

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 587**

51 Int. Cl.:

**A61L 29/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2012 PCT/US2012/027493**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO2012122023**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2012 E 12709752 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2680894**

54 Título: **Dispositivos médicos de elución**

30 Prioridad:

**04.03.2011 US 201161449427 P**  
**16.11.2011 US 201161560659 P**  
**01.03.2012 US 201213409843**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.05.2017**

73 Titular/es:

**W.L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)**  
**555 Paper Mill Road P.O. Box 9329**  
**Newark DE 19714, US**

72 Inventor/es:

**CAMPBELL, CAREY, V.;**  
**CLEEK, ROBERT, L.;**  
**HOLLAND, THERESA, A.;**  
**KRANZLER, THANE, L.;**  
**LI, MEI y**  
**TRAPP, BENJAMIN, M.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 613 587 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

Dispositivos médicos de elución.

### Antecedentes

5 La administración sistémica de agentes terapéuticos trata el cuerpo en su conjunto aunque la enfermedad que se tenga que tratar pueda estar localizada. En algunos casos de enfermedad localizada, la administración sistémica puede no ser deseable debido a que los fármacos pueden presentar efectos no deseados en partes del cuerpo que no se tienen que tratar o debido a que el tratamiento de la parte enferma del cuerpo requiere una alta concentración de un fármaco que no puede conseguirse por administración sistémica.

10 Es por lo tanto deseable con frecuencia administrar agentes terapéuticos a sólo sitios localizados dentro del cuerpo. Ejemplos comunes de donde ésto se requiere incluyen casos de enfermedad localizada (por ej., cardiopatía) y oclusiones, lesiones u otra enfermedad en lúmenes corporales. Se conocen diversos dispositivos y métodos para suministro de fármacos localizado. En un ejemplo, dichos dispositivos son balones de suministro de fármacos y los métodos para su uso incluyen las etapas de recubrir un balón unido a un catéter con balón con un fármaco y una matriz portadora, insertando el catéter en un vaso sanguíneo, guiando el balón a una localización deseada y  
15 expandiendo el balón contra el tejido circundante para transferir el fármaco de manera local al sitio de tratamiento destinado.

20 Una de las potenciales desventajas para el suministro de fármacos localizado es la posibilidad de la liberación prematura o no deseada del fármaco, la matriz portadora y/o la combinación de fármaco/matriz portadora. Esto puede ocurrir durante la guía y disposición en el sitio de tratamiento de un dispositivo de suministro de fármacos y el suministro posterior a medida que el dispositivo se retira del cuerpo. Dicha liberación no deseada puede resultar de la difusión de fármaco, contacto del dispositivo con áreas próximas al sitio de tratamiento o lavado del fármaco desde la superficie del dispositivo de suministro debido a flujo sanguíneo. Esta es una preocupación particular cuando el dispositivo comprende un agente terapéutico de un tipo o dosis no destinado a ser liberado al tejido o sangre fuera del sitio de tratamiento.

25 Los fármacos o componentes de recubrimiento vertidos de este modo no deseado pueden estar en forma de partículas o pueden estar en disolución. La liberación de partículas es conocida como "particulación". La particulación de grandes partículas puede crear problemas tales como isquemia en tejidos, especialmente en tejidos abastecidos por vasos de diámetro pequeño. Por otra parte, los efectos resultantes de la biodistribución de dichas partículas no se comprenden bien y pueden dar como resultado efectos adversos.

30 Cuando se combina un fármaco con un dispositivo implantable, el fármaco puede estar en una forma sólida (como un material en forma de partículas o cristal) pero se libera preferiblemente del dispositivo como una molécula solubilizada. Se cree que las ventajas del suministro de fármaco solubilizado, localizado, es la distribución de fármaco uniforme en el sitio de tratamiento, biodistribución de fármaco conocida y la prevención de la particulación.

35 A la vista de las potenciales desventajas del suministro de fármaco localizado, actual, existe la necesidad de dispositivos y métodos que permitan el suministro localizado, controlado, de fármacos, especialmente agentes solubles, a sitios de tratamiento específicos dentro de un cuerpo de mamífero que evite la particulación y la liberación de fármaco prematura o no deseada lejos del sitio de tratamiento destinado, al tiempo que se asegure que tiene lugar la dosificación deseada.

### Sumario

40 La invención se refiere a un dispositivo médico expandible que suministra un agente terapéutico a un vaso u otro lumen de cavidad que permite el suministro "bajo demanda" consistente del agente, al tiempo que sustancialmente no se eluye o libera dicho agente terapéutico a medida que se está guiando el dispositivo al sitio de tratamiento deseado. El dispositivo médico de la invención actual comprende un miembro expandible con o sin una capa  
45 estructural que sirve como sustrato sobre dicho miembro expandible, comprendiendo al menos un recubrimiento hidrófilo al menos un agente terapéutico en el miembro expandible o capa estructural y una envoltura externa que comprende una microestructura variablemente permeable. Durante su uso, el recubrimiento hidrófilo subyacente llega a hidratarse o hidratarse parcialmente y facilita la transferencia de fluido por la envoltura externa. Sin embargo, dicha microestructura cerrada de la envoltura externa en el estado no expandido evita la liberación prematura, no deseada, de dicho agente terapéutico. En la expansión, la envoltura externa dispuesta sobre el miembro expandible o capa estructural se transforma desde una microestructura cerrada a una microestructura abierta que permite que se transfiera el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado y dicho agente terapéutico (por ej., forzado) hacia fuera. Una vez que el recubrimiento hidrófilo hidratado o parcialmente hidratado pasa por la envoltura, el agente terapéutico se suministra al sitio de tratamiento. En otra realización, el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado comprende un agente terapéutico soluble y una vez que se expande la envoltura externa, el agente  
50 terapéutico se transfiere por el miembro expandible es un balón médico.

En otra realización, la invención comprende un catéter con balón que tiene un balón, un recubrimiento que comprende un agente terapéutico dispuesto alrededor de dicho miembro expandible, una envoltura dispuesta

alrededor de dicho recubrimiento, en el que dicha envoltura presenta una microestructura variablemente permeable que inicialmente evita o limita la transferencia no deseada de agente terapéutico por dicha envoltura, en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico se disponen entre la superficie del miembro expandible y la envoltura, y en el que cuando dicho miembro expandible y envoltura se expanden, dicha envoltura permite la rápida transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico a un área externa a dicha envoltura cuando dicha envoltura está en un estado no  
5 expandido al tiempo que se evita la transferencia de partículas fuera de dicha envoltura mayores que aproximadamente 25 micrómetros. La envoltura permite la rápida transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico debido a que dicha envoltura se impregna rápidamente durante la expansión. La envoltura experimenta sólo humectación microscópica en un vaso al tiempo que dicho balón y envoltura están en el estado no expandido y  
10 se están guiando a una localización deseada dentro de un vaso. Los fluidos corporales impregnan sustancialmente la envoltura cuando se expande dicha envoltura. La envoltura se modifica para que incluya un componente hidrófilo localizado dentro de al menos una parte de la envoltura y/o en parte o todo de dicha superficie externa de la envoltura. El componente hidrófilo de dicha envoltura también humedece la envoltura antes y a medida que dicha envoltura se expande. En una realización, está humedecida sustancialmente toda dicha envoltura para cuando dicha  
15 envoltura está completamente expandida (es decir, expandida a su diámetro clasificado o nominal). En otra realización, se deja que el fluido externo a dicha envoltura fluya por dicha envoltura y se ponga en contacto con dicho agente terapéutico antes de que se expanda y a medida que se expande dicha envoltura. En otra realización, dicha humectación de la envoltura se facilita cuando dicha envoltura se pone en contacto con la pared del recipiente. En otra realización, dicha envoltura comprende un fluoropolímero. En otra realización, la envoltura externa se  
20 impregna por un procedimiento preparatorio prescrito previamente a ser insertada en el paciente. La envoltura comprende una microestructura constituida por nodos interconectados por fibrillas. En otra realización, dichos nodos se alinean longitudinalmente al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean de manera circunferencial a dicho eje. En otra realización, dichos nodos se alinean de manera circunferencial al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean de manera longitudinal a dicho eje. En otra realización, la  
25 distancia entre dichas fibrillas aumenta a medida que se expande dicha envoltura externa. En otra realización, la distancia entre dichos nodos aumenta a medida que se expande dicha envoltura externa. En otra realización, la orientación de dichos nodos y/o fibrillas cambia a medida que se expande dicha envoltura externa. En otra realización, dicha envoltura comprende polímeros expandidos, tal como politetrafluoroetileno. El recubrimiento comprende un componente hidrófilo. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otra  
30 realización, dicho recubrimiento comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en cloruro de bencetonio, poloxámero-188, polietilenglicol, salicilato de sodio e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otra realización, dicho agente terapéutico es paclitaxel. En otra realización, dicho miembro expandible comprende además una capa estructural. En otra realización, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra realización, la microestructura de la  
35 envoltura externa cambia a medida que se expande dicho miembro expandible.

La invención comprende un catéter con balón que comprende, un balón que comprende un recubrimiento y un agente terapéutico dispuesto alrededor de la superficie externa de dicho balón, una envoltura dispuesta alrededor de dicho balón en el que dicha envoltura presenta una microestructura constituida por nodos interconectados por  
40 fibrillas y tiene características que evitan la humectación macroscópica de dicha envoltura en el estado no expandido, en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico se disponen entre la superficie del balón y la envoltura y en el que cuando se expanden dicho balón y envoltura, sustancialmente todo de dicha envoltura se impregna rápidamente y permite la transferencia rápida de dicho recubrimiento por la envoltura externa. En una  
45 realización, dicho recubrimiento se transfiere por dicha envoltura externa y en, o a, un tejido diana. En una realización, en la expansión se transfiere dicho recubrimiento por dicha envoltura externa en un estado hidratado o parcialmente hidratado. En otra realización, dicho recubrimiento queda sustancialmente adherido al tejido diana durante más de 1 minuto después de que es eliminado sustancialmente el contacto entre el balón y el sitio de  
50 tratamiento. En otra realización, dicha envoltura experimenta humectación microscópica en un vaso al tiempo que dicho balón y envoltura están en el estado no expandido y se suministran a una localización deseada dentro de un vaso. En otra realización, los fluidos corporales impregnan sustancialmente la envoltura cuando se expande dicha  
55 envoltura. En otra realización, dicho recubrimiento también humedece la envoltura cuando se expande dicha envoltura. En otra realización, sustancialmente todo de dicha envoltura está humedecido para cuando dicha envoltura está completamente expandida. En otra realización, dicha humectación de la envoltura se facilita cuando dicha envoltura está en contacto con una pared del vaso. En otra realización, dicha envoltura comprende un fluoropolímero. En otra realización, dichos nodos se alinean de manera longitudinal al eje longitudinal de dicho  
60 catéter con balón y dichas fibrillas se alinean de manera circunferencial ha dicho eje. En otra realización, dichos nodos se alinean de manera circunferencial al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean de manera longitudinal a dicho eje. En otra realización, dichos nodos se separan a medida que se expande dicha envoltura externa, es decir, la distancia entre dichos nodos aumenta. En otra realización, la distancia situada entre  
65 dichas fibrillas aumenta a medida que se expande dicha envoltura externa. En otra realización, la orientación de dichos nodos y/o fibrillas cambia a medida que se expande dicha envoltura externa. En otra realización, dicha envoltura comprende ePTFE. El recubrimiento comprende un componente hidrófilo. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otra realización, dicho agente terapéutico es paclitaxel. En otra realización, dicho balón comprende además una capa estructural. En otra realización, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra  
realización, la microestructura de la envoltura cambia a medida que se expande dicho balón.

Se describe en la presente memoria un método para suministrar un agente terapéutico a una localización deseada dentro de un vaso que comprende, insertar un catéter en un vaso, comprendiendo dicho catéter un miembro expandible que comprende un recubrimiento con un agente terapéutico, una envoltura dispuesta alrededor de dicho miembro expandible, en el que dicha envoltura presenta una microestructura variablemente permeable que evita que dicho recubrimiento se transporte por sustancialmente toda dicha envoltura en el estado no expandido y en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico se disponen entre la superficie del miembro expandible y la envoltura, avanzando dicho catéter a una localización deseada dentro de dicho vaso y expandiéndose el miembro expandible y la envoltura en la localización deseada dentro de dicho vaso y en el que sustancialmente todo de dicha envoltura permite la transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico desde entre la superficie del miembro expandible y la envoltura a un área externa a dicha envoltura cuando dicha envoltura está en un estado no expandido al tiempo que se evita la transferencia de partículas fuera de dicha envoltura mayores que aproximadamente 25 micrómetros de tamaño. En una realización, dicho miembro expandible es un balón médico. En otra realización, dicha envoltura permite la transferencia rápida de dicho recubrimiento y agente terapéutico debido a que dicha envoltura se impregna rápidamente durante la expansión. En otra realización, dicha envoltura experimenta humectación microscópica en un vaso al tiempo que dicho balón y envoltura están en el estado no expandido y se están suministrando a una localización deseada dentro de un vaso. En otra realización, dicha humectación macroscópica de la envoltura es facilitada cuando dicha envoltura está en contacto con la pared del vaso. En otra realización, dicha envoltura comprende un fluoropolímero. En otra realización, la envoltura comprende una microestructura constituida por nodos interconectados por fibrillas. En otra realización, dichos nodos se alinean de manera longitudinal al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean de manera circunferencial a dicho eje. En otra realización, dichos nodos se alinean de manera circunferencial al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean de manera longitudinal a dicho eje. En otra realización, dichos nodos se expanden (alargan) dicha envoltura exterior se expande. En otra realización, dichos nodos se separan a medida que dicha envoltura externa se expande. En otra realización, dichas fibrillas se separan a medida que dicha envoltura externa se expande. En otra realización, dicha envoltura comprende ePTFE. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otra realización, dicho agente terapéutico es paclitaxel. En otra realización, dicho recubrimiento es hidrófilo. En otra realización, dicho miembro expandible comprende además una capa estructural. En otra realización, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra realización, la microestructura de la envoltura cambia a medida que se expande dicho miembro expandible. En otra realización, el recubrimiento hidrófilo hidratado o parcialmente hidratado que contiene un agente terapéutico es tejido adherente y así, incluso después de que se retira el miembro expandible del sitio, el fármaco continúa siendo absorbido en el tejido hasta que el recubrimiento y el fármaco se eliminan del sitio. Esta propuesta aumenta efectivamente el tiempo de suministro de fármaco total al tejido.

En otra realización de la invención, dicho recubrimiento contiene un fármaco hidrófobo que se compleja o es secuestrado por uno o más agentes solubilizantes. En otra realización, dicho agente solubilizante ayuda a que dicho fármaco hidrófobo se transfiera a un tejido diana. En otra realización, dicho agente solubilizante, cuando se ha suministrado al sitio del tejido destinado, se disocia de dicho fármaco y el fármaco se une a tejido.

Otra realización de la invención comprende una envoltura dispuesta alrededor de un recubrimiento dispuesto alrededor de un miembro expandible en el caso de que la envoltura tenga un diámetro de tamaño reducido o esté sobredimensionado deliberadamente para modular además la transferencia de fluido por la envoltura externa.

Otra realización de la invención comprende una envoltura dispuesta alrededor de un recubrimiento dispuesto alrededor de un miembro expandible en el que la envoltura se modifica deliberadamente con un agente humectante para facilitar la humectación de dicha envoltura en el estado no expandido. Sin embargo, dicha envoltura modificada, incluso cuando se impregna, evita la transferencia de fármaco por dicha envoltura en el estado no expandido.

En otra realización (no parte de la invención), puede montarse un dispositivo expandible tal como un stent o injerto de stent para la construcción de elución de agente “bajo demanda” de la invención, suministrado a un sitio dentro del cuerpo donde se expande el dispositivo expandible y se coloca usando la construcción de la invención. La ventaja de esta aplicación es que se puede suministrar un terapéutico a un sitio de tratamiento junto con otro dispositivo de tratamiento.

En otra realización, después del tratamiento terapéutico con la construcción de elución de agente “bajo demanda” de la invención, el dispositivo expandible de la invención se puede colocar en la región de tratamiento y la construcción de la invención se usa para “retocar” o modificar de otro modo el grado en que se expande al menos una porción del dispositivo.

En otra realización, la disposición y/o “retoque” de la endoprótesis con construcciones de elución de agente terapéutico de la invención inmediata pueden comprender transferir un agente terapéutico de la construcción a la endoprótesis (por ejemplo, por transferencia de absorción), según lo cual la endoprótesis con posterioridad llega a ser una endoprótesis de elución de fármaco que opera terapéuticamente durante periodos de tiempo cortos o largos.

**Breve descripción de los dibujos**

Las realizaciones ejemplares de la presente invención se describirán junto con los dibujos adjuntos. Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar un entendimiento adicional de la invención y se incorporan en, y constituyen, una parte de esta memoria descriptiva, ilustran las realizaciones de la invención y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la invención. Las figuras no están dibujadas a escala.

