con globo, utilizando un cebador de dos componentes de grado médico MP-21HP y un adhesivo instantáneo de Loctite (Loctite, Nieuwegein, Países Bajos). La ubicación (y el tamaño pequeño) de dos de los seis microimanes 802 se muestran en la FIG. 8. El zócalo de PET 804, ubicado dentro de un marco 806 del stent, está perforado en el área que rodea a los imanes con orificios de 10 veces el diámetro de 0,005" usando un láser de ablación (p. ej., láser de excímeros de 356 nm). La válvula se riza en un globo y se implanta conforme al procedimiento normal.

Se provee un microcatéter Renegade Hi-Flow Fr 3 en la punta de una banda marcadora de hierro recubierta de Parylene, que se conecta a la punta del microcatéter usando un tubo retráctil de PET (Advanced polymers, Salem, NH), ubicado a 2 mm del extremo distal. El microcatéter se inserta en una sonda de 0,14" (Synchro2, Boston Scientific) para estar cerca de la ubicación de los microimanes. La atracción magnética entre los microimanes y las bandas marcadoras de hierro se usa para mantener la punta del microcatéter situada cerca de los imanes.

Se produjeron partículas de PLGA biodegradables magnéticas cargadas con Everolimus según la receta descrita por Asmatulu, R. et al., Drug-Carrying Magnetic Nanocomposite Particles for Potential Drug Delivery Systems, Journal of Nanotechnology, Volumen 2009 (2009), Artículo ID 238536, y se inyectaron (disueltas en disolución salina) mediante el microcatéter. Las partículas magnéticas pueden diseminarse fuera de los orificios perforados en el zócalo de PET hacia el área entre el zócalo y el vaso sanguíneo natural. Las partículas magnéticas pueden permanecer en el área entre el zócalo y el vaso sanguíneo natural, cerca de la proximidad de los microimanes.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de válvula vascular que comprende:

un stent expandible que comprende una superficie exterior (12) y un lumen (14);

una válvula (16) que comprende una pluralidad de valvas (18, 18', 18"), en donde la válvula está dispuesta dentro del lumen y acoplada al stent expandible; caracterizada porque

una capa está dispuesta en por lo menos una porción de la superficie exterior del stent, en donde la capa comprende un hidrogel (20), un agente quelante de calcio (22) y un agente acidificante.

2. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en donde la válvula (16) comprende por lo menos dos valvas.

3. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que la válvula (16) comprende tres valvas.

4. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que la válvula (16) comprende pericardio porcino o un material polimérico.

5. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que la válvula (16) está conectada al stent con una pluralidad de suturas.

6. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que la capa está dispuesta alrededor de una circunferencia de la válvula.

7. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que el hidrogel (20) posee la forma de una pluralidad de fibras (24), un recubrimiento, una lámina, una película o un líquido viscoso.

8. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que el hidrogel (20) se selecciona del grupo que consiste en oligo(amidoamina/β-amino éster), gelatina, metilcelulosa, colágeno, gelatina, quitosán, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, alginato, agar, agarosa, fibrina, polietilenglicol, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, poli(propileno fumarato), oligo(polietilenglicol) fumarato, poli(N-isopropilacrilamida), óxido de polipropileno, poli(aldehído guluronato), ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-co-glicólico), polianhídrido, sus combinaciones y sus copolímeros.

9. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que el agente quelante de calcio (22) se selecciona del grupo que consiste en ácido etilendiaminatetraacético, fosfonato, ácido 1,2-bis(2-aminofenoxi)etano-N,N,N',N'-tetraacético, ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético, ácido trans-1,2-ciclohexanodiaminatetraacético, ácido N-hidroxietilendiaminatriacético, ácido dietilentriaminapentacético y glicina.

10. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que el agente quelante de calcio (22) está covalentemente unido al hidrogel.

11. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que el hidrogel (20) comprende entre uno por ciento y diez por ciento en peso del agente quelante de calcio (22).

12. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que el agente acidificante se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético y cualquiera de sus combinaciones.

13. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que el agente acidificante está covalentemente unido al hidrogel (20).

14. El sistema vascular según la reivindicación 1, en el que el hidrogel (20) comprende entre 0,5 por ciento y 20 por ciento en peso del agente acidificante.

15. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que el hidrogel (20) es reticulable.

16. El sistema de válvula vascular según la reivindicación 1, en el que el hidrogel (20) comprende diacrilato de polietilenglicol y dimetacrilato de poli(etilenglicol).

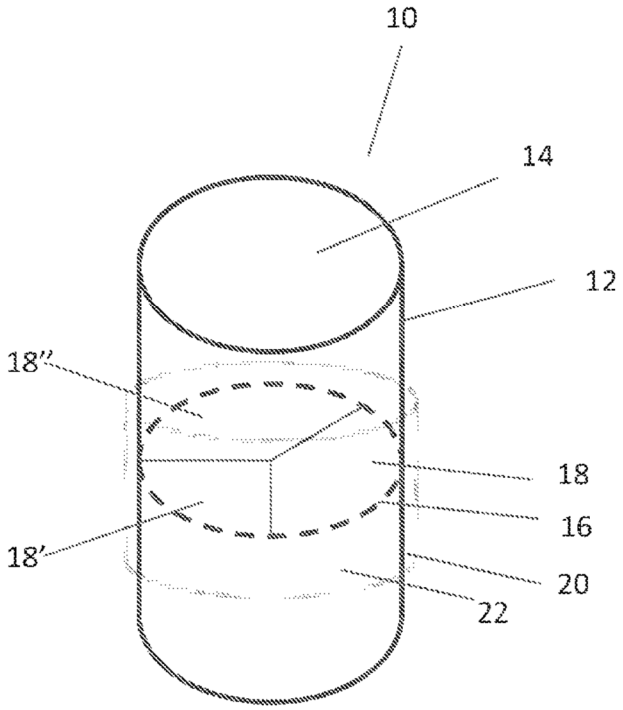


FIG. 1

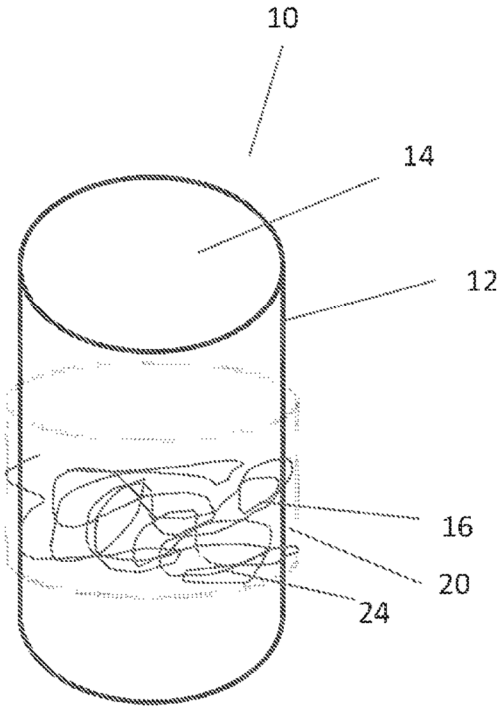


FIG. 2

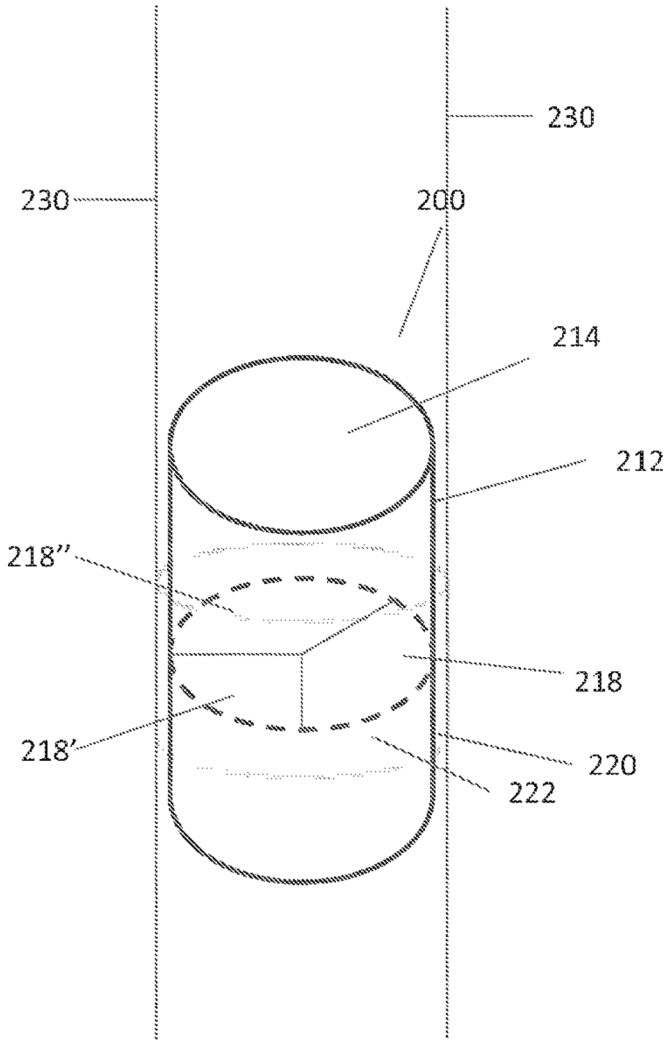
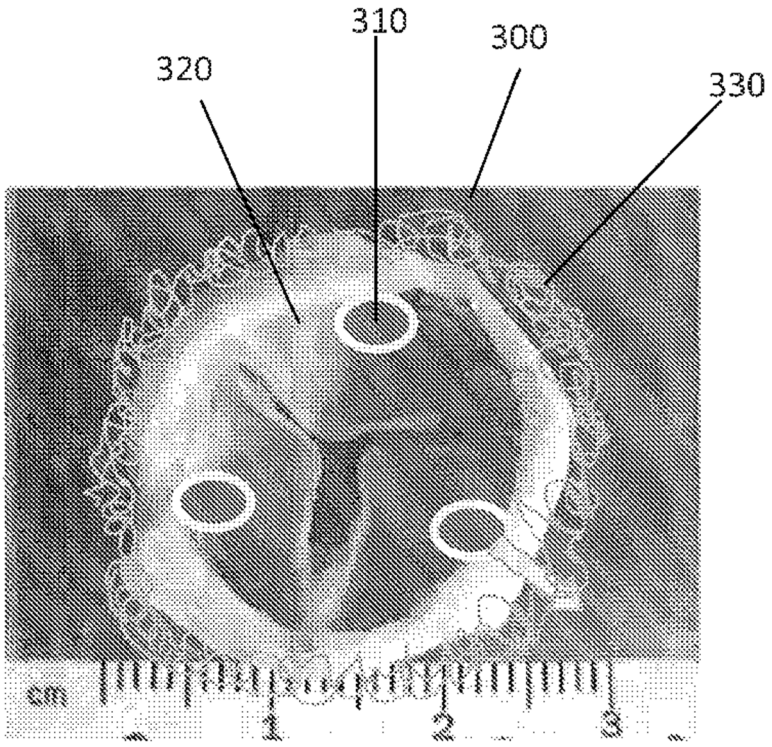