- 5 La Figura 1 representa un catéter con balón general que tiene un cuerpo tubular alargado con un balón.
- Las Figuras 2A y 2B representan una sección transversal del balón de suministro de fármaco de la invención en su primer estado (2A) no expandido y en su segundo estado (2B) completamente expandido.
- 10 Las Figuras 3A a 3D son micrografías de barrido electrónico (las SEM, por sus siglas en inglés) de dos envolturas externas diferentes que comprenden ePTFE. Las Figuras 3A y 3B son las SEM de la envoltura 1, mientras que las Figuras 3C y 3D son las SEM de la envoltura 2. Las Figuras 3A y 3C respectivamente muestran la envoltura 1 y envoltura 2 en su primer estado con una microestructura cerrada, y las Figuras 3B y 3D respectivamente muestran la envoltura 1 y envoltura 2 en su segundo estado con una microestructura abierta.
- 15 La Figura 4 representa una sección transversal del balón de suministro de fármaco de la invención similar al de la Figura 2A con la adición de una capa estructural.
- La Figura 5A representa una construcción de catéter que se puede usar para suministrar agentes terapéuticos. La Figura 5B representa una sección transversal de la construcción de catéter de la Figura 5A.
- 20 Las Figuras 6A a 6D representan un método para usar la construcción de catéter de la Figura 5A.
- Las Figuras 7A y 7B representan el grado de humectación de un dispositivo con un recubrimiento hidrófilo (Dispositivo 8a, Figura 7A) y un dispositivo sin recubrimiento (Dispositivo 8b, Figura 7B) después de ser sumergido en sangre en un estado no expandido.
- 25 Las Figuras 8A y 8B representan el grado de humectación de un dispositivo con un recubrimiento hidrófilo (Dispositivo 8a, Figura 8A) y un dispositivo sin recubrimiento (Dispositivo 8b, Figura 8B) después de ser sumergido en sangre y expandido dentro de un tubo rígido (que sirve como un vaso simulado) a una presión de 6 atmósferas durante 1 minuto y desinflado y enjuagado después.
- 30 Las Figuras 9A y 9B representan el grado de humectación de un dispositivo con un recubrimiento hidrófilo (Dispositivo 8a, Figura 9A) y un dispositivo sin recubrimiento (Dispositivo 8b, Figura 9B) después de ser sumergido en sangre y expandido en un tubo rígido a una presión de 12 atm.
- Las Figuras 10A y 10B representan interferogramas de Espectroscopía de Infrarrojos por Transformada de Fourier (FTIR, por sus siglas en inglés) del recubrimiento de PVA aplicado al Dispositivo 9 (Figura 10A) y liberado del Dispositivo 9 después de expansión (Figura 10B).
- 35 Las Figuras 11A a 11C representan el grado de humectación del Dispositivo 9 cuando se desinfla (Figura 11A), se infla a 12 atmósferas (atm) en sangre sin contacto del vaso (Figura 11 B) y se infla a 12 atm en sangre en un tubo rígido que sirve como vaso simulado para proporcionar contacto del vaso (Figura 11 C).
- La Figura 12 representa particulación de los balones recubiertos con y sin envolturas externas.
- Las Figuras 13A y 13B representan el grado de la humectación del Dispositivo 12 que quedó no expandido (Figura 13A) y se expandió en el interior de una arteria (Figura 13B).
- 40 Las Figuras 14A a 14D representan secciones histológicas de arterias. La Figura 14A representa una micrografía de luz de una sección transversal histológica de la Arteria de control del Ejemplo 12. La Figura 14B muestra una micrografía de fluorescencia de una sección transversal histológica de la Arteria de control mostrada en la Figura 14A. La Figura 14C representa una micrografía de luz de una sección transversal histológica de la Arteria de ensayo del Ejemplo 12 después de contacto con una construcción de la invención que comprende dextrano etiquetado con Rojo de Texas. La Figura 14D muestra una micrografía de fluorescencia de una sección transversal histológica de la Arteria de ensayo mostrada en la Figura 14C.
- 45 Las Figuras 15A y 15B muestran el grado de humectación del Dispositivo 13 después de incubación *in vivo* en arterias caninas en estados no expandido (Figura 15A) y expandido (Figura 15B).
- 50 Las Figuras 16A a 16D representan secciones histológicas de las arterias. La Figura 16A representa una micrografía de luz de una sección transversal histológica de la Arteria ilíaca de control del Ejemplo 13. La Figura 16B muestra una micrografía de fluorescencia de una sección transversal histológica de la arteria

ilíaca de control mostrada en la Figura 16A. La Figura 16C representa una micrografía de luz de una sección transversal histológica de la arteria ilíaca de ensayo del Ejemplo 13 después de contacto con una construcción de la invención que comprende dextrano etiquetado con Rojo de Texas. La Figura 16D muestra una micrografía de fluorescencia de una sección transversal histológica de la arteria ilíaca de ensayo mostrada en la Figura 16C.

La Figura 17 muestra el Dispositivo 14 del Ejemplo 14 después de expansión a 6 atm (Figura 17A) y 12 atm (Figura 17B) en sangre en un tubo rígido sin prehidratación en sangre.

La Figura 18 representa el grado de humectación del Dispositivo 8a después de prehidratación en sangre en primer estado y después expansión en sangre en un tubo rígido a 6 atm durante 1 minuto (Figura 18A) y finalmente expansión en sangre en un tubo rígido a 12 atm durante 1 minuto (Figura 18B).

La Figura 19 representa el grado de humectación del Dispositivo 15 del Ejemplo 15 después de expansión en una arteria femoral canina *in vivo*.

La Figura 20A, 20B y 20C muestran el grado de humectación del Dispositivo 16 cuando se desinfla (Figura 20A), se infla a 6 atm en un tubo rígido en sangre (Figura 20B) y se infla a 12 atm en un tubo rígido en sangre (Figura 20C).

La Figura 21 representa promedios de tratamiento de concentración de fármaco (nanogramo (ng) de fármaco por gramo (g) de tejido, n=3 arterias por tratamiento) en segmentos de tejido próximos a, en el sitio de tratamiento, distal a, o lejos del tejido tratado por construcciones de la invención como se describe en el Ejemplo 18.

La Figura 22 representa promedios de tratamiento de 24 horas de concentración de paclitaxel (ng de fármaco por g de tejido, n=2 arterias por tratamiento) en segmentos de tejido próximos a, en el sitio de tratamiento, distal a, o lejos del, tejido tratado por construcciones de la invención como se describe en el Ejemplo 21.

La Figura 23 representa promedios de tratamiento de 1 hora de concentración de paclitaxel (ng de fármaco por g de tejido, n=3 arterias por tratamiento) en segmentos de tejido próximos a, en el sitio de tratamiento, distal a, o lejos del, tejido tratado por construcciones de la invención como se describe en el Ejemplo 21.

#### Descripción detallada de las realizaciones.

Algunas realizaciones de la invención se refieren a un catéter con balón que tiene un balón que comprende una construcción de elución de agente para el suministro de al menos un agente terapéutico a un sitio deseado en un cuerpo de mamífero. La construcción de elución de agente terapéutico de la invención inmediata comprende estructuras adicionales que aseguran el suministro de fármaco al sitio diana sin pérdida de fármaco significativa durante la guía del dispositivo al sitio diana y sin particulación del agente. Dicha construcción de elución de fármaco comprende un miembro expandible. (Como se usa en la presente memoria balón y balón médico se usan de manera indistinta, a menos que se indique de otro modo).

Por claridad, las figuras, la descripción y los ejemplos describen y representan una construcción de elución de agente que comprende un balón médico.

Ahora se hará referencia con detalle a realizaciones de la presente invención, ejemplos de las cuales se ilustran en los dibujos adjuntos.

La Figura 1 es ilustrativa de un catéter 100 con balón que tiene un cuerpo 102 tubular alargado con un balón 104. En una realización, el balón 104 puede ser un balón de longitud ajustable.

El cuerpo 102 tubular alargado tiene un extremo 106 de control proximal y un extremo 108 funcional distal. El catéter con balón tiene también un lumen 110 de guía proximal que se extiende por la longitud del cuerpo 102 tubular alargado y sale el extremo distal en un puerto 112 de guía. El catéter con balón mostrado es una configuración "sobre el cable", como se conoce comúnmente en la técnica. Alternativamente, el catéter podía presentar un puerto de guía situado a medio camino entre los extremos proximal y distal y tiene por lo tanto una configuración de "intercambio rápido", como se conoce comúnmente en la técnica. El catéter 100 con balón también incorpora un puerto 114 de inflamamiento proximal que permite la comunicación de fluido entre el puerto 114 de inflamamiento y el lumen del balón 104. La longitud y el diámetro interno y externo del cuerpo tubular se seleccionan basándose en la aplicación deseada del dispositivo médico. El cuerpo tubular en general presenta una configuración de sección transversal circular. Sin embargo, también se pueden usar configuraciones de sección transversal ovales y otras. En una realización, dicho catéter con balón es compatible con 0,096 cm (0,038"), 0,089 cm (0,035"), 0,046 cm (0,018") o 0,036 cm (0,014"), 0,025 cm (0,010") o guías convencionales similares.

El cuerpo tubular debe presentar suficiente integridad estructural para permitir que el dispositivo médico avance a localizaciones vasculares distales sin curvarse o deformarse en la inserción. Se conocen varias técnicas para

fabricar los cuerpos tubulares. En una realización, el cuerpo tubular se fabrica por extrusión de un polímero biocompatible.

La invención también se refiere a un dispositivo médico expandible que suministra un agente terapéutico a un sitio vascular usando suministro "bajo demanda" consistente al tiempo que no eluye o se libera sustancialmente agente o agentes terapéuticos mientras se está guiando el dispositivo a una localización deseada dentro de la vasculatura. El balón médico de la invención actual comprende un miembro expandible con (o sin) una capa estructural o de sustrato sobre el miembro expandible, comprendiendo al menos un recubrimiento hidrófilo al menos un agente terapéutico dispuesto sobre el miembro expandible o capa estructural y comprendiendo una envoltura externa una microestructura variablemente permeable. Durante su uso, el recubrimiento hidrófilo subyacente llega a estar hidratado o parcialmente hidratado y facilita la transferencia de fluido por la envoltura externa. Sin embargo, dicha microestructura cerrada de la envoltura externa en el estado no expandido evita la liberación prematura, no deseada, de dicho agente terapéutico en el estado no expandido. En la expansión, la orientación o configuración de la microestructura del material que comprende la envoltura externa, que se dispone sobre el miembro expandible, se transforma desde una microestructura sustancialmente cerrada a una microestructura sustancialmente abierta que permite que el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado se transfiera hacia fuera. Esta característica de la microestructura del material es una realización de un material que presenta una microestructura variablemente permeable. Una vez que el recubrimiento hidrófilo hidratado o parcialmente hidratado pasa por la envoltura externa, el agente terapéutico se suministra al sitio de tratamiento. En una realización, el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado comprende un agente terapéutico y una vez que se expande la envoltura externa, el agente terapéutico se transfiere por la envoltura. En otra realización, dicho miembro expandible es un balón médico. En otra realización, dicha envoltura externa presenta una microestructura relativamente cerrada cuando no hay deformación en la envoltura externa. En otra realización, dicha envoltura presenta una microestructura más abierta cuando dicha envoltura se deforma (es decir, se deforma diametralmente). La deformación en dicha envoltura externa puede ser ejercida por dicho miembro expandible durante la expansión.

La construcción de elución de agente de la invención comprende varios aspectos para ayudar al suministro de control de agentes terapéuticos de un miembro expandible. La Figura 2A es una sección transversal de una construcción de elución de agente que comprende un balón en su primer estado, no inflado. La construcción comprende un balón 204, un recubrimiento 250 hidrófilo en el balón 204 y una envoltura 220 externa. El recubrimiento 250 hidrófilo comprende además al menos un agente 230 terapéutico. También se representa el lumen 210 de guía que se extiende por la longitud del balón. En una realización, dicho recubrimiento hidrófilo se deshidrata sustancialmente previamente a la inserción del dispositivo en la vasculatura. En otra realización, la envoltura 220 externa se fabrica de un material que presenta una microestructura variablemente permeable. En otra realización, la envoltura 220 externa se enrolla o se pliega por el recubrimiento 250 hidrófilo en un primer diámetro no inflado.

Los materiales que pueden presentar microestructuras variablemente permeables son conocidos en la técnica. Estos incluyen, pero no se limitan a, estructuras fibriladas, tales como fluoropolímeros expandidos (por ejemplo, politetrafluoroetileno expandido (ePTFE)) o polietileno expandido (como se describe en la Patente de EE.UU.); estructuras fibrosas (tales como telas tejidas o trenzadas; mallas no tejidas de fibras, microfibras o nanofibras; materiales fabricados a partir de procedimientos tales como electrohilado o hilado instantáneo; materiales poliméricos que constan de materiales procesables fundidos o en disolución tales como fluoropolímeros, poliamidas, poliuretanos, poliolefinas, poliésteres, poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA) y carbonato de trimetileno (TMC) (todos por sus siglas en inglés) y similares; las películas con aberturas creadas durante el tratamiento (tales como agujeros perforados por láser o de manera mecánica); espumas de celda abierta; membranas microporosas fabricadas de materiales tales como fluoropolímeros, poliamidas, poliuretanos, poliolefinas, poliésteres, PGA, PLA, TMC y similares; materiales de carbonato de poliglicolida-co-trimetileno (PGA:TMC) poroso (como se describe en la Patente de EE.UU. 8.048.503) o combinaciones de lo anterior. El tratamiento de los materiales anteriores se puede usar para modular, mejorar o controlar la permeabilidad entre un primer estado cerrado y un segundo expandido. Dicho tratamiento puede ayudar a cerrar la microestructura (así permeabilidad menor) en un primer estado, ayudar a abrir la microestructura en un segundo estado o una combinación de ambos. Dicho procedimiento que puede ayudar a cerrar la microestructura puede incluir, pero no se limita a: calandrado, recubrimiento (de manera discontinua o de manera continua), compactación, densificación, coalescencia, ciclación térmica o retracción y similares. Dicho tratamiento que puede ayudar a abrir la microestructura puede incluir, pero no se limita a: expansión, perforación, corte, densificación de estampado y/o recubrimiento y similares. En otra realización, dichos materiales comprenden microporos entre nodos interconectados por fibrillas, tal como en ePTFE. En otra realización, dicho material comprende microporos en un ePTFE esencialmente sin nodos, como se describe en la Patente de EE.UU. 5.476.589.

En otra realización de la invención, la superficie o las superficies o configuración hacia fuera del material de la envoltura puede modificarse con texturas, protrusiones, picos, marcadores, depresiones, ranuras, recubrimientos, partículas y similares. Pueden servir para varios propósitos tales como modificar tejidos a los que se suministrarán (o han sido suministrados) agentes terapéuticos, controlar la disposición del sistema de la invención y dirigir la transferencia de fluido. Dichas texturas pueden ayudar en la transferencia aumentada de un agente terapéutico sobre, más profundamente y/o a tejidos más profundos. Además, los recubrimientos pueden ayudar en la

humectación microscópica de dicho material de envoltura. En una realización, dicho recubrimiento de dicho material de envoltura comprende alcohol polivinílico reticulado (véase, por ej., la Patente de EE.UU. 7.871.659). En otra realización, dicho recubrimiento de dicho material de microestructura variablemente permeable comprende un recubrimiento de heparina, tal como los descritos en las Patentes de EE.UU. 4.810.784 y 6.559.131.

5 En otra realización de la invención, la localización o las localizaciones de la microestructura permeable pueden variar. Por ejemplo, puede construirse una envoltura de manera que sólo una porción de su microestructura sea variablemente permeable. Dicha configuración puede ser deseable en el caso de que no se desee que tenga lugar transferencia de fluido, por ejemplo, en uno o en los dos extremos del dispositivo médico expandible de la invención. Esto puede ser deseable en el caso de que se usen múltiples dispositivos de elución de fármaco en una anatomía  
10 específica y no sería deseable para superponer sitios de tratamiento, es decir, suministrar demasiado fármaco a un sitio particular.

En otra realización, la envoltura puede contener o puede marcarse con marcadores radiopacos o construirse para que sea radiopaca en su totalidad. Dichos indicadores radiopacos son usados por los médicos para guiar y colocar de manera apropiada un dispositivo médico expandible de la invención.

15 Como se usa en la presente memoria, el término "microestructura variablemente permeable" se refiere a una estructura o material con una resistencia a transferencia de fluido en un primer estado que es mayor que la resistencia de la misma estructura o material en un segundo estado variando dicha resistencia entre los dos estados. Un experto en la materia apreciará varios métodos que caracterizan el cambio en permeabilidad a partir del ensayo en un primer estado y comparando con el ensayo realizado en un segundo estado. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, caracterizaciones de flujo de aire o líquido por la microestructura a un diferencial de presión  
20 determinado, caracterización que determina el diferencial de presión al que caen los diferentes fluidos por la microestructura tal como Presión de entrada del agua o Punto de burbuja, caracterización de porosidad y caracterización visual tal como espaciamiento internodal o interfibrillas cuando se mide a partir de una imagen (por ejemplo, a partir de un microscopio de barrido electrónico o microscopio óptico). Un material permeable variable  
25 comprende un material que presenta una microestructura sustancialmente cerrada cuando el material no está bajo una deformación y presenta una microestructura más abierta cuando el material es forzado.

Como se usa en la presente memoria, los términos "microporos" y "microporosos" se refieren a aberturas en materiales, por ejemplo, el área entre nodos y fibrillas de ePTFE. Normalmente, como en el caso de ePTFE, estos microporos contienen aire cuando el material no está "mojado".

30 Como se usa en la presente memoria, los términos "humedecido", "impregnado" y "mojado" se refieren al desplazamiento de aire en un material microporoso por un fluido. La humectación de un material disminuye la resistencia a la transferencia de fluido posterior y facilita el flujo de los fluidos por el material microporoso. Por otra parte, estos materiales microporosos están destinados a ser estructuras de celda abierta, que significa que los microporos están interconectados y no estructuras de celda cerrada. Esto permite que el fluido fluya por el material. Los efectos capilares pueden también desempeñar una función importante en el flujo de fluidos por el material a  
35 medida que tiene lugar la humectación, especialmente para materiales altamente porosos con pequeños poros interconectados. La humectación se puede llevar a cabo con la ayuda de uno o más tensioactivos añadidos al fluido. El tensioactivo puede absorberse en las interfases fluido-vapor, sólido-fluido y sólido-vapor, que a su vez modifica el comportamiento humectante de los materiales hidrófobos. La humectación también dependerá de la viscosidad del  
40 fluido.

Como se usa en la presente memoria, el término "recubrimiento" se refiere a uno o más materiales dispuestos sobre la superficie de un sustrato. En la presente invención, el sustrato puede incluir la capa estructural o sustrato o miembro expandible o envoltura externa. Dicho recubrimiento puede yacer completamente sobre la superficie o puede incorporarse, en todo o en parte, en las aberturas o poros presentes en un sustrato. La última configuración  
45 de recubrimiento se refiere comúnmente en la técnica como materiales "embebidos" o "rellenos".

Como se usa en la presente memoria, el término "recubrimiento seco" o "recubrimiento deshidratado" se refiere a la incapacidad del recubrimiento sólo para humedecer lo suficiente la envoltura externa por el desplazamiento de aire en un material microporoso. Se pueden formular algunas realizaciones de recubrimiento seco con al menos un componente que esté en un estado líquido en su forma pura capaz de causar impregnación, pero cuando se  
50 combina con componentes adicionales da como resultado un recubrimiento seco.

Como se usa en la presente memoria, el término "vaso" se refiere a toda estructura luminal o tubular en el cuerpo en que se pueden utilizar estas construcciones. Esto incluye, pero no se limita a, vasos sanguíneos vasculares, defectos vasculares tales como malformaciones arteriovenosas, aneurisma u otros, vasos del sistema linfático, esófago, anatomía intestinal, cavidad sinuosa, útero u otro. Las realizaciones de la presente invención también son  
55 adecuadas para el tratamiento de una enfermedad maligna (es decir, cáncer) dentro de, o asociado a, un vaso.

La Figura 2B representa la misma construcción que la Figura 2A, excepto que la construcción de elución del agente está en su segundo estado, expandido. Esta Figura representa un balón 204 inflado, un recubrimiento 250 hidrófilo sobre el balón 204 y una envoltura 220 externa, que representa una microestructura más abierta (por ej., si dicha

envoltura comprende ePTFE, dicha microestructura abierta comprende una distancia aumentada entre los nodos y/o distancia aumentada entre las fibrillas y/o cambios en la orientación de las fibrillas y/o nodos (reorientación de fibrillas y/o nodos)). El recubrimiento 250 hidrófilo comprende además al menos un tipo de agente 230 terapéutico. También se representa el lumen 210 de guía que se extiende por la longitud del balón. Como se observa en esta Figura, el agente 230 terapéutico pasa desde la superficie del balón 204 a, y a través de, la envoltura 220 externa y fuera de la construcción del balón. Se entenderá que el recubrimiento 250 hidrófilo puede pasar, en algunas realizaciones a, y a través de, la envoltura 220 externa y fuera de la construcción del balón. En otra realización, en la expansión, el recubrimiento 250 hidrófilo pasa a, y a través de, la envoltura 220 externa en un estado hidratado o parcialmente hidratado. En otra realización, la envoltura 220 externa se humedece después de la expansión. En otra realización, dicha envoltura se humedece completamente antes de la expansión. En otra realización, dicha envoltura se humedece parcialmente antes de la expansión. En otra realización, el recubrimiento 250, una vez externo a la envoltura 220, es tejido adherido y permanece adherido al tejido diana incluso después de que se retire el dispositivo. Esta realización permite la transferencia continuada de fármaco desde el recubrimiento adherente a la interfase del tejido hasta que el recubrimiento adherente del tejido desaparece del tejido diana, como se describe en la Publicación de Patente de EE.UU. en tramitación con la presente y cedida con la presente 20100233266. En otra realización, el recubrimiento comprende un gel tixotrópico.

Las Figuras 3A, 3B, 3C y 3D son micrografías de barrido electrónico (las SEM) de dos diferentes envolturas externas con microestructuras variablemente permeables que comprenden ePTFE. Específicamente, las Figuras 3A y 3C respectivamente muestran la envoltura 1 externa y la envoltura 2 externa en el caso de que estas construcciones de elución de agente estén en su primer estado, no expandido. Como se observa en 3A y 3C, las microestructuras de estas envolturas externas son relativamente compactas con fibrillas y nodos colocados próximos entre sí. Hay muy pocos microporos y/o muy pequeños en estas estructuras.

Las Figuras 3B y 3D muestran la envoltura 1 externa y la envoltura 2 externa de las Figuras 3A y 3C, respectivamente, en su segundo estado, expandido. Como se muestra en estas micrografías, las microestructuras son ahora considerablemente más abiertas que las observadas en las Figuras 3A y 3C. En otras palabras, la distancia entre nodos y/o la distancia entre fibrillas ha aumentado. Como se puede observar en estas Figuras, la distancia entre nodos ha aumentado y la orientación de las fibrillas ha cambiado. Como resultado, los microporos son más grandes (cuando se compara con las Figuras 3A y 3C). Como los microporos de las Figuras 3B y 3D son más grandes que los microporos de las Figuras 3A y 3B, puede penetrar fluido y desplazar (al menos parcialmente) el aire dentro de los microporos. Cuando esto ocurre, se humedece la envoltura externa.

La mayoría de los materiales microporosos se impregnará eventualmente con fluidos corporales después del implante. Sin embargo, este procedimiento puede requerir un tiempo significativo (horas a días). En el caso de algunos fluoropolímeros, tales como ePTFE, su naturaleza hidrófoba puede retardar enormemente el procedimiento de reemplazar aire con fluido, que puede retardar o restringir completamente la liberación de agente terapéutico de un miembro expandible recubierto, por ejemplo, balón, subyacente bajo la envoltura externa. Sin embargo, si el ePTFE se humedece demasiado rápidamente, que puede ocurrir cuando los microporos son demasiado grandes, entonces puede tener lugar la liberación prematura de fármaco antes de que el catéter con balón se coloque en la posición deseada.

En una realización, una de las invenciones descritas aborda este dilema por el uso de un mecanismo "intercambiador" que controla la elución de fármaco como una función de la expansión del miembro expandible. Este mecanismo de intercambio de control resulta de la combinación novedosa de un material microporoso expandible en la envoltura externa con un recubrimiento hidrófilo deshidratado debajo de la envoltura externa. En una realización, una vez que el recubrimiento hidrófilo empieza a llegar a estar hidratado, o se hidrata completamente, la escasa porosidad de la envoltura externa en su primer estado, como se muestra en las Figuras 3A y 3C, servirá como una barrera de transferencia de fluido voluminosa para el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado y/o el agente terapéutico asociado al mismo. Sin embargo, en la expansión (es decir, inflamamiento del balón médico), la combinación de la abertura de los microporos, como se muestra en las Figuras 3B y 3D, con expansión impulsada a presión y el recubrimiento hidrófilo hidratado o parcialmente hidratado que desplaza rápidamente aire dentro de al menos una porción de la envoltura externa (es decir, el recubrimiento impregna la envoltura externa), tiene lugar transferencia del recubrimiento o recubrimiento y agente terapéutico. Dicha transferencia tiene lugar sin particulación. Al mismo tiempo, a medida que se expande la envoltura externa, los fluidos corporales también desplazarán aire dentro de la envoltura externa permitiendo una afluencia de fluidos corporales que hidratarán más el recubrimiento y que, a su vez, ayudarán a que el recubrimiento desplace el aire en la envoltura externa. En esta realización, el recubrimiento hidrófilo se selecciona de un grupo que al tiempo que es hidrófilo también es compatible con el material de la envoltura para afectar a la humectación de la envoltura y proporcionar con posterioridad la transferencia de recubrimiento eficaz a, y a través de, la microestructura de la envoltura. Dicha compatibilidad de recubrimiento para material o materiales de la envoltura se puede adaptar para satisfacer las características de humectación deseadas (véase, por ej., la Patente de EE.UU. 5.874.165 que se incorpora por la presente como referencia en su totalidad para todos los fines).

Este fenómeno de "intercambio" es posible debido a una combinación única de un recubrimiento hidrófilo deshidratado que contiene un agente terapéutico combinado con una envoltura externa variablemente permeable y

expandible. La combinación da como resultado una construcción de elución de agente que evita la transferencia de agente terapéutico en primer estado pero que permite la transferencia de agente terapéutico en su segundo estado en el caso de que ahí la construcción de elución de agente presente un aumento del tamaño de poro de la envoltura externa. Sin desear estar ligados a una teoría particular, la transferencia de agente terapéutico puede relacionarse con dos principales conductores: el recubrimiento hidrófilo que actúa como un agente humectante y las fuerzas de cizallamiento en las interfases de la envoltura externa y el recubrimiento a medida que tiene lugar la expansión.

El mecanismo de intercambio representa un continuo dinámico a medida que cambia la microestructura variablemente permeable de la envoltura externa en respuesta a la humectación y/o una fuerza de expansión. Cuando la microestructura se abre en respuesta a dicha fuerza de expansión, también hay suficiente fuerza para conducir transferencia de fluido. Cuando esto tiene lugar se dice que la construcción de elución del agente de la invención está "intercambiada" de un estado "desactivado" en el que el agente terapéutico y/o recubrimiento no puede pasar por la envoltura a un estado "activado" en que se puede. Se entenderá que la construcción de elución del agente de la invención no es binaria en su operación. En su lugar, al tiempo que se puede iniciar transferencia de fluido en un instante discreto en el tiempo, las velocidades de transferencia variarán de acuerdo con el grado (y periodo de tiempo) en el que cambia la microestructura de la envoltura externa, por ej., se abre y/o se cierra, se humedece, o permanece parcialmente humedecida, etc. Dichos cambios se pueden controlar, por ejemplo, variando la presión de un miembro expandible semicompatible.

En la realización en la que la envoltura externa comprende ePTFE, cuando el balón está en su primer estado, el ePTFE que comprende envoltura externa presenta una microestructura sustancialmente cerrada, como se muestra en las Figuras 3A y 3C, debido a que dicha envoltura se colapsa alrededor de dicho balón. Así, los microporos son muy pequeños y no permitirán fácilmente que los fluidos corporales atraviesen sustancialmente la envoltura externa, permitirán la transferencia de fluido del recubrimiento subyacente (incluso si está hidratada o parcialmente hidratada) o permitirán la particulación del agente terapéutico y/o recubrimiento durante el transcurso del tiempo de uso clínico típico de la intervención terapéutica. (Como se describirá más adelante, puede ser prehidratación parcial y/o completa del recubrimiento subyacente debido a la transferencia de una pequeña cantidad de fluido hacia adentro por la envoltura o debido a la adición de agente o agentes humectantes a la envoltura externa). Una vez que el balón de suministro de fármaco de la invención está en la localización deseada en el cuerpo del paciente, se infla el balón, expandiéndose así la envoltura externa a una microestructura abierta, como se muestra en las Figuras 3B y 3D. A medida que se expande la microestructura, los microporos llegan a ser más grandes, los fluidos corporales (por ejemplo, sangre, fluido seroso) desplazan aire en la microestructura y estos fluidos empiezan a fluir hacia dentro a través de la envoltura externa. El recubrimiento hidrófilo subyacente se expone ahora a una afluencia de dichos fluidos corporales. A medida que los fluidos corporales hidratan el recubrimiento hidrófilo, el recubrimiento, a su vez, facilitará la rápida humectación de la envoltura externa por fluidos corporales. Sin desear estar ligado a una teoría particular, este mecanismo proporciona un bucle de retroalimentación que imparte una rápida impregnación de la envoltura externa e hidratación del recubrimiento hidrófilo. A medida que la envoltura externa se impregna y el recubrimiento hidrófilo se hidrata, el agente terapéutico es transportado por la envoltura externa por flujo de fluido voluminoso del recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado a medida que se infla el balón. Esto, a su vez, ocasionará la humectación adicional del ePTFE y reducirá además la barrera para transferir el agente terapéutico. Esta realización permite el suministro de fármaco bajo demanda controlado, consistente, a un sitio diana (por ejemplo, un vaso sanguíneo). En otra realización, el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado será forzado por la envoltura externa por la presión aplicada por el balón que se expande.

En otra realización, una cubierta puede rodear a todo o a una porción del catéter del balón de elución de fármaco de la presente invención. Dichas cubiertas pueden actuar aislando la superficie del catéter con balón del entorno externo durante el transporte y almacenamiento o durante el uso, por ejemplo, durante la guía del catéter a un sitio de tratamiento. En una realización, la cubierta comprende una cubierta de película mantenida en su lugar por costura, por ejemplo, la costura como se describe en la Patente de EE.UU. 6.352.553. En otra realización, la cubierta comprende una película que puede volverse hacia fuera del balón de elución de fármaco.

En otra realización (no parte de la invención), un dispositivo expandible, tal como un stent o injerto de stent, puede montarse para la construcción de elución del agente de la invención, se puede suministrar a un sitio dentro del cuerpo donde se expande y se coloca el dispositivo expandible. La ventaja de esta aplicación es que se puede suministrar un agente terapéutico al sitio de tratamiento al mismo tiempo que se está suministrando dicho dispositivo expandible. Esto evita que los médicos tengan que cambiar entre un balón de suministro de stent o un balón de suministro de fármaco. En una realización, dicho stent se fabrica de un material expandible para balón, tal como acero inoxidable. En otra realización, dicho stent se fabrica de un material autoexpandible, tal como Nitinol. En otra realización, dicho stent se fabrica de un material biodegradable, tal como un polímero biodegradable, metal o aleación de metal. En otra realización, dicho stent comprende un injerto. En otra realización, dicho injerto comprende ePTFE.

En otra realización, se aplica un recubrimiento hidrófilo junto con un agente terapéutico a sólo una porción de un miembro expandible, por ej., la superficie del balón, de un modo discontinuo. En el "intercambio" el recubrimiento y/o agente terapéutico son suministrados a un sitio discreto o más localizado externo a la envoltura externa. Por el contrario, cuando el recubrimiento y/o agente terapéutico es aplicado en una distribución uniforme a la superficie

completa del miembro expandible, la expansión (por ejemplo, "intercambio") permite el suministro uniforme del recubrimiento y/o agente terapéutico de la circunferencia completa del miembro expandible.

5 Como se describe en los ejemplos a continuación, la transferencia de fluido por la envoltura externa se auxilia también palpando la envoltura externa que se expande contra la pared del vaso. En esta situación, el contacto de la envoltura externa con el vaso puede ocasionar que la presión del fluido corporal circundante exceda de la presión de entrada de fluido de la envoltura externa. En otras palabras, el vaso puede empujar al fluido externo a la envoltura externa a los microporos de la envoltura. Así, en una realización, la transferencia de fluido de la envoltura externa se facilita cuando dicha envoltura está en contacto con la pared del vaso.

10 Como se describe también en los ejemplos a continuación, la envoltura externa se puede preparar con un segundo diámetro que proporcione una resistencia a crecer por encima del diámetro nominal del miembro expandible subyacente, por ejemplo, el balón. Es todo, su vez, puede ayudar a facilitar la rápida humectación de la envoltura externa lo que ayuda en la transferencia de fluido/recubrimiento/agente terapéutico a través de la envoltura externa. Así, en una realización, a medida que se infla el balón al diámetro nominal, el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado es atrapado entre un balón subyacente que está creciendo y una envoltura externa que está resistiendo a dicho crecimiento. Esto proporciona algo de la fuerza conductora para transferencia de fluido en volumen del recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado a través de la envoltura externa.

15 Además, debido a las dimensiones de la microestructura de la envoltura externa a medida que el balón es guiado al sitio de tratamiento y durante el inflamamiento, sustancialmente no se liberan partículas de recubrimiento mayores que aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ . En otra realización, se libera una cantidad muy pequeña de partículas de recubrimiento mayores que aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 15  $\mu\text{m}$  o aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  a través de la envoltura externa. Así, la particulación del fármaco y/o la matriz de recubrimiento se minimiza. En otra realización, dicha envoltura externa se expande, pero no se desgarró o se rompió.

20 Así, una realización de la invención comprende el sistema de suministro de fármaco que comprende un miembro expandible (un balón), que puede comprender una capa estructural y/o un sustrato, al menos un recubrimiento hidrófilo deshidratado o parcialmente deshidratado que contiene al menos un agente terapéutico, dicho recubrimiento situado en el miembro expandible o capa estructural y/o sustrato y una envoltura externa con una microestructura variablemente permeable que es expandible por el miembro expandible. En su estado no expandido, la envoltura es de una menor permeabilidad. A medida que se expande, se hace más permeable. En una realización, el recubrimiento hidrófilo llega a estar al menos parcialmente hidratado previamente a que se expanda la envoltura, pero el recubrimiento y el agente terapéutico no pasan (o sustancialmente pasan) por la envoltura no expandida externa. Es necesaria una fuerza conductora suficiente para transferir el recubrimiento por la envoltura. A medida que se expande la envoltura y se abre su microestructura, el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado disminuye la presión de entrada de fluido de la envoltura y esto, junto con el aumento de tamaño de poro de la envoltura y una fuerza conductora mayor suministrada por el miembro expandible, ocasiona la transferencia de fluido del recubrimiento y/o el agente terapéutico por la envoltura. Una vez que el recubrimiento hidrófilo hidratado o parcialmente hidratado pasa por la envoltura, el agente terapéutico en el recubrimiento es suministrado al sitio de tratamiento. En otra realización de la invención, la disminución de la presión de entrada del fluido de la envoltura se efectúa por humectación de la envoltura externa por un agente humectante aplicado a dicha envoltura externa. En otra realización, el agente humectante sobre dicha envoltura externa comprende un recubrimiento de poli(alcohol vinílico) (PVA, por sus siglas en inglés) o heparina.

40 En otra realización de la invención, un fármaco hidrófobo es secuestrado por, o complejado con, uno o más agentes solubilizantes de manera que cuando se suministra al sitio del tejido destinado el fármaco se disocia del agente solubilizante y se une al tejido. Dichos agentes solubilizantes son conocidos en la técnica (véase, por ej., la Publicación Patente de EE.UU. 20080118544).

45 Otra realización de la invención comprende un catéter con balón que tiene un balón que comprende, un miembro expandible, un recubrimiento que comprende un agente terapéutico dispuesto alrededor de dicho miembro expandible, una envoltura dispuesta alrededor de dicho recubrimiento, en el que dicha envoltura tiene una microestructura variablemente permeable que inicialmente evita o limita la transferencia no deseada de agente terapéutico por dicha envoltura, en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico están dispuestos entre la superficie del miembro expandible y la envoltura y en el que cuando dicho miembro expansible y envoltura se expanden, dicha envoltura permite la transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico a un área externa a dicha envoltura al tiempo que se evita la transferencia de partículas fuera de dicha envoltura mayores que aproximadamente 25 micrómetros de tamaño. En otra realización, dicha envoltura se impregna rápidamente durante la expansión y dicha envoltura permite la rápida transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra realización, dicha envoltura experimenta humectación microscópica en un vaso al tiempo que dicho balón y envoltura están en el estado no expandido y suministrándose a una localización deseada dentro de fluidos corporales se impregna sustancialmente la envoltura cuando dicha envoltura se está expandiendo. En otra realización, dicho componente hidrófilo también humedece la envoltura cuando dicha envoltura se está expandiendo. En otra realización, sustancialmente todo de dicha envoltura se humedece cuando dicha envoltura está completamente expandida. En otra realización, se permite que el fluido externo a dicha envoltura fluya por dicha envoltura y se ponga en contacto con dicho agente terapéutico. En otra realización, dicha humectación de dicha

envoltura se facilita cuando dicha envoltura está en contacto con la pared del vaso. En otra realización de la invención, la humectación de la envoltura externa se facilita por un agente de humectación aplicado a dicha envoltura externa. En otra realización, el agente humectante de dicha envoltura comprende poli(alcohol vinílico) (PVA) o un recubrimiento de heparina. En otra realización, dicha envoltura comprende un fluoropolímero. La envoltura comprende una microestructura constituida por nodos interconectados por fibrillas. En otra realización, dichos nodos se alinean de manera longitudinal al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean de manera circunferencial a dicho eje. En otra realización, dichos nodos se alinean de manera circunferencial al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean de manera longitudinal a dicho eje. En otra realización, dichos nodos se separan a medida que se expande dicha envoltura externa. En otra realización, dichas fibrillas se separan a medida que dicha envoltura externa se expande. En otra realización, dicho recubrimiento comprende un componente hidrófilo. En otra realización dicho recubrimiento comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: cloruro de bencetonio, poloxámero-188, polietilenglicol, salicilato de sodio e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otra realización, dicho agente terapéutico es paclitaxel o un fármaco que se une al dominio de taxano. En otra realización, dicho miembro expandible comprende además una capa estructural. En otra realización, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra realización, la microestructura de la envoltura cambia a medida que se expande dicho miembro expansible.

Cuando la envoltura y/o la capa estructural están constituidas por una película delgada que comprende una microestructura de nodos interconectados por fibrillas, entonces a diferencia de los tubos extruidos, dichos nodos no pasarán por el espesor completo de dicha capa estructural y/o envoltura. Dichos nodos son sólo tan espesos como la película. De acuerdo con esto, el a lo largo del espesor de un tubo de película (es decir, un tubo fabricado enrollando una película) en el que hay varios pases de una película, habrá un número de nodos sólo tan espesos como la película y puestos aleatoriamente a lo largo del espesor de dicho tubo de película. Para los fines de esta invención, el término “nodos alineados de manera circunferencial” significa que si una mayoría de nodos presenta una longitud que es mayor que la anchura de dicho nodo, entonces la longitud de dicho nodo se alineará en la dirección circunferencial de una construcción tubular enrollada, tal como una capa estructural y/o envoltura (véase, por ejemplo, la Figura 3C). Para los fines de esta invención, el término “nodos alineados de manera longitudinal” significa que si una mayoría de los nodos tiene una longitud que es más larga que la anchura de dicho nodo, entonces la longitud de dicho nodo se alineará al eje longitudinal de una construcción tubular enrollada, tal como una capa estructural y/o envoltura. En otra realización, si una construcción tubular fabricada de una película en la que dicha película comprende una microestructura de nodos interconectados por fibrillas y dichos nodos se alinean en una dirección circunferencial, entonces en la expansión radial de dicho tubo, dichos nodos aumentan de longitud. Los métodos para fabricar tubos fabricados de películas se describen a continuación.

Otra realización de la invención comprende una envoltura dispuesta alrededor de un recubrimiento dispuesto sobre un miembro expandible en el caso de que la envoltura tenga un diámetro de tamaño reducido o esté sobredimensionado deliberadamente para modular además la transferencia de fluido por la envoltura externa. Por “de tamaño reducido” se quiere decir una envoltura que no se expandirá más del diámetro nominal del miembro expandible subyacente sin estiramiento. Esto es útil debido a que puede evitar que el balón estalle y se constriña también el volumen de recubrimiento y/o agente terapéutico, ayudando a conducir la transferencia del recubrimiento y/o agente terapéutico por la envoltura externa. Por “sobredimensionado” se quiere decir una envoltura expandible más allá (o construida para que sea) de un diámetro mayor que el diámetro nominal del miembro expandible subyacente.

En otra realización, la microestructura variablemente permeable de la envoltura externa puede seleccionarse o controlarse para modificar cómo afecta la presión de inflamamiento a la liberación del agente terapéutico. Por ejemplo, se puede seleccionar una envoltura que permita la transferencia del recubrimiento y/o agente terapéutico por un intervalo estrecho de presiones de inflamamiento. A la inversa, la envoltura puede ser construida para que proporcione transferencia por un intervalo mayor de presiones de inflamamiento. Además, la envoltura puede ser construida para adaptarse al transporte junto con cambios en el diámetro del dispositivo de elución del agente debido a cambios en la presión de inflamamiento. La variabilidad deseada puede conseguirse, por ejemplo, usando diferentes materiales para la envoltura externa y/o diferente espesor de dichos materiales y/o diferentes orientaciones de dichos materiales y/o diferente tratamiento de dichos materiales.

Como se usa en la presente memoria, los términos “rápido” y “rápidamente” se refieren a un periodo clínicamente relevante, por ejemplo, menor que aproximadamente 5,0 minutos. En otra realización, los términos “rápido” y “rápidamente” se definen en la presente memoria para que signifiquen aproximadamente 90, aproximadamente 60, aproximadamente 50, aproximadamente 45, aproximadamente 30, aproximadamente 20 o aproximadamente 10 segundos.

En algunas realizaciones, la envoltura externa no se impregnará completamente. Como se describe además a continuación, se pueden impregnar áreas microscópicas, muy pequeñas, de la envoltura externa. Como se usa en la presente memoria el término “humectación microscópica” se refiere a pequeñas áreas de la envoltura externa que se humedecen, (es decir, el aire es reemplazado por fluidos líquidos) pero estas áreas húmedas son tan pequeñas que

dicha humectación, que puede indicarse por translucidez del material humedecido (dependiendo del material), no serán visibles a simple vista. En una realización, la envoltura externa está constituida por ePTFE que puede experimentar humectación microscópica, y así, la envoltura externa no se hará translúcida. La humectación microscópica puede tener lugar cuando la envoltura externa esté en su primer diámetro y puede contribuir a la prehidratación del recubrimiento. Como se describirá además a continuación, esto tiene lugar en áreas de la envoltura externa donde los microporos son suficientemente grandes para permitir el desplazamiento de aire por fluidos.

Como se usa en la presente memoria, el término "humectación macroscópica" es cuando la envoltura externa se humedece y se puede detectar humectación a simple vista, por ejemplo, por al menos una porción de un ePTFE que comprende envoltura externa que se está haciendo translúcida.

En algunos casos, la envoltura externa, por diseño o debido variaciones en la fabricación, puede presentar poros que permiten la humectación microscópica por fluidos. Esto permite que los fluidos entren por la envoltura externa y al recubrimiento, prehidratando así el recubrimiento. Por lo tanto, a medida que la construcción de elución de agente de la invención se está guiando a la localización deseada, los fluidos corporales pueden estar prehidratando el recubrimiento hidrófilo deshidratado o parcialmente deshidratado. Los ejemplos a continuación sugieren que puede ser útil remojar previamente la construcción del balón de la invención para conseguir una impregnación rápida y completa de la envoltura externa. Así, una realización de la invención proporciona la prehidratación del recubrimiento hidrófilo proporcionado por fluidos corporales a medida que la construcción de elución del agente de la invención está siendo guiada al sitio diana. Como se usa en la presente memoria, el término "prehidratación" significa que el recubrimiento hidrófilo está hidratado o parcialmente hidratado mientras que el miembro expandible y la envoltura externa están en su primer estado, no expandido. En esta realización, en su primer estado, no expandido, no se liberará el recubrimiento y/o agente terapéutico a un área externa a la envoltura externa en cantidades significativas. Un experto en la materia apreciará que la prehidratación podía llevarse a cabo en total o en parte durante la preparación del dispositivo previamente a la introducción en un paciente.

Como se discute, puede ser beneficioso tener alguna transferencia de fluido en y por la envoltura externa para tener prehidratación del recubrimiento hidrófilo, dependiendo, entre otros, de la formulación del recubrimiento y/o agente terapéutico. Sin embargo, basándose en poros debido a la variabilidad en la fabricación de una estructura microporosa, tal como ePTFE, puede no ser suficiente inducir prehidratación del recubrimiento hidrófilo e impregnación rápida de la envoltura externa durante la expansión. Así, en una realización, se trata una porción de la envoltura externa (área exterior) con un agente humectante. Los agentes humectantes adecuados incluyen un recubrimiento hidrófilo u otros conocidos en la técnica. Esa porción de la envoltura "embebida", "rellena" o tratada por el agente humectante se impregnará instantáneamente (es decir, en menos de aproximadamente 10 segundos) cuando se pone en contacto por fluidos corporales ("humectación puntual"). A su vez, esto permite que los fluidos corporales pasen por la envoltura y al recubrimiento hidrófilo, ocasionando así que dicho recubrimiento se hidrate o se hidrate parcialmente. En otra realización, el recubrimiento hidrófilo se hidratará completamente, incluso si se emplea dicha "humectación puntual". Esto es debido a que incluso pequeñas cantidades de fluidos corporales en contacto con el recubrimiento son transportadas rápidamente por todo el recubrimiento, hidratándose el recubrimiento en alguna extensión. Debido a que el resto de la envoltura permanece no expandida y/o no humedecida, el recubrimiento ahora hidratado o parcialmente hidratado queda sustancialmente en el interior de la envoltura externa hasta que se expande por mecanismos descritos anteriormente. En otra realización, dicho fluido es un vapor que puede pasar por la envoltura externa y condensar sobre el recubrimiento deshidratado. En esta realización, la envoltura externa puede no llegar a estar húmeda pero permite la hidratación del recubrimiento. En otra realización, el acondicionamiento de la envoltura externa con un agente humectante puede variarse y/o estamparse a lo largo de la longitud y la superficie de la envoltura externa de manera que la humectación de dicha envoltura externa fuera desigual. Esto puede ayudar en el ajuste de la velocidad de humectación, la velocidad de suministro y/o cantidad de dicho agente terapéutico/recubrimiento suministrado. En una realización, la envoltura externa se acondiciona parcialmente con un agente humectante en un patrón a lo largo de la superficie de la envoltura externa para permitir la humectación "próxima a instantánea" (es decir, en menos de aproximadamente 20 segundos).

En otras realizaciones, se trata la envoltura externa completa, embebida y/o llena con un agente humectante que puede ser reticulado para permitir la humectación instantánea (es decir, en menos de aproximadamente 10 segundos) de la envoltura externa después de contacto con un medio acuoso, como se describe en la Patente de EE.UU. 7.871.659 y la Patente de EE.UU. 5.897.955. En una realización, dicho agente de humectación incluye, pero no se limita a poli(alcohol vinílico) polietilenglicol, heparina, recubrimientos de heparina (tales como los descritos en la Patente de EE.UU. 6.461.665), polipropilenglicol, dextrano, agarosa, alginato, poli(acrilamida), poliglicidol, poli(alcohol vinílico-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), poli(acetato de vinilo-co-alcohol vinílico), poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamidina), poli(ácido acrílico), poli-lisina, polietiliminina, polivinilpirrolidona, poli(metacrilato de hidroxietilo) y polisulfona y sus copolímeros, solos o en asociación. Sin embargo, el recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado y/o agente terapéutico no será transferido sustancialmente (o sólo una pequeña cantidad puede transferirse) por la envoltura externa en su primer estado, no expandido, debido a que la envoltura externa tiene microestructura cerrada y/o debido a que no hay retropresión que fuerce el recubrimiento hidratado o parcialmente

hidratado a que se transfiera (por ejemplo, empujado) hacia fuera.

En otra realización, dicha envoltura externa presenta pequeñas perforaciones, agujeros, rendijas, poros más grandes o cualquier otra imperfección que permite que los fluidos corporales prehidraten el recubrimiento hidrófilo, sin permitir sustancialmente que se libere ningún agente terapéutico o partículas de recubrimiento al torrente sanguíneo mientras que el balón está en el primer estado. En otra realización, la liberación controlada del medio de inflamamiento del balón subyacente también puede servir para prehidratar el recubrimiento. En otra realización, la prehidratación tiene lugar debido a la fuga deliberada de un cierre entre el miembro expandible y la envoltura externa. En otra realización, dicha envoltura externa no se desgarran o se desprende durante la expansión. Como se explicó anteriormente y se sugiere por los datos en los ejemplos, la prehidratación puede ayudar a la humectación rápida y completa de la envoltura externa a medida que se expande. Sin embargo, esto puede depender de la formulación del recubrimiento.

En otra realización, la naturaleza microporosa y/o "humectabilidad" de la envoltura externa puede distribuirse sobre sólo una porción o porciones de la envoltura externa. Por ejemplo, ciertas localizaciones en la superficie del material de la envoltura microporosa pueden rellenarse con otro material (por ejemplo, silicona y o poliuretano) y hacerse no microporoso y/o no humectable, pero dejando microporosas las áreas no rellenas. De manera similar, se pueden localizar también de manera selectiva cambios en la estructura de la superficie de la envoltura (por ejemplo, a partir de "estampado" de la superficie) para crear regiones de la envoltura que no sean humectables. Tales modificaciones a la envoltura pueden ser útiles en casos en que el transporte de agentes terapéuticos por la envoltura tenga lugar desde sólo ciertas localizaciones de la envoltura. En una realización, esta propuesta se puede usar para suministrar agentes terapéuticos desde sólo una porción de la envoltura, por ejemplo, para tratar sólo una porción del diámetro radial de un vaso sanguíneo que sea útil especialmente en el caso de que estén presentes lesiones excéntricas. Tales lesiones justifican aproximadamente el 70% de todas las presiones intravasculares que limitan el flujo. En otra realización, dicha humectabilidad distribuida puede controlar la velocidad en que dicha envoltura externa llega a estar húmeda. Así, dicha envoltura externa se puede modificar para presentar permeabilidad diferencial por toda la envoltura externa completa o se puede estampar de tal manera que se permita la permeabilidad diferencial en diferentes localizaciones por toda la envoltura externa. Esta realización permite en el suministro desigual y/o un suministro estampado de agentes terapéuticos y/o recubrimientos.

En otra realización, la envoltura externa se impregna por un procedimiento preparatorio prescrito previamente a ser insertada en el paciente. En esta realización, dicha construcción de elución de agente se humedece previamente en un líquido estéril (por ejemplo, disolución salina) suministrada con dicha construcción o en la propia sangre del paciente.

Otra realización de la invención, como se representa en la Figura 4, comprende una sección transversal de una construcción de elución de agente en su primera construcción, no expandida. La construcción comprende un balón 404, un sustrato o capa estructural o cubierta 440, un recubrimiento 450 hidrófilo en el balón 404 y una envoltura 420 externa. El recubrimiento 450 hidrófilo comprende además al menos un agente 430 terapéutico. También se representa el lumen 410 de guía que se extiende por la longitud del balón. La capa 440 estructural puede servir muchas funciones. Una de sus funciones puede ser servir como sustrato para aplicar de manera uniforme el recubrimiento 450 hidrófilo al balón 404 subyacente. Puesto que algunos materiales del balón pueden no ser propicios para ser recubiertos de manera uniforme, la capa estructural puede servir como un andamiaje para conseguir un recubrimiento uniforme. Además, si la capa estructural comprende un elastómero, la capa estructural puede ayudar a la recompactación del balón subyacente (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. 6.120.477, Campbell, et al.). En otra realización, la capa estructural puede estar recubierta con dicho recubrimiento hidrófilo y dicho agente terapéutico previamente a la colocación sobre un miembro expandible. Con dicha construcción de recubrimiento, prefabricada, cualquier balón puede convertirse en una construcción de elución de agente de la invención. Así, una realización de la invención comprende usar una capa estructural recubierta y colocarla sobre cualquier "fuera del propio balón" o balón OEM para hacer que el balón sea un balón de suministro de fármaco. En otra realización, el recubrimiento hidrófilo se recubre sobre la capa 440 estructural y después se deshidrata o se deshidrata parcialmente. En otra realización, dicho recubrimiento hidrófilo deshidratado o parcialmente deshidratado comprende al menos un agente terapéutico. En otra realización, la capa 440 estructural y/o la envoltura 420 externa se enrolla o se pliega por un primer diámetro, no inflado.

Una capa estructural, por ejemplo, una fabricada de acuerdo con los ejemplos a continuación, también proporciona un tubo uniforme para ser recubierto en primer estado que se expandirá de manera concéntrica/de manera uniforme hasta un segundo estado. Por el contrario, los balones convencionales de Angioplastia Transluminal Percutánea (PTA) deben recubrirse en el segundo estado (en su forma moldeada) y después compactarse hasta un primer estado. Una capa estructural puede recubrirse separada del catéter o balón en un mandril, y ensamblarse después en el balón con rendimientos de fabricación aumentados, costes reducidos y mayor uniformidad. Como se describió anteriormente, el recubrimiento sobre dicha capa estructural se recubrirá mediante una envoltura externa. A medida que el balón se infla a su segundo estado, el recubrimiento llegará a estar hidratado o parcialmente hidratado. El recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado puede fluir alrededor de dicha capa estructural a medida que el balón se infla.

La capa estructural puede fabricarse de cualquier material que sea compatible con el recubrimiento y que pueda

expandirse para acomodar la expansión del balón. Estos materiales incluyen, pero no se limitan a ePTFE, fluoropolímeros, polietileno expandido, poli(cloruro de vinilo), poliuretano, silicona, polietileno, polipropileno, poliuretano, poli(ácido glicólico), poliésteres, poliamidas, elastómeros y sus mezclas, mezclas y copolímeros, son todos adecuados. En una realización, dicha capa estructural comprende ePTFE. En otra realización, dicho ePTFE está embebido con un elastómero. En otra realización de la invención, la superficie o las superficies o configuración exterior de la capa estructural (o miembro expandible si no se usa una capa estructural) pueden modificarse con texturas, pliegues, solapas, invaginaciones, corrugaciones, protrusiones, picos, marcadores, depresiones, ranuras, poros, recubrimientos, partículas y similares o combinaciones de los mismos. En otra realización, dichas depresiones, ranuras y/o poros pueden usarse para aumentar la superficie eficaz sobre la que se puede colocar el recubrimiento. Esto puede ayudar en la reducción de la longitud o perfil del dispositivo médico total.

En otra realización de la invención y como una alternativa a recubrir una capa estructural que se combina con posterioridad con un miembro expandible, el material de recubrimiento puede conformarse en un componente estructural que se combina con un miembro expandible. Tales construcciones eliminan el requerimiento de que una capa estructural de por sí conserve aún completamente las funciones clave proporcionadas por los recubrimientos de la invención. Tales construcciones también pueden mejorar la fabricabilidad y se pueden combinar con la mayoría de los miembros expandibles, tales como un balón. Puede fundirse o conformarse de otro modo una forma tubular de uno o más materiales del recubrimiento descrito y dispuesto sobre el balón previamente a la colocación de la envoltura externa. En una realización, dichas formas tubulares se fabricarían por solvatación del material o los materiales de recubrimiento en un estado viscoso y por procedimientos conocidos en la técnica tales como extrusión de gel, fundición, moldeado o fundición/formación en disolución conformada en la forma tubular deseada. El disolvente o los disolventes usados se retiran con posterioridad para secar o secar parcialmente el tubo y hacerlo fácil de disponer sobre el balón. Durante su uso, el tubo se vuelve a hidratar al igual que los recubrimientos usados con la invención y descritos en la presente memoria.

La cubierta externa y/o la capa estructural pueden fabricarse de cualquiera de los materiales apropiados descritos anteriormente. Estas estructuras pueden fabricarse por extrusión o por estratificación de cualquier material descrito anteriormente, por ej., ePTFE. Una capa es considerada un espesor de un material que se puede enrollar, plegar, extender o trenzar sobre, alrededor de, al lado de o debajo de otro espesor. Un pase longitudinal comprende una capa distintiva o series de capas de material que se enrollan para formar una región o área distinta de las partes circundantes o adjuntas. Por ejemplo, un pase puede comprender múltiples capas de un material enrollado un ángulo de 90° relativo al eje longitudinal. Este pase ejemplar puede ser flanqueado después por capas de material del balón enrolladas en ángulos diferentes en relación con el eje longitudinal, definiéndose así el límite del pase. Estas capas pueden estar orientadas de manera helicoidal, de manera radial o de manera longitudinal. Un método para fabricar la capa estructural y la envoltura externa se describe a continuación en los ejemplos. En una realización, dicha capa estructural y/o envoltura externa pueden variar en espesor a lo largo de sus ejes longitudinales. Esto permitirá diferentes conformaciones en el segundo diámetro inflado y también puede variar la cantidad y/o velocidad de recubrimiento y/o agentes terapéuticos que se transfieren por la envoltura externa. En otra realización, la dirección de la máquina de dicha capa de ePTFE se orienta a lo largo del eje longitudinal del dispositivo médico. En otra realización, el espesor de la capa estructural y/o envoltura externa están constituidos por diferentes materiales para adaptar la elución del agente terapéutico y realización del sistema total. En otra realización, la construcción de la capa estructural y/o envoltura externa es discontinua a lo largo del eje longitudinal de los componentes, por ejemplo, una sección de la envoltura externa es más espesa o comprende un material diferente o es más fina que otra sección. En otra realización, los extremos de la capa estructural y/o envoltura externa se modifican para disminuir el perfil del dispositivo de elución del agente en los puntos sobre el catéter subyacente donde se unen la capa estructural y/o envoltura externa. Por ejemplo, si la capa estructural y/o envoltura externa se construyen como tubos, una porción de la circunferencia de sus extremos puede cortarse para abrir el tubo, es decir, haciendo los extremos del tubo sólo una porción de su circunferencia completa, original. Estas "pestañas" terminales se unen después al catéter (usando un método detallado a continuación). Debido a que estas pestañas comprenden menos material, el perfil en la región de su unión disminuye. En otra realización, se crean perforaciones discretas en la envoltura externa, modulándose además su capacidad para eludir un recubrimiento y/o agente terapéutico.

Para fabricar la construcción de elución de agente de la presente invención, se forma una capa hidrófila sobre un miembro expandible o una capa estructural por aplicación de una sustancia hidrófila que comprende un agente terapéutico. La capa hidrófila se aplica a la superficie del balón o una capa estructural. La sustancia hidrófila puede unirse después opcionalmente en su lugar, tal como por reticulación. Para una superficie porosa, la capa hidrófila puede adsorberse opcionalmente dentro de los espacios vacíos porosos de la superficie. Ciertos métodos de recubrimiento de un balón o cubierta estructural se describen con detalle en los ejemplos a continuación.

Algunos componentes para el recubrimiento hidrófilo incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos iónicos incluyendo cloruro de bencetonio (por ej., HYAMINE®), cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de cetalconio, bromuro de laurtrimonio, bromuro de miristiltrimetilamonio, cetrimida, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearalconio, n,n-dietilnicotinamida, colesterol, salicilato de calcio, salicilato de metilo, salicilato de sodio,  $\alpha$ -tocoferol, tiamina, niacinamida, dimetilsulfóxido, poloxámeros (tales como 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 y

407), monolaurato de sorbitán, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, alcohol polivinílico, polietilenglicol (PEG, intervalos de peso molecular de 400-50.000, preferido con de 700-15.000), amina-PEG, productos biofarmacéuticos y/o moléculas modificadas con PEG, aminas con PEG (que incluyen aminas con azido PEG y diaminas con PEG), JEFFAMINES® que son polioxialquilenaminas, compuestos de amonio cuaternario, 1,2-ditetradecanoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dimiristoil-*sn*-glicero-3-fosfo-*rac*-(1-glicerol), 1,2-dimiristoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina, polipropilenglicol, heparina o derivados de heparina, dextrano, agarosa, complejos de inclusión tales como oligosacáridos cíclicos como ciclodextrina y sus derivados, incluyendo hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD), Captisol® (una marca registrada de CyDex Pharmaceuticals, Inc.), dimetil- $\beta$ -ciclodextrina,  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ CD), alginato, poliacrilamida, poliglicidol, poli(alcohol vinílico-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), poli(acetato de vinilo-co-alcohol vinílico), poli(tetrafluoroetileno co-alcohol vinílico), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamida), poli(ácido acrílico), poli-lisina, polietilenimina, polivinilpirrolidona, poli(metacrilato de hidroxietilo), ciclodextrinas,  $\gamma$ -ciclodextrina, sulfobutil éter- $\beta$ -ciclodextrina y polisulfona, polisacáridos y sus copolímeros, ácido sheldólico, ipromida, urea, solos o en asociación. Otros recubrimientos son conocidos en la técnica, véase, por ej., la Publicación de Patente de EE.UU. 20100233266. En otra realización, dicho recubrimiento hidrófilo es un recubrimiento de heparina, tal como los descritos en las Patentes de EE.UU. 4.810.784 y 6.559.131.

En otra realización, se pueden incorporar sustancias higroscópicas en el recubrimiento para acelerar la absorción de fluido. Estos materiales incluyen, pero no se limitan a, sacáridos, dimetilsulfóxido, alcohol polivinílico, glicerol, muchas sales, incluyendo, pero no limitándose a, cloruro de sodio, cloruro de cinc y cloruro de calcio. Dichas sustancias higroscópicas atraerán y contendrán moléculas de agua del entorno circundante por su absorción o adsorción y ayudarán en la hidratación de dicho recubrimiento deshidratado. Dichas sustancias higroscópicas se pueden combinar con cualquiera de los excipientes descritos en la presente memoria y/o comúnmente conocidos en la técnica.

Se puede usar calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) para identificar y caracterizar complejos y otros estados físicos del recubrimiento. También se puede utilizar espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier (FTIR, por sus siglas en inglés) o resonancia magnética nuclear (RMN) para caracterizar más la formación de complejo, formación de micelas, hidrótrofos, y otras formaciones, que modifican la morfología del agente terapéutico y para caracterizar el recubrimiento.

Un "agente terapéutico" como se usa en la presente memoria, que se usa indistintamente con el término "fármaco", es un agente que induce una respuesta bioactiva. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a, cilostazol, everolimus, dicumarol, zotatolimus, carvedilol, agentes antitrombóticos tales como heparina, derivados de heparina, urocinasa y dextrofenilalanina prolina arginina clorometilcetona; agentes antiinflamatorios tales como dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina, sirolimus y everolimus (y análogos relacionados), agentes antineoplásicos/antiproliferativos/antimióticos tales como fármacos principales que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y análogos de los mismos, epotilona, discodermolida, docetaxel, partículas que se unen a proteína de paclitaxel tales como ABRAXANE® (ABRAXANE es una marca registrada de ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC), paclitaxel complejo con una ciclodextrina apropiada (o molécula similar a ciclodextrina), rapamicina y análogos de la misma, rapamicina (o análogos de rapamicina) complejados con una ciclodextrina apropiada (o molécula similar a ciclodextrina), 17 $\beta$ -estradiol, 17 $\beta$ -estradiol complejo con una ciclodextrina apropiada, dicumarol, dicumarol complejo con una ciclodextrina apropiada,  $\beta$ -lapachona y análogos de la misma, 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina, angiopeptina, anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la proliferación celular de músculos lisos e inhibidores de timidina cinasa; agentes anestésicos tales como lidocaína, bupivacaína y ropivacaína; anti-coagulantes tales como D-Phe-Pro-Arg clorometil cetona, un compuesto que contiene péptido RGD, AZX100 un péptido celular que imita HSP20 (Capstone Therapeutics Corp., USA), heparina, hirudina, compuestos antitrombina, antagonistas de receptores de plaquetas, anticuerpos antitrombina, anticuerpos receptores antiplaquetarios, aspirina, inhibidores de prostaglandinas, inhibidores de plaquetas y péptidos antiplaquetarios de garrapata; activadores del crecimiento celular vascular tales como factores de crecimiento, activadores de la transcripción y promotores de la traducción; inhibidores del crecimiento celular vascular tales como inhibidores de factor de crecimiento, antagonistas de receptores de factor de crecimiento, represores de la transcripción, represores de traducción, inhibidores de la replicación, anticuerpos inhibitorios, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento, moléculas bifuncionales que constan de un anticuerpo y una citotoxina; inhibidores de proteína cinasa y tirosina cinasa (por ej., tirfostinas, genisteína, quinoxalinas); análogos de prostaciclina; agentes que reducen el colesterol; angiopoyetinas; agentes antimicrobianos tales como triclosan, cefalosporinas, aminoglucósidos y nitrofurantoína; agentes citotóxicos, agentes citostáticos y afectores de proliferación celular; agentes vasodilatadores; agentes que interfieren con mecanismos vasoactivos endógenos; inhibidores del reclutamiento de leucocitos, tales como anticuerpos monoclonales; citocinas; hormonas o una combinación de los mismos. En una realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otra realización, dicho agente terapéutico es paclitaxel.

En otra realización de la invención, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrófilo que aumenta el punto de solubilidad de un agente terapéutico hidrófobo. Como se usa en la presente memoria, el término "aumenta el punto de solubilidad de un agente terapéutico hidrófobo" significa que hay un incremento de la concentración de agente terapéutico hidrófobo de al menos 10% por encima de la solubilidad máxima para dicho

agente terapéutico en agua destilada neta a temperatura ambiente y condiciones atmosféricas estándar. Esto se debe normalmente a la presencia de un agente adicional que permite la solubilidad aumentada (es decir, un componente hidrófilo en dicho recubrimiento). Esto aún permite que no se disuelva una porción del agente terapéutico en el agua. Por ejemplo, el paclitaxel a temperatura ambiente en agua destilada neta presenta un límite de solubilidad de aproximadamente 0,4  $\mu\text{M}$  en agua. La adición de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina a una concentración de 60% (p/v en agua) eleva la concentración solubilizada de paclitaxel en disolución a aproximadamente 4 mM, muy por encima de un 10% de aumento en solubilidad (Sharma et al., Journal of Pharmaceutical Sciences 84, 1.223 (1.995)).

Como se usa en la presente memoria, el porcentaje en peso (% en peso) es el peso seco de un recubrimiento y/o agente terapéutico después de la eliminación de disolvente. En una realización, las formulaciones que comprenden cloruro de bencetonio y un agente hidrófobo, tal como paclitaxel, el intervalo preferido para dicho agente hidrófobo es de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 70% en peso. En otra realización, dicho agente hidrófobo, tal como paclitaxel, oscila de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 70% en peso. En otra realización, dicho agente hidrófobo, tal como paclitaxel, oscila de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 40% en peso. En otra realización, dicho agente hidrófobo, tal como paclitaxel, oscila de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 20% en peso. En otra realización, dichas formulaciones de cloruro de bencetonio y un agente hidrófobo, tal como paclitaxel, es menor que 20% en peso de dicho agente hidrófobo, tal como paclitaxel. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, las formulaciones de poloxámero y de un agente hidrófobo, tal como paclitaxel oscilan de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 70% en peso, de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 50% en peso, de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 40% en peso, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso de dicho agente hidrófobo, tal como paclitaxel.

En otra realización, las formulaciones de poloxámero, PEG y de un agente hidrófobo, tal como paclitaxel, oscilan de: aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 50% en peso o aproximadamente 8% en peso a aproximadamente 40% en peso de un agente hidrófobo, tal como paclitaxel; aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 40% en peso o aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 30% en peso de PEG y aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 60% en peso de poloxámero, por ej., poloxámero-188. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En una realización, la construcción de elución de agente de la invención comprende un recubrimiento que comprende cloruro de bencetonio y un agente terapéutico hidrófobo, en el que dicho terapéutico hidrófobo es menor que 40% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso del recubrimiento seco y cloruro de bencetonio es aproximadamente 80% en peso a aproximadamente 90% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, la construcción de elución de agente de la invención comprende un recubrimiento que comprende poloxámero-188 y un agente terapéutico hidrófobo, en la que dicho agente terapéutico hidrófobo es menor que 60% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 30% en peso del recubrimiento seco y dicho poloxámero-188 es aproximadamente 60% en peso a aproximadamente 75% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, la construcción de elución de agente de la invención comprende un recubrimiento que comprende poloxámero-188 y PEG y un agente terapéutico hidrófobo, en la que dicho agente terapéutico hidrófobo es menor que 50% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo es menor que 50% en peso del recubrimiento seco y PEG es menor que 30% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 30% en peso del recubrimiento seco y PEG es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20 en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso, PEG es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso y poloxámero-188 es aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 65% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, la construcción de elución de agente de la invención comprende un recubrimiento que comprende cloruro de bencetonio y PEG y un agente terapéutico hidrófobo, en la que dicho PEG es menor que 30% en peso del recubrimiento seco y dicho agente terapéutico hidrófobo es menor que 50% en peso del recubrimiento

seco. En otra realización, dicho PEG es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso del recubrimiento seco y dicho agente terapéutico hidrófobo es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 25% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho PEG es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso del recubrimiento seco, dicho agente terapéutico hidrófobo es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 25% en peso del recubrimiento seco y cloruro de bencetonio es aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 65% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, la construcción de elución de agente de la invención comprende un recubrimiento que comprende cloruro de bencetonio y poloxámero-188 y un agente terapéutico hidrófobo, en la que poloxámero-188 es menor que 30% en peso y dicho agente terapéutico hidrófobo es menor que 50% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, poloxámero-188 es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso del recubrimiento seco y dicho agente terapéutico hidrófobo es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 35% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho poloxámero-188 es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso, dicho agente terapéutico hidrófobo es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 25% en peso y cloruro de bencetonio es aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 65% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, la construcción de elución de agente de la invención comprende un recubrimiento que comprende hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y un agente terapéutico hidrófobo, en la que dicho hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina es igual a o menor que 98% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, es menor que 80% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

En otra realización, la construcción de elución de agente de la invención comprende un recubrimiento que comprende salicilato de sodio y un agente terapéutico hidrófobo, en la que dicho salicilato de sodio es aproximadamente 75% en peso a aproximadamente 95% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho salicilato de sodio es menor que 80% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

Los agentes terapéuticos útiles junto con el sistema de la invención pueden suministrarse al tejido en varias formas estructurales, incluyendo pero no limitándose a micelas, liposomas, micro-agregados, nanoesferas, microesferas, nanopartículas, micropartículas, cristallitos, complejos de inclusión, emulsiones, geles, espumas, cremas, suspensiones y disoluciones o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el agente se suministra al tejido en una forma solubilizada. En otra realización, el agente se suministra al tejido en un gel. En otra realización, el agente se suministra al tejido en una forma solubilizada que precipita de disolución en una forma sólida. En otra realización, el agente se suministra al tejido como una asociación de formas solubilizadas y sólidas.

El "miembro expandible" según la presente invención es un catéter con balón que tiene un balón. El dispositivo último puede colocarse temporalmente en cualquier lumen (por ej. un vaso) por expansión de dicho dispositivo y eliminación después colapsando dicho dispositivo por una fuerza torsional o longitudinal. En una realización, se coloca una capa estructural y envoltura externa en el dispositivo de manera que cuando se expanda, se suministrará un agente terapéutico. En otra realización, dicho miembro expandible permite la perfusión sanguínea a vasculatura aguas abajo al tiempo que se implanta en dicho vaso. Esta característica puede permitir duraciones del implante más prolongadas. En una realización, los miembros expandibles pueden ser separados in vivo y extraídos opcionalmente, de dispositivos de colocación (por ejemplo, catéteres). Se pueden encontrar ejemplos en las Patentes de EE.UU. 3.996.938, 4.650.466, 5.222.971 y 6.074.339.

El miembro expandible es un balón médico. Los balones útiles en la invención pueden ser moldeados por soplado, pueden ser compatibles o semi-compatibles y pueden ser de varias formas, por ejemplo, balones denominados "conformables" o "de conformación" o "dirigibles". En otras realizaciones, los miembros expandibles pueden comprender balones que están contruidos de películas enrolladas, son de fibra enrollada, son de longitud variable, son segmentados, y/o presentan perfiles de inflamiento controlado. En el último caso, los perfiles de inflamiento controlado pueden actuar para transferir fluido desde el exterior del balón (o capa estructural colocada sobre él) por la envoltura de una manera preferente. Por ejemplo, un balón que se infla primero en su región central longitudinal, seguido por los extremos proximal y distal la región central ocasionará el recubrimiento o que pase recubrimiento y agente terapéutico por la envoltura primero en la región central de la envoltura. Las características físicas de dichos miembros expandibles también se pueden modificar, por ejemplo, pueden presentar valores de módulo que difieran entre sí.

La construcción de elución de agente de la invención comprende una capa estructural y/o el miembro expandible que comprende a recubrimiento hidrófilo sobre dicha superficie de dicha capa estructural y/o el miembro expandible. Dicho recubrimiento puede hacer muy rígida dicha construcción de elución de agente. Debido a su rigidez puede ser

difícil guiar dicha construcción de elución de agente por anatomía tortuosa. Así, en una realización, después de aplicar recubrimiento a dicha capa estructural y/o miembro expandible, se desliza la envoltura externa por dicha capa estructural y/o miembro expandible y después se rompe el recubrimiento por curvado y/o torsión de dicha capa estructural y/o la construcción de envoltura externa del miembro expandible. Esto permite que dicha construcción de elución de agente sea más conformable al tiempo que no se permite que escapen partículas de la envoltura externa previamente al tratamiento. En otra realización, en vez de recubrimiento completo de la capa estructural y/o el miembro expandible, se aplica dicho recubrimiento como "anillos" de recubrimiento de manera que entre dichos "anillos" de recubrimientos la capa estructural y/o el miembro expandible es conformable y permite que dicha capa estructural y/o miembro expandible se doble en la región no recubierta (permite la flexión). Dichos anillos también pueden reducir el tiempo de hidratación del recubrimiento maximizando el área del recubrimiento en contacto con un fluido hidratante. El tiempo de hidratación reducido puede mejorar la realización del sistema total (por ejemplo, tiempo para efectuar el suministro, grado de absorción del fármaco, etc.). En otra realización, en vez de "anillos", se aplica el recubrimiento y/o agente terapéutico a la capa estructural y/o el miembro expandible como una moldura continua, fijada helicoidalmente, extruida. En otra realización, en vez de "anillos", el recubrimiento y/o agente terapéutico son aplicados a la capa estructural y/o el miembro expandible como puntos discretos u otras conformaciones o patrones discretos. En otra realización, dichos anillos de recubrimiento pueden comprender el mismo agente terapéutico y/o diferente agente terapéutico y/o diferentes recubrimientos.

En otra realización, el recubrimiento y/o agente terapéutico son aplicados a la capa estructural y/o el miembro expandible de un modo discontinuo. Por ejemplo, la cantidad o espesor de recubrimiento puede variarse por la superficie del sustrato. En casos en que se desea sólo suministro de fármaco en los extremos proximal y distal de un stent, por ejemplo, pueden ser deseables recubrimientos aplicados a sólo las porciones proximales y distales de la capa estructural, el miembro expandible y/o envoltura externa (dejando la porción media no recubierta), especialmente para tratamiento o prevención de estenosis del extremo del stent. Los compuestos de recubrimiento y/o agente terapéutico por el área de la capa estructural y/o el miembro expandible. En otra realización, la viscosidad del recubrimiento y/o agente terapéutico se selecciona para adaptar la velocidad de suministro de fármaco por la envoltura externa.

En otra realización, dicha construcción de elución de agente comprende un balón médico subyacente, una capa estructural (opcional), un recubrimiento que comprende un agente terapéutico y envoltura externa en la que dichos componentes están montados en un catéter. En una realización, el diámetro expandido de dicho balón es aproximadamente 4 mm, aproximadamente 5 mm, aproximadamente 6 mm, aproximadamente 7 mm, aproximadamente 8 mm, aproximadamente 9 mm o aproximadamente 10 mm de diámetro con longitudes que oscilan de aproximadamente 30 a aproximadamente 150 mm. En otra realización, dicho catéter con balón oscilará en longitud de aproximadamente 90 a aproximadamente 150 cm. En otra realización, dicho balón de elución de la invención es aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 French (Fr) [ $\times 0,33$  mm] de tamaño antes de la introducción en un vaso, cavidad o conducto corporal.

En otra realización, dicha construcción de elución de agente comprende un balón médico subyacente, una capa estructural (opcional), un recubrimiento que comprende un agente terapéutico y envoltura externa en la que dichos componentes están montados en un catéter, pero se pueden desunir del catéter para implante a corto o largo plazo.

Según la presente invención dicho balón se puede conformar usando cualquier material conocido por los expertos en la materia. Los materiales comúnmente empleados incluyen polímeros elastoméricos y no elastoméricos termoplásticos y los termoendurecibles.

Los ejemplos de materiales adecuados incluyen, pero no se limitan a, poliolefinas, poliésteres, poliuretanos, poliamidas, amidas de bloque de poliéter, poliimidaz, policarbonatos, poli(sulfuros de fenileno), poli(óxidos de fenileno), poliéteres, siliconas, policarbonatos, polímeros estirénicos, copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos. Algunos estas clases están disponibles tanto como polímeros termoendurecibles como como polímeros termoplásticos. Véase, la Patente de EE.UU. N° 5.500.181, por ejemplo. Como se usa en la presente memoria, el término "copolímero" se usará para referirse a cualquier polímero formado a partir de dos o más monómeros, por ej., 2, 3, 4, 5 y así y etc.

Las poliamidas útiles incluyen, pero no se limitan a, nailon 12, nailon 11, nailon 9, nailon 6/9 y nailon 6/6. El uso de tales materiales se describe en la Patente de EE.UU. N° 4.906.244, por ejemplo.

Ejemplos de algunos copolímeros de tales materiales incluyen las amidas de bloque de poliéter, disponibles en Elf Atochem North America en Philadelphia, Pa. con el nombre comercial de PEBAX®. Otro copolímero adecuado es una polieteresteramida.

Los copolímeros de poliéster adecuados, incluyen, por ejemplo, copolímeros de poli(tereftalato de etileno) y poli(tereftalato de butileno), éteres de poliéster y elastómero de poliéster tales como los disponibles en DuPont en Wilmington, Del. con el nombre comercial de HYTREL®.

Los elastómeros de copolímero de bloque tales como los copolímeros que tienen bloques terminales de estireno y bloques medios formados por butadieno, isopreno, etileno/butileno, etileno/propeno, etc. se pueden emplear en la

presente memoria. Otros copolímeros de bloque estirénicos incluyen copolímeros de bloque de acrilonitrilo-estireno y acrilonitrilo-butadieno-estireno. También, pueden emplearse también en la presente memoria copolímeros de bloque en los que los elastómeros termoplásticos de copolímeros de bloque particulares en los que el copolímero de bloque está constituido por segmentos duros de un poliéster o poliamida y segmentos blandos de poliéter.

- 5 Ejemplos específicos de copolímeros de bloque de poliéster/poliéter son polímeros de poli(tereftalato de butileno)-bloque-poli(óxido de tetrametileno) tales como ARNITEL® EM 740, disponible en DSM Engineering Plastics y polímeros HYTREL® disponible en DuPont de Nemours & Co, ya mencionados anteriormente.

10 Materiales adecuados que pueden emplearse en la formación del balón se describen además en, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 6.406.457; Patente de EE.UU. N° 6.284.333; Patente de EE.UU. N° 6.171.278; Patente de EE.UU. N° 6.146.356; Patente de EE.UU. N° 5.951.941; Patente de EE.UU. N° 5.830.182; Patente de EE.UU. N° 5.556.383; Patente de EE.UU. N° 5.447.497; Patente de EE.UU. N° 5.403.340; Patente de EE.UU. N° 5.348.538 y Patente de EE.UU. N° 5.330.428.

15 Los materiales anteriores están destinados a fines ilustrativos sólo y no como una limitación del alcance de la presente invención. Los materiales poliméricos adecuados disponibles para uso son amplios y demasiado numerosos para ser enumerados en la presente memoria y son conocidos para los expertos en la materia.

20 La formación del balón se puede llevar a cabo de cualquier manera convencional usando técnicas conocidas de extrusión, moldeado por soplado y otros moldeados. Típicamente, hay tres etapas principales en el procedimiento que incluyen extruir una preforma tubular, moldear el balón y templar el balón. Dependiendo del material del balón empleado, la preforma puede ser estirada de manera axial antes de su soplado. Las técnicas para la formación del balón se describen en la Patente de EE.UU. N° 4.490.421, RE32.983, RE33.561 y la Patente de EE.UU. N° 5.348.538.

25 El balón puede estar unido al cuerpo tubular por varios medios de unión conocidos por el experto. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, unión por disolvente, unión adhesiva térmica y termorretracción o sellado. La selección de la técnica de unión depende de los materiales de los que se prepare el elemento expandible y el cuerpo tubular. Se hace referencia a la Patente de EE.UU. N° 7.048.713 a Wang para explicaciones generales referentes a la unión de un balón a un catéter.

30 En otra realización, en vez de un balón actuando como el elemento de expansión para realizaciones de la presente invención se pueden usar otros dispositivos expandibles. Por ejemplo, se puede situar un tubo de gel hinchable rodeando a un catéter. Después se puede aplicar un recubrimiento y/o agente terapéutico a la superficie externa del tubo de gel. Opcionalmente, se puede colocar una cubierta estructural entre el tubo de gel y el recubrimiento y/o agente terapéutico. Después se aplica una envoltura externa sobre la construcción y se une de manera sellada al catéter. Se proporciona un sistema para hidratación del tubo de gel en el tiempo apropiado durante el tratamiento. En la hidratación, el tubo de gel se expande en diámetro y conduce el recubrimiento hidratado y/o agente terapéutico por la envoltura externa y en contacto con el tejido que se tiene que tratar. En otra realización, la hidratación del tubo de gel también hidrata (o ayuda a la hidratación de) el recubrimiento y/o agente terapéutico, permitiéndole que se transfiera por la envoltura externa.

35 Las construcciones de elución de agente proporcionadas por la presente invención son adecuadas para un amplio intervalo de aplicaciones incluyendo, por ejemplo, un intervalo de aplicaciones de tratamiento médico dentro del cuerpo. Las aplicaciones ejemplares incluyen el uso como un balón con catéter para transferir fármaco a, o disposición o "retoque" de, injertos vasculares implantados, stents, injertos de stent, una prótesis permanente o temporal u otro tipo de implante médico, tratando un tejido diana dentro del cuerpo y tratando cualquier cavidad corporal, espacio o pase o pases de órganos huecos tales como vasos sanguíneos, el tracto urinario, el tracto intestinal, cavidad nasal, envoltura neuronal, regiones intervertebrales, cavidades óseas, esófago, espacios intrauterinos, conductos pancreáticos y biliares, recto y los espacios corporales intervenidos previamente que presentan injertos vasculares implantados, stents, prótesis u otro tipo de implantes médicos. Los ejemplos adicionales incluyen un dispositivo de construcción de elución de agente para la eliminación de obstrucciones tales como embolias y trombos de vasos sanguíneos, como un dispositivo de dilatación para restaurar la permeabilidad a un paso corporal ocluido, como un dispositivo de oclusión para suministrar de manera selectiva medios para obstruir o llenar un paso o espacio y como un mecanismo de centrado para instrumentos transluminales tipo catéteres. En una realización, las construcciones de elución de agente proporcionadas por la presente invención pueden usarse para tratar la reestenosis de stent o tratar sitios de tejidos donde han fallado construcciones de elución de fármaco colocadas previamente. En otra realización, las construcciones de elución de agente como se describen en la presente memoria pueden usarse para establecer o mantener sitios de acceso arteriovenoso, por ejemplo, los usados durante diálisis de riñón. En una realización, dicha construcción de elución de agente comprende un balón médico y se usa para Angioplastia Transluminal Percutánea (PTA, por sus siglas en inglés) en pacientes con enfermedad obstructiva de las arterias periféricas. En otra realización, las construcciones de elución de agente proporcionadas por la presente invención pueden usarse para tratar estenosis u obstrucciones coronarias.

Otra realización de la invención comprende un catéter con balón que comprende, un balón que comprende un recubrimiento y un agente terapéutico dispuestos alrededor de la superficie exterior de dicho balón, una envoltura

5 dispuesta alrededor de dicho balón en el que dicha envoltura presenta una microestructura constituida por nodos interconectados por fibrillas que evitan la humectación macroscópica de dicha envoltura en el estado no expandido, en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico se disponen entre la superficie del balón y la envoltura y en el que cuando dicho balón y dicha envoltura se expanden, sustancialmente todo de dicha envoltura se impregna rápidamente y permite la rápida transferencia de dicho recubrimiento por la envoltura exterior. En una realización, dicho recubrimiento se transfiere por dicha envoltura externa y sobre un tejido diana. En otra realización, dicho recubrimiento permanece sustancialmente adherido al tejido diana durante más de 1 minuto después del desinflamamiento del balón. En otra realización, dicha envoltura experimenta humectación microscópica en un vaso al tiempo que dicho vaso y envoltura están en el estado no expandido y se están suministrando a una localización deseada dentro de un vaso. En otra realización, los fluidos corporales impregnan sustancialmente la envoltura cuando se expande dicha envoltura. En otra realización, dicho recubrimiento también humedece dicha envoltura cuando se expande dicha envoltura. En otra realización, sustancialmente todo de dicha envoltura se humedece cuando dicha envoltura se expande totalmente. En otra realización, dicha humectación de la envoltura se facilita cuando dicha envoltura está en contacto con una pared del vaso. En otra realización, dicha envoltura contiene un agente humectante para facilitar la humectación de la envoltura. En otra realización, dicha envoltura contiene el agente humectante alcohol polivinílico para facilitar la humectación de la envoltura. En otra realización, dicha envoltura comprende un fluoropolímero. En otra realización, dichos nodos se alinean de manera longitudinal al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean de manera circunferencial a dicho eje. En otra realización, dichos nodos se alinean de manera circunferencial al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean de manera longitudinal a dicho eje. En otra realización, dichos nodos se expanden (se alargan) dicha envoltura externa se expande. En otra realización, dichos nodos se separan a medida que dicha envoltura externa se expande. En otra realización, dichas fibrillas se separan a medida que dicha envoltura externa se expande. En otra realización, dicha envoltura comprende ePTFE. En otra realización, dicho recubrimiento comprende un componente hidrófilo. En otra realización, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en: cloruro de bencetonio, PEG, poloxámero, salicilato de sodio e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otra realización, dicho agente hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina. En otra realización, dicho balón comprende además una capa estructural. En otra realización, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra realización, la microestructura de la envoltura cambia a medida que se expande dicho balón.

35 Otras realizaciones de la invención comprenden un método para suministrar un agente terapéutico a una localización deseada dentro de un vaso que comprende, insertar un catéter en un vaso, comprendiendo dicho catéter un miembro expandible que comprende un recubrimiento hidrófilo con un agente terapéutico, una envoltura dispuesta alrededor de dicho miembro expandible, en el que dicha envoltura presenta una microestructura variablemente permeable que sustancialmente evita la transferencia de dicho recubrimiento y dicho agente terapéutico por dicha envoltura en el estado no expandido y en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico están dispuestos entre la superficie del miembro expandible y la envoltura, avanzando dicho catéter a una localización deseada dentro de dicho vaso y expandiéndose el miembro expandible y la envoltura en la localización deseada dentro de dicho vaso y en el que sustancialmente todo de dicha envoltura expandida permite la transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico de entre la superficie del miembro expandible y la envoltura a un área externa a dicha envoltura al tiempo que se evita la transferencia de partículas fuera de dicha envoltura mayores que aproximadamente 25 micrómetros de tamaño. En una realización, dicho miembro expandible es un balón médico. En otra realización, dicha envoltura se impregna rápidamente durante la expansión y permite la rápida transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra realización, dicha envoltura experimenta humectación microscópica en un vaso al tiempo que dicho balón y envoltura están en el estado no expandido y son suministrados a una localización deseada dentro de un vaso. En otra realización, dicha humectación de la envoltura se facilita cuando dicha envoltura está en contacto con la pared del vaso. En otra realización, dicha envoltura contiene un agente humectante para facilitar la humectación de la envoltura. En otra realización, dicha envoltura contiene el agente humectante alcohol polivinílico para facilitar la humectación de la envoltura. En otra realización, dicha envoltura comprende un fluoropolímero. En otra realización, la envoltura comprende una microestructura constituida por nodos interconectados por fibrillas. En otra realización, dichos nodos se alinean de manera longitudinal al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean de manera circunferencial a dicho eje. En otra realización, dichos nodos se alinean de manera circunferencial al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean de manera longitudinal a dicho eje. En otra realización, dichos nodos se expanden (se alargan) dicha envoltura externa se expande. En otra realización, dichos nodos se separan a medida que se expande dicha envoltura externa. En otra realización, dichas fibrillas se separan a medida dicha envoltura externa. En otra realización, dicha envoltura comprende ePTFE. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otra realización, dicho agente hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina. En otra realización, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en: cloruro de bencetonio, PEG, poloxámero, salicilato de sodio e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. En otra realización, dicho miembro expandible comprende además una capa estructural. En otra realización, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra realización, la microestructura de la envoltura cambia a medida que se expande dicho miembro expandible.

En otra realización de la invención, se pueden aplicar construcciones de elución de agente de la invención en configuraciones distintas de las que son radialmente circulares. Por ejemplo, esta invención puede usarse junto con dispositivos planares tales como apósitos, parches implantables (incluyendo parches vasculares y para hernias), parches transdérmicos, filtros, varios componentes de suministro de dispositivos, oclusores e implantes ortopédicos.

5 En una realización, el sistema de la invención puede incorporarse a una derivación implantable (por ej., una derivación cardíaca o de neuroestimulación), siempre que la derivación sea compatible con un miembro expandible, por ej., caracteriza un lumen o bolsa en el que se puede colocar un miembro expandible.

Otras realizaciones de la invención comprenden un recubrimiento hidrófilo que comprende al menos un agente terapéutico aplicado a la superficie exterior de un catéter expandible sobre el que se dispone una envoltura externa con una microestructura variablemente permeable. En la expansión del catéter, stent, injerto de stent o injerto, la envoltura externa dispuesta sobre el dispositivo expandible se transforma desde una microestructura cerrada a una microestructura abierta y se transporta hacia fuera un recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado.

10 El dispositivo médico expandible de la invención se combina con un dispositivo de oclusión tal como un balón localizado próximo al dispositivo. Dicho dispositivo de oclusión puede mitigar el movimiento de fármaco lejos del sitio de tratamiento. En una realización, los fluidos corporales aislados por este sistema pueden retirarse del cuerpo por aspiración previamente a eliminación del sistema.

Otra realización de la invención comprende un estuche que comprende una capa estructural que comprende un recubrimiento deshidratado o parcialmente deshidratado (comprendiendo además un agente terapéutico) y una envoltura externa sobre dicha capa estructural. Dicho estuche puede convertir un catéter con balón listo para usar en una construcción de elución de agente de la invención. En otra realización, dicho estuche comprende un adhesivo (incluyendo cintas y adhesivos líquidos) para unir dicha capa estructural y envoltura externa a un catéter con balón. En otra realización, dicha capa estructural, envoltura externa y adhesivo se colocan estériles en un contenedor con un folleto de instrucciones explicando cómo aplicar dicha capa estructural y envoltura externa sobre dicho catéter con balón. En otra realización, dicho catéter con balón también es estéril.

20 Otra realización, la invención comprende un catéter con balón que tiene un balón que comprende una barrera de transporte de masa y un agente terapéutico solubilizado, en el que dicha barrera de transporte de masa presenta una primera configuración que es sustancialmente permeable a fluidos corporales e impermeable al agente terapéutico solubilizado y una segunda configuración que es sustancialmente permeable al agente terapéutico solubilizado pero impermeable a partículas mayores que aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ . En una realización, dicha barrera de transporte de masa se trata con un agente humectante, como se describió anteriormente.

Se describe en la presente memoria un método para suministrar un agente bioactivo a diana biológica por una barrera de transporte de masa, comprendiendo dicho método una barrera de transporte de masa y un agente terapéutico solubilizado, en el que dicha barrera de transporte de masa presenta una primera configuración que es sustancialmente permeable a fluidos corporales e impermeable al agente terapéutico solubilizado y una segunda configuración que es sustancialmente permeable al agente terapéutico solubilizado pero impermeable a partículas mayores que aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ , en el que de una aplicación de fuerza mecánica a la barrera de transporte de masa se induce el cambio entre la primera y la segunda configuración, permitiéndose de ese modo la permeación controlada del agente terapéutico solubilizado por la barrera de transporte de masa. En una realización, dicha barrera de transporte de masa se trata con un agente humectante, como se describió anteriormente.

40 Debido a la toxicidad de algunos de los fármacos suministrados, es importante suministrar agentes terapéuticos a una diana específica. Además, si diversas áreas se tienen que fijar como objetivo para suministro de agente terapéutico, el problema de tratamiento solapado (es decir, áreas que pueden recibir varias dosis de un agente terapéutico) y la necesidad de intercambiar múltiples catéteres con balón de elución de fármaco pueden ser un problema importante. Una manera de superar estas deficiencias se muestra en las Figuras 5A y B. La Figura 5A ilustra un catéter que puede guiarse a un área fijada como objetivo y expandirse también por un dispositivo expandible, tal como un balón médico. El catéter 2.000 comprende la punta 2.003 que se interconecta con la guía 2.011. La guía 2.011 puede comprender además la detención 2.007 de la guía. La detención 2.007 de la guía puede vincularse con la punta 2.003 y permitir que el catéter se tense para guiar mejor el balón. El catéter 2.000 comprende además la sección 2.100 no recubierta, una sección 2.200 recubierta y una sección 2.300 del tubo más rígida. La Figura 5A representa además un catéter con balón con un balón 2.004 en el extremo distal de dicho catéter con balón. Dicho catéter con balón con el balón 2.004 puede colocarse en el interior de dicho catéter 2.000. La sección 2.300 del tubo más rígida permite que dicho catéter con balón se inserte más fácilmente en el catéter 2.000.

55 La Figura 5B representa una sección transversal en la línea A-A de la sección 2.200 recubierta. La Figura 5B representa una capa 2.040 distensible (similar a la capa estructural descrita anteriormente), un recubrimiento (que comprende un agente terapéutico) 2.050, envoltura 2.020 externa y guía 2.011.

Las Figuras 6A a 6D representan las etapas de procedimiento para un método de uso empleando esta realización. El catéter 2.000 es guiado y colocado en un vaso fijado como objetivo para tratamiento. Después el balón 2.004 es guiado en el catéter 2.000 a una localización deseada dentro del catéter 2.000, como se representa en la Figura 6A.

En una realización, el balón 2004 es guiado e inflado en la sección 2.100 no recubierta para suministrar un tratamiento de Angioplastia Transluminal Percutánea (PTA) estándar, como se representa en la Figura 6B. Después, se desinfla el balón 2.004 después de PTA, se hace avanzar el catéter 2.000 de manera distal para colocar la sección 2.200 recubierta en el sitio de la PTA y se vuelve a colocar el balón 2.004 bajo la sección 2.200 recubierta, como se representa en la Figura 6C. Después, se infla el balón en la sección 2.200 recubierta, como se representa en la Figura 6D. Esto facilitará el suministro de un agente terapéutico y/o recubrimiento al vaso. En otra realización, dicho balón se desinfla, se vuelve a colocar en otro área de sección recubierta para suministrar otra dosis de un agente terapéutico. En otra realización, para ayudar a la visualización del médico, se incorporan marcadores radiopacos u otros marcadores de formación de imagen en el catéter 2.000 y/o catéter 2.004 con balón. En otra realización, se puede suministrar varias dosis a diferentes áreas en un vaso volviendo a colocar el balón 2.004 y/o catéter 2.000. Los mecanismos por los cuales se fabrica el catéter, se cargan y se suministran el recubrimiento y agente terapéutico, se describieron anteriormente. En otra realización, dicho catéter comprende un elemento elastómero (como se describió anteriormente) a fin de que después del inflamiento del balón el catéter 2.000 pueda volver a comprimirse a o cerca de su diámetro de suministro.

Así, una realización de la invención comprende un sistema de suministro de un agente terapéutico que comprende, un catéter que comprende una capa distensible, un recubrimiento que comprende un agente terapéutico dispuesto alrededor de dicha capa distensible y una envoltura externa sobre dicha capa distensible y dicho recubrimiento; en el que dicha envoltura externa presenta una microestructura variablemente permeable que evita la transferencia no deseada de agente terapéutico a dicha envoltura externa, un catéter con balón médico, en el que dicho balón médico está en el extremo distal de un catéter; en el que dicho balón médico puede colocarse con dicho catéter y en el que cuando se infla dicho balón médico en dicho catéter, se expandirá dicha capa distensible y envoltura externa permitiendo la rápida transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico a un área externa a dicha envoltura externa. En una realización, dicha envoltura externa evita la transferencia de partículas fuera de dicha envoltura mayores que aproximadamente 25 micrómetros de tamaño. En otra realización, dicha envoltura externa se impregna rápidamente durante la expansión y permite la rápida transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra realización, dicha envoltura experimenta humectación microscópica en un vaso al tiempo que dicho balón y envoltura están en el estado no expandido y son suministrados a una localización deseada en un vaso. En otra realización, dicha envoltura comprende un agente humectante y se impregnará completamente cuando se ponga en contacto con fluido en un primer diámetro. En otra realización, dicho recubrimiento se hidrata cuando dicha envoltura externa esté en un primer diámetro. En otra realización, dicha envoltura externa comprende un fluoropolímero. En otra realización, dicha envoltura externa comprende ePTFE. En otra realización, dicho agente hidrófobo se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina. En otra realización, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en: cloruro de bencetonio, PEG, poloxámero, salicilato de sodio e hidroxipropil-β-ciclodextrina.

## Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de una cubierta estructural.

Se preparó una cubierta estructural usando métodos como se explica esencialmente en la Patente de EE.UU. 6.120.477 (Campbell, et al.). Se fabricó un tubo de película enrollando de manera helicoidal 20 capas de una película de ePTFE de 5 micrómetros de espesor altamente fibrilada (Patente de EE.UU. 5.476.589 a Bacino) a un ángulo de 83,4° al eje tubular en un mandril de acero inoxidable de 7 mm. Se enrollaron diez capas del ePTFE en una dirección y se enrollaron diez capas en la dirección opuesta. Se coció el mandril en un horno fijado a 380°C durante 6 minutos para fundir las capas entre sí. Se retiró el tubo resultante del mandril y "se estrechó" (estiró) hasta un diámetro por debajo de 2,2 mm. Se puso este tubo estrechado sobre un mandril de acero inoxidable de 2,2 mm y se sobreenvolvió con aproximadamente 5 capas de una película de ePTFE sacrificial para evitar que el tubo se arrugara en las etapas posteriores. A continuación, se comprimió de manera uniforme la construcción de tubo a aproximadamente 65% de su longitud original. Se puso la construcción en un horno fijado a 380°C durante 1 minuto y después se retiró la capa de ePTFE sacrificial. Se retiró esta construcción del mandril y se cortó a una longitud de 65,0 mm. En realizaciones alternativas, esta capa estructural puede comprender un elastómero para ayudar a la recompactación del balón subyacente (véase, por ej., la Patente de EE.UU. 6.120.477, Campbell, et al.).

Ejemplo 2: Montaje de una cubierta estructural en un catéter con balón.

Se adquirió un catéter con balón semicompatible en Bavaria Medizin Technologie, Oberpfaffenhofen, Alemania (modelo # BMT-035, artículo# 08PL-604A, con dimensiones del balón de 6,0 mm x 40 mm). El balón presenta las siguientes especificaciones: un balón de nailon con una presión de inflamiento nominal de 6 atmósferas (atm) y una presión de ruptura nominal de 14 atm, un diámetro nominal de 6 mm, longitud de trabajo del balón de 40 mm, montado sobre un catéter compatible de guía de 0,9 mm.

El tubo estructural, como se describe en el Ejemplo 1, se centró sobre el balón semicompatible y se humedecieron los extremos con una imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania). Se unieron después los extremos fijamente al catéter usando cinco capas de una anchura de 6,4 mm de película de ePTFE que se enrollaron de manera circunferencial alrededor de los extremos del balón mientras se aplicaba Loctite 4981 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) a la película.

Se coloreó de negro la cubierta estructural usando un marcador permanente Sharpie® (Sanford Corporation, Oak Brook, IL). Se usó la coloración de la cubierta estructural para mostrar la extensión de la humectación de la envoltura externa, como se describe con más detalle a continuación. El tubo estructural también es conocido en la presente memoria como la "cubierta estructural", especialmente cuando se coloca y se asegura por un balón.

5 Ejemplo 3: Aplicación de un recubrimiento hidrófilo a una cubierta estructural.

Se preparó una disolución acuosa al 5% (en peso) de alcohol polivinílico (PVA, grado USP, Spectrum Chemicals & Laboratory Products, Gardena, CA). Esta disolución se refirió en la presente memoria como Disolución 3. Se montó un tubo estructural sobre un catéter con balón como se describe en el Ejemplo 2 y se recubrió por inmersión con Disolución 3 durante 30 segundos al tiempo mientras rotaba. Después de 30 segundos, se retiró el dispositivo de la Disolución 3. Al tiempo que rotaba el dispositivo, se usó una pistola térmica para insuflar aire caliente (de aproximadamente 40°C) sobre el dispositivo durante aproximadamente 3 minutos. Este procedimiento se repitió después dos veces adicionales. A continuación, se puso el dispositivo en un horno fijado a 60°C durante aproximadamente 10 minutos.

La estructura recubierta resultante presentaba un diámetro externo (DE) menor que 3,2 mm.

15 Ejemplo 4: Preparación de una cubierta externa

Se preparó una capa de envoltura externa usando el método siguiente. Se creó un tubo de película enrollando de manera helicoidal cuatro capas de una película delgada de ePTFE (como se describe en la Patente de EE.UU. 5.814.405 Branca et al.) a un ángulo de 75° al eje tubular sobre un mandril de acero inoxidable de 6 mm. Se enrollaron dos capas del ePTFE en una dirección y se enrollaron dos capas en la dirección opuesta. Se coció el mandril que comprendía las capas de ePTFE en un horno fijado a 380°C durante 6 minutos para fundir las capas entre sí. Se retiró el tubo resultante del mandril y se estrechó hasta un diámetro por debajo de 3,2 mm. Se estiró este tubo estrechado por deslizamiento del tubo sobre un mandril de acero inoxidable de 3,2 mm. Se sobreenvolvió el tubo después con aproximadamente cinco capas de una película de ePTFE sacrificial para evitar el encogimiento durante la etapa posterior. A continuación, la construcción de tubo se comprimió de manera uniforme a aproximadamente 90% de su longitud original. Después se puso la construcción en un horno fijado a 380°C durante 1 minuto. Después de cocer la construcción, se retiró la capa de ePTFE sacrificial. La construcción de tubo se retiró después del mandril y se cortó a una longitud de 65 mm para formar la capa de envoltura externa.

Ejemplo 5: Montaje de una envoltura externa de ePTFE sobre un catéter con balón recubierto.

La capa de envoltura externa, como se prepara en el Ejemplo 4, se centró después sobre la sección recubierta del balón descrito en el Ejemplo 3 y se humedecieron los extremos con una imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania). Los extremos de la capa de envoltura externa se unieron después fijamente al balón usando cinco capas de una anchura de 6,4 mm de película de ePTFE. Específicamente, las capas de película de ePTFE se enrollaron de manera circunferencial alrededor de los extremos del balón al tiempo que se aplicaba Loctite 4981 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) a la película.

35 Ejemplo 6: Montaje de una envoltura externa sobre un catéter con balón no recubierto.

La capa de envoltura externa, como se prepara en el Ejemplo 4, se centró sobre la sección no recubierta del balón descrito en el Ejemplo 2 y se humedecieron los extremos con una imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania). Los extremos de la capa de envoltura externa se unieron después fijamente al balón usando cinco capas de una anchura de 6,4 mm de película de ePTFE. Específicamente, las capas de película de ePTFE se enrollaron de manera circunferencial alrededor de los extremos del balón al tiempo que se aplicaba Loctite 4981 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) a la película.

Ejemplo 7: Métodos para caracterizar la humectación in vitro de catéteres con balón en sangre.

Como se describió anteriormente, la humectación es el desplazamiento de aire por un fluido en una estructura de ePTFE. Es conocido por los expertos en la materia que ePTFE que no es humedecido por un fluido es blanco u opaco en aspecto. También es sabido por los expertos en la materia que ePTFE que es humedecido de manera macroscópica por un fluido es translúcido de aspecto. De acuerdo con eso, si la envoltura externa de un catéter con balón, como se prepara en el Ejemplo 4, ha sido humedecida por sangre, u otro fluido, la envoltura externa llegará a ser translúcida y la cubierta estructural subyacente (previamente coloreada de negro, véase el Ejemplo 2) llegará a ser visible.

Los métodos de ensayo descritos a continuación se usaron para ensayar la humectación de la cubierta del balón. Específicamente, el ensayo descrito a continuación se usó para determinar el grado de humectación de la envoltura externa de una construcción de elución de agente después de la colocación en la sangre en el primer estado de la construcción (estado no expandido) y el grado de humectación de la envoltura externa después de presurización (estado expandido) y contacto con una pared del vaso simulado.

55 Se recogió sangre de un canino, citrada para evitar la coagulación y se puso en un vial de 50 ml. Se sumergió

completamente una construcción de catéter con balón en la sangre citrada canina en su estado desinflado (primer estado) durante 20 minutos. Después de 20 minutos, se retiró el balón y se enjuagó completamente con disolución salina.

5 Se inspeccionó visualmente la construcción del balón por signos de humectación de la envoltura externa. Se tomaron fotografías y se indicaron los resultados como "grado de humectación en el primer estado". Los signos visuales de humectación de la envoltura incluyen el aspecto de regiones negras a lo largo del balón. Estas regiones negras llegan a ser evidentes a medida que se humedece la envoltura externa y llega a ser translúcida, permitiendo la visualización de la cubierta estructural negra subyacente. Se usó una escala de clasificación subjetiva para designar el grado de humectación donde una envoltura completamente húmeda sería un "10" y envoltura completamente no humedecida sería un "0". La humectación parcial ganó un rango relacionado con el grado de humectación.

15 Después de la clasificación, se puso el mismo catéter con balón en un tubo rígido de 5,9 mm de diámetro (70 mm de longitud) sumergido en la sangre citrada canina. Después se infló el catéter con balón (que presentaba un diámetro de inflamamiento nominal de 6 mm) a 6 atm durante 1 minuto. A esta presión, el catéter con balón consiguió la completa aposición contra la pared del tubo rígido. Después de un periodo de inflamamiento de 1 minuto, se desinfló el catéter con balón, se retiró del tubo y se enjuagó con disolución salina. Después de enjuagado, se fotografió el catéter con balón y se volvió a inflar a 6 atm y se inspeccionó visualmente.

Se tomaron fotografías y se indicaron los resultados como grado de humectación a inflamamiento a 6 atm como se describió anteriormente.

20 Se volvió a insertar después el catéter con balón en el tubo rígido de 5,9 mm de diámetro (70 mm de longitud) sumergido en la sangre citrada canina. El catéter con balón (que presenta un diámetro de inflamamiento nominal de 6 mm) se infló después a 12 atm durante 1 minuto. A esta presión, el catéter con balón consiguió aposición completa contra la pared del tubo rígido. Después del periodo de inflamamiento de 1 minuto, se desinfló el catéter con balón, se retiró del tubo y se enjuagó con disolución salina. Después del enjuagado, se fotografió el catéter con balón, se volvió a inflar a 12 atm y se inspeccionó visualmente.

Se tomaron fotografías y se indicaron los resultados como grado de humectación a inflamamiento a 12 atm.

Ejemplo 8: Efecto de recubrimiento hidrófilo sobre la humectación de envoltura externa en sangre con contacto del vaso.

30 Se aplicó un recubrimiento de PVA a una cubierta estructural sobre un catéter con balón (como se describe en el Ejemplo 3). Este catéter con balón se refiere en la presente memoria como Dispositivo 8a. La cubierta estructural del segundo catéter con balón (referido en la presente memoria como Dispositivo 8b) se dejó sin recubrir.

Se prepararon envolturas externas como se describe en el Ejemplo 4. Se montó después una envoltura externa sobre el Dispositivo 8a como se describe en el Ejemplo 5. Se montó después una envoltura externa sobre el Dispositivo 8b como se describe en el Ejemplo 6.

35 Los dispositivos 8a y 8b experimentaron ensayo para humectación de sangre in vitro según los métodos descritos en el Ejemplo 7. Los resultados de este experimento se detallan en la Tabla 1 y las Figuras 7 a 9.

Tabla 1: Grado de humectación de Catéteres con balón con y sin un recubrimiento hidrófilo.

Grado de Humectación	Dispositivo 8a (con recubrimiento hidrófilo)	Dispositivo 8b (sin recubrimiento hidrófilo)
en el primer estado	1	1
a inflamamiento a 6 atm	5	2
a inflamamiento a 12 atm	10	3

40 Como se muestra en la Figura 7 y en la Tabla 1, cuando el Dispositivo 8a (Figura 7A) y Dispositivo 8b (Figura 7B) se sumergieron en sangre en un estado no expandido, las envolturas externas de estos dispositivos no se humedecieron sustancialmente y no se volvieron translúcidos. Por lo tanto, la cubierta estructural coloreada (negra) debajo de la envoltura externa no fue visible a través de la envoltura externa.