FIG. 3



Vista aórtica

FIG. 4

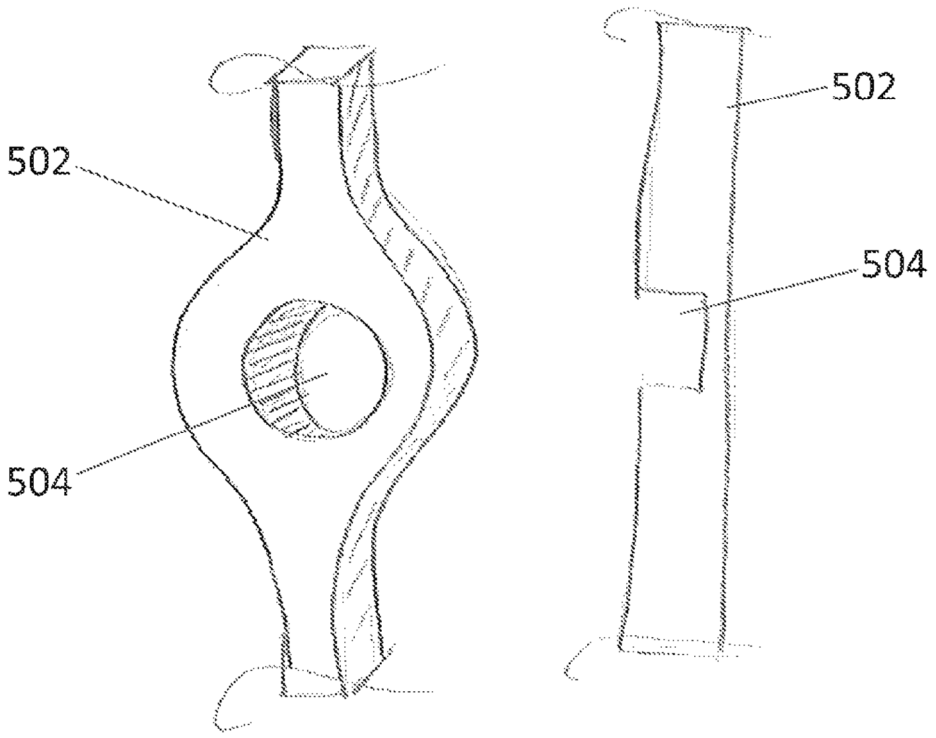


FIG. 5A – 5B

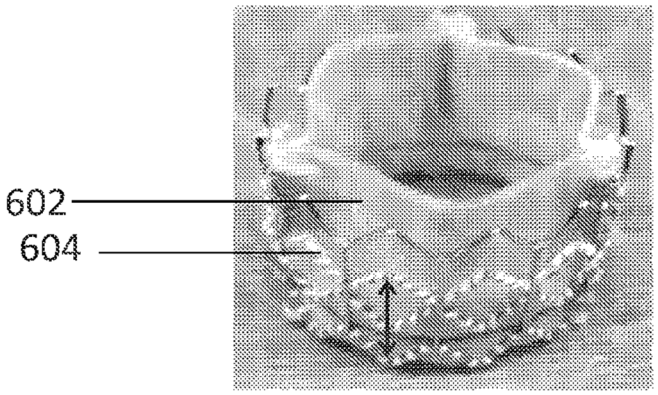


FIG. 6A