45 Como se muestra en la Figura 8 y en la Tabla 1, cuando el Dispositivo 8a (Figura 8A) y Dispositivo 8b (Figura 8B) se sumergieron en sangre y se expandieron a una presión de 6 atm (como se describió anteriormente), la envoltura externa sobre el Dispositivo 8a experimentó humectación sustancial mientras que la envoltura externa sobre el

Dispositivo 8b sólo se humedeció parcialmente.

5 Como se muestra en la Tabla 1, cuando el Dispositivo 8a (Figura 9A) y Dispositivo 8b (Figura 9B) se sumergieron en sangre y se expandieron a una presión de 12 atm (como se describió anteriormente), la envoltura externa del Dispositivo 8a experimentó humectación completa mientras que la envoltura externa del Dispositivo 8b se humedeció incompletamente. Así, estos datos sugieren que el recubrimiento hidrófilo del Dispositivo 8a ayuda en la humectación rápida de la cubierta.

Ejemplo 9: Efecto de contacto del vaso sobre la extensión de la humectación del catéter con balón in vitro.

El experimento descrito en la presente memoria se usó para determinar el efecto del contacto del vaso sobre la humectación del catéter con balón.

10 Se aplicó un recubrimiento que contenía PVA (es decir, un recubrimiento hidrófilo) a una cubierta estructural (como se describe en el Ejemplo 3). Se analizó una muestra de la disolución usada en el procedimiento de recubrimiento por Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR). La Figura 10A es el interferograma de este análisis. Se puso una envoltura externa (como se prepara en el Ejemplo 4) sobre el catéter con balón (como se describe en el Ejemplo 5). Esta construcción de catéter con balón se refiere en la presente memoria como  
15 Dispositivo 9. El Dispositivo 9 experimentó ensayo para humectación de sangre in vitro según el método descrito a continuación.

20 Se recogió sangre de un canino, citrada para evitar la coagulación y se puso en un vial de 50 ml. Se sumergió completamente el Dispositivo 9 en la sangre en primer estado (no expandido) durante 20 minutos. Después de 20 minutos, se retiró el Dispositivo 9 de la sangre, se enjuagó completamente con disolución salina y se fotografió (Figura 11A).

Se sumergió de nuevo el Dispositivo 9 (que presentaba un diámetro de inflamamiento nominal de 6 mm) en la sangre y se infló a 12 atm durante 1 minuto. Después del periodo de inflamamiento de 1 minuto, se desinfló el Dispositivo 9, se retiró de la sangre y se enjuagó con disolución salina. Después del enjuagado, se volvió a inflar el Dispositivo 9 a 12 atm, se inspeccionó visualmente y se fotografió (Figura 11 B). Se desinfló después el Dispositivo 9.

25 A continuación, se insertó el Dispositivo 9 en un tubo rígido de 5,9 mm de diámetro (70 mm de longitud) que se sumergió en la sangre canina. Se volvió a inflar el Dispositivo 9 a 12 atm durante 1 minuto. A esta presión, el Dispositivo 9 consiguió aposición completa a la pared del tubo. Después del periodo de inflamamiento de 1 minuto, se desinfló el Dispositivo 9, se retiró de la sangre y se enjuagó con disolución salina. Después del enjuagado, se volvió a inflar el Dispositivo 9 a 12 atm, se inspeccionó visualmente y se fotografió (Figuras 11 C). En ese momento se  
30 limpió un portaobjetos de vidrio del microscopio por la superficie más externa del Dispositivo 9 para recoger cualquier recubrimiento que hubiera migrado por la envoltura externa. Se analizó el portaobjetos del microscopio por FTIR, Espectroscopía Infrarroja de Transformada de Fourier. La Figura 10B es el interferograma de este análisis. Comparando las Figuras 10A y 10B, los datos sugieren que se transportó PVA del recubrimiento sobre el Dispositivo 9 a la envoltura externa en el inflamamiento.

35 Como se muestra en las Figuras 11A a 11C, la envoltura externa de Dispositivo 9 experimentó humectación de la sangre más completa después de contacto con el tubo rígido, como se representa en la Figura 11C.

Ejemplo 10: Efecto de una envoltura externa sobre particulación del recubrimiento de un catéter con balón.

El experimento descrito aquí caracteriza la particulación de catéteres con balón recubiertos montados con y sin una envoltura externa sobre el recubrimiento.

40 Se prepararon cuatro cubiertas estructurales como se describe en el Ejemplo 1. Cada cubierta estructural se montó por separado sobre un catéter con balón diferente (como se describe en el Ejemplo 2). Las cubiertas estructurales de los cuatro catéteres con balón se recubrieron por el método descrito a continuación.

Se preparó una disolución acuosa al 5% (en peso) de PVA (grado USP, Spectrum Chemicals & Laboratory Products, Gardena, CA). Esta disolución se refiere en la presente memoria como Disolución 10.

45 A continuación, se añadieron los siguientes aditivos a 16,3 g de Disolución 10: 3,0 g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,3 g de microesferas de 2  $\mu$ m de poliestireno (Polysciences, Warrington, PA), 0,3 g de microesferas de 5  $\mu$ m de poliestireno (Polysciences, Warrington, PA), 0,9 g de microesferas de 10  $\mu$ m de poliestireno (Polysciences, Warrington, PA) y 0,9 g de microesferas de 25  $\mu$ m de poliestireno (Polysciences, Warrington, PA). Esta formulación de recubrimiento resultante se refiere en la presente memoria como Formulación  
50 10B.

A continuación, se sumergieron los catéteres con balón con cubiertas estructurales montadas en la Formulación 10B durante 30 segundos al tiempo que rotaban. Después de los 30 segundos, se retiraron los dispositivos de la Formulación 10B. Al tiempo que rotaban los dispositivos, se usó una pistola térmica para insuflar aire caliente (aproximadamente 40°C) sobre los dispositivos durante aproximadamente 3 minutos. Se repitió después este

procedimiento dos veces adicionales. Después se pusieron los dispositivos en un horno fijado a 60°C durante aproximadamente 10 minutos.

Después de recubrimiento, dos de los catéteres con balón no encajaron con una envoltura externa. Estos catéteres con balón, sin envoltura, recubierta, se definen en la presente memoria como los Dispositivos 11C y 11 D.

- 5 Después de recubrimiento, los otros dos catéteres con balón encajaron con otras envolturas. Específicamente, se prepararon dos envolturas externas separadas según el Ejemplo 4. Se centró después cada envoltura externa sobre la sección recubierta del catéter con balón y se humedecieron los extremos con una imprimación de Loctite 7701. Los extremos se unieron después fijamente usando una envoltura de película de refuerzo. La envoltura de película comprendía cinco capas de una anchura de 6,4 mm de película de ePTFE que se enrollaron de manera
- 10 circunferencial alrededor de los extremos del balón al tiempo que se aplicaba Loctite 4981 a la película. Los catéteres con balón recubiertos resultantes con envoltura externa unida se definen en la presente memoria como Dispositivos 11e y 11f.

A continuación, se sometieron a ensayo de particulación los cuatro dispositivos utilizando el método descrito a continuación.

- 15 Se hizo pasar una disolución al 25% (en peso) de alcohol isopropílico en agua por un filtro de 0,2 µm y se recogió en un cilindro de vidrio graduado limpio de 100 ml. Esta disolución se refiere en la presente memoria como el medio de recogida. El dispositivo de ensayo se puso en el cilindro graduado de manera que se sumergiera el balón en el medio de recogida. El dispositivo se infló después inmediatamente a 6 atm durante 1 minuto. Después de ese tiempo, se desinfló el dispositivo y se retiró inmediatamente del cilindro graduado. Se analizaron después las
- 20 partículas en el medio de recogida mediante una Calibradora de Partículas Accusizer (780/SIS PS NICOMP, Santa Barbara, CA USA) según el método de ensayo descrito por la farmacopea de Estados Unidos (USP) monografía 788 para inyectables de pequeño volumen.

- Como se describió anteriormente se analizaron dos grupos de tratamiento con un tamaño de muestra de dos por tratamiento. Los grupos de tratamiento fueron: catéteres con balón sin cubierta, recubiertos (Dispositivos 11c y 11 d);
- 25 Catéteres con balón recubiertos con envolturas externas unidas (Dispositivos 11 e y 11f).

Estos datos se resumen en la Figura 12 como distribuciones medias de partículas para los tres grupos de tratamiento. Como se muestra, la envoltura externa reduce la particulación de los dispositivos recubiertos.

Ejemplo 11: Aplicación de un recubrimiento de rojo de Texas para una cubierta estructural.

- 30 Se preparó una disolución acuosa al 5% (p/v) de PVA (grado USP, P1180, Spectrum Chemicals & Laboratory Products, Gardena, CA). Después, se añadieron 0,0833 g de dextrano (101509, MP Biomedicals, Solon OH) a 5 ml de la disolución al 5% (p/v) de PVA. Esta disolución se refiere en la presente memoria como Disolución 11b. A continuación, se añadieron 10 mg de dextrano etiquetado con rojo de Texas (D3328, Invitrogen, Carlsbad, CA) a 2 g de la disolución de PVA/dextrano. Esta disolución se conoce en la presente memoria como Disolución 11c. Se sometió a agitación vortical la Disolución 11c durante aproximadamente un minuto.

- 35 Se preparó una cubierta estructural como se describe en el Ejemplo 1 y se montó después en un catéter con balón como se describe en el Ejemplo 2. Después se recubrió este dispositivo con Disolución 11c según el método descrito a continuación.

- Se aplicaron aproximadamente 0,33 ml de Disolución 11c al dispositivo al tiempo que rotaban. Se dejó secar después el dispositivo durante 10 minutos en aire caliente. Se repitió después este procedimiento dos veces
- 40 adicionales. Se dejó secar después el dispositivo durante la noche a 40° C.

Ejemplo 12: Suministro de dextrano etiquetado con rojo de Texas a un vaso explantado de un catéter con balón recubierto.

- 45 Se preparó una disolución crioprotectora mezclando 100 ml de suero bovino (35022-CV, Mediatech, Manassas, VA) con 12,8 ml de DMSO (D-8779, Sigma, St. Louis, MO) y 3,86 g de sacarosa (S3928, Sigma, St. Louis, MO). Se recogieron dos segmentos de arteria carótida canina y se pusieron en viales separados conteniendo la disolución crioprotectora. Los viales se almacenaron a -20°C hasta el momento del ensayo.

- Se montó una cubierta estructural (como se prepara en el Ejemplo 1) sobre un catéter con balón (como se describe en el Ejemplo 2). Después se aplicó un recubrimiento hidrófilo al catéter con balón como se describe en el Ejemplo 11. Como se indica en el Ejemplo 11, este recubrimiento contenía una molécula fluorescente (dextrano etiquetado con rojo de Texas). Después se montó una capa de cubierta externa (preparada previamente por el Ejemplo 4) sobre el catéter con balón recubierto (por el Ejemplo 5). Este catéter con balón se refiere en la presente memoria como Dispositivo 12.
- 50

En el momento del ensayo, se descongeló uno de los viales que contenía un segmento de arteria crioconservada. La arteria se retiró del vial y se sumergió en sangre canina heparinizada (37°C).

El Dispositivo 12 se puso en sangre canina heparinizada (37°C) durante 5 minutos. Después de los 5 minutos, el Dispositivo 12 no se impregnó y se fotografió (Figura 13A) después de enjuagado con disolución salina.

Después, se insertó el Dispositivo 12 en la arteria y se infló a 6 atm durante 1 min. Se desinfló el Dispositivo 12, se retiró de la arteria y se fotografió (Figura 13B). Después del inflamamiento de 1 minuto, se observó que el Dispositivo 12 se había impregnado. Se enjuagó la arteria con 25 ml de sangre canina heparinizada durante 5 minutos. Después se incubó la arteria en otros 25 ml de sangre canina heparinizada durante 5 minutos. Después de eso, se puso la arteria después en una disolución tamponada de formalina (Formalina Tamponada Neutra al 10%, VWR, Cat# BDH0502-20L, West Chester PA) para fijación y almacenamiento. Esta arteria en la presente memoria se definió como la Arteria de Ensayo.

Se descongeló el segundo vial que contenía un segmento de arteria crioconservada. Se retiró esta arteria del vial y se puso en una disolución tamponada de formalina (Formalina Tamponada Neutra al 10%, VWR, Cat# BDH0502-20L, West Chester PA) para fijación y almacenamiento. Esta arteria sirvió como segmento de arteria de control y no tuvo contacto con el Dispositivo 12. Esta arteria en la presente memoria se definió como la Arteria de Control.

Se cortaron por separado cada una las arterias de Ensayo y de Control en muestras de aproximadamente 1 cm y se pusieron en compuesto OCT (4583, Tissue-Tek, Sakura Finetek, Torrance, CA). Se congelaron las muestras de arteria de Ensayo y de Control en una disolución de isopentano/nitrógeno líquido (2-Metilbutano, M32631-4L, Sigma Aldrich, Saint Louis, MO)

Mientras estaban congeladas, se usó un criostato para obtener secciones histológicas de muestras de Arteria de Ensayo y de Control. Las secciones histológicas resultantes de muestras de Arteria de Ensayo y de Control se montaron sobre portaobjetos de vidrio y cubierta deslizada usando disolución de Fluoromount-G™ (17984-25, Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA).

Las secciones histológicas de Arteria de Control y de Ensayo se muestran en las Figuras 14A y 14C, respectivamente. Las micrografías de fluorescencia (excitación a 596 nm, emisión a 615 nm) de estas imágenes se muestran en las Figuras 14B y 14D, respectivamente. La sección de arteria de ensayo presentó fluorescencia (Figura 14D, como se representa por la flecha 1.401), debido a transferencia del dextrano etiquetado con rojo de Texas a la arteria durante el inflamamiento del Dispositivo 12. La sección de arteria de control (Figura 14B) no tuvo contacto con el Dispositivo 12 y no presentó fluorescencia, de ahí por qué en esta Figura es oscura.

Ejemplo 13: Suministro in vivo de dextrano etiquetado con rojo de Texas a una arteria canina de un catéter con balón recubierto.

Se montó una cubierta estructural (como se prepara en el Ejemplo 1) sobre un catéter con balón (como se describe en el Ejemplo 2). Se aplicó después un recubrimiento hidrófilo al catéter con balón como se describe en el Ejemplo 11. Como se indica en el Ejemplo 11, este recubrimiento contenía una molécula fluorescente (dextrano etiquetado con rojo de Texas). Después se montó una capa de envoltura externa (preparada previamente por el Ejemplo 4) sobre el catéter con balón recubierto (por el Ejemplo 5). Este catéter con balón se refiere en la presente memoria como Dispositivo 13.

El Dispositivo 13 se insertó en una aorta canina y se dejó que permaneciera durante 15 minutos sin inflamamiento. Después de este tiempo, se retiró el Dispositivo 13 del animal y se fotografió (Figura 15A). En este momento, el Dispositivo 13 no estaba completamente humedecido.

Después se insertó el Dispositivo 13 en la arteria ilíaca. El balón se infló a 12 atm durante 1 minuto. Después se desinfló el Dispositivo 13, se retiró del canino y se fotografió (Figura 15B). En este momento, el Dispositivo 13 era de color negro indicando humectación completa.

El animal permaneció con vida durante aproximadamente 4 horas. Después de este tiempo, el animal fue sometido a eutanasia. Se recogió la sección del balón de arteria ilíaca y se puso en una disolución tamponada de formalina (Formalina Tamponada Neutra al 10%, VWR, Cat# BDH0502-20L, West Chester PA). Esta arteria se define en la presente memoria como la Arteria Ilíaca de Ensayo. Se recogió una sección no tratada de arteria ilíaca y se puso en una disolución tamponada de formalina (Formalina Tamponada Neutra al 10%, VWR, Cat# BDH0502-20L, West Chester PA). Esta arteria se define en la presente memoria como la Arteria Ilíaca de Control.

Las Arterias Ilíacas de Ensayo y de Control se seccionaron por separado. Las micrografías de luz de las Arterias de Ensayo y de Control se muestran en las Figuras 16C y 16A, respectivamente. Las secciones histológicas se examinaron y se fotografiaron usando microscopia de fluorescencia (excitación a 596 nm, emisión a 615 nm). La sección de la Arteria Ilíaca de Ensayo (Figura 16C) presentó fluorescencia (Figura 16D, como se representa por la flecha 1.601), debido a transferencia del dextrano etiquetado con rojo de Texas a la arteria durante el inflamamiento del Dispositivo 13. La sección de Arteria Ilíaca de Control (Figura 16A) no tuvo contacto con el Dispositivo 13 y no presentó fluorescencia (Figura 16B), de ahí por qué esta Figura es oscura.

Ejemplo 14: Evaluación in vitro de pre-hidratación del recubrimiento de PVA previo a primer y segundo inflamamiento.

5 El Dispositivo 14 (como se representa en la Figura 17A y 17B) se construyó según el Ejemplo 5 y se ensayó de manera similar al Ejemplo 7, excepto que el Dispositivo no estaba prerremojado en sangre durante 20 minutos en su primer estado para evitar cualquier posibilidad de pre-hidratación del recubrimiento de PVA procediendo primer inflamiento. Los resultados de este experimento se detallan en la Tabla 2 y las Figuras 17A y 17B.

El ensayo empezó con inflamiento a 6 atm durante 1 minuto en sangre en un tubo rígido. Después de este tiempo, se observó el grado de humectación y se tomó una fotografía del Dispositivo 14 (Figura 17A). Siguió un inflamiento posterior a 12 atm durante 1 minuto en sangre en un tubo rígido. Se registró el grado de humectación y se tomó una fotografía (Figura 17B).

10 Por comparación, la Tabla 2 resume el grado de humectación de dispositivos con y sin prehidratación (Dispositivos 8a y 14, respectivamente). Como se indicó anteriormente, se facilitó la prehidratación de Dispositivo 8a (Ejemplo 8) por incubación de este dispositivo en sangre durante 20 minutos en su primer estado previamente a inflamiento del dispositivo. El Dispositivo 14 no se incubó en sangre en su primer estado previamente a inflamiento del dispositivo.

Tabla 2 - Grado de humectación con y sin prehidratación.

	Grado de humectación después:		
	20 Min de permanencia	6 atm-1 min	12 atm -1 min
Dispositivo 14 No Prehidratación	N/A	1 (Figura 17A)	5 (Figura 17B)
Dispositivo 8a con Prehidratación	1	5 (Figura 18A)	10 (Figura 18B)

15 Este ejemplo demuestra que la envoltura externa permite un grado de hidratación del recubrimiento durante 20 minutos