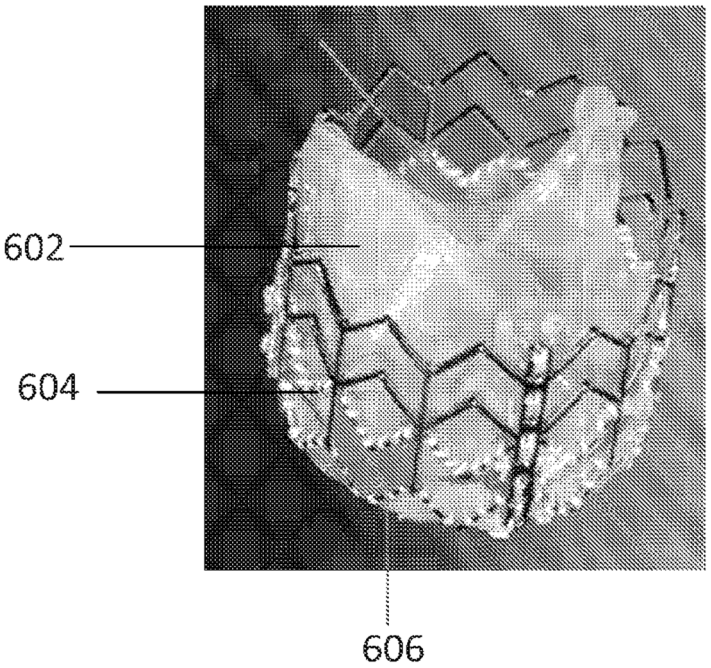


FIG. 6B

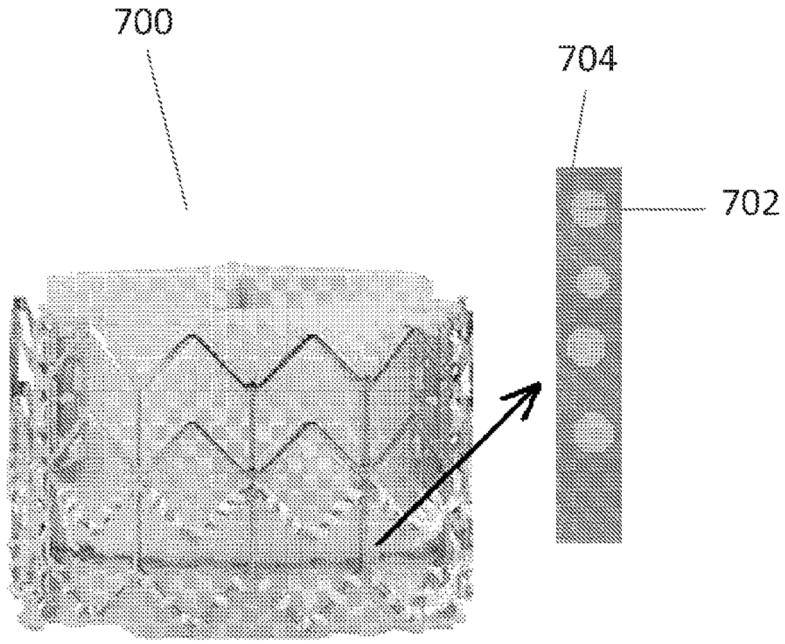


FIG. 7

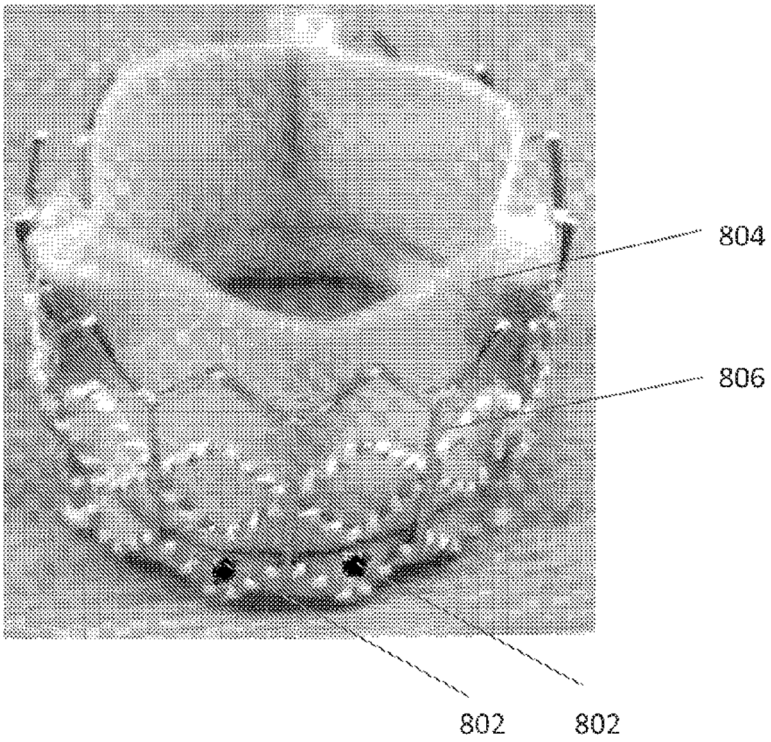


FIG. 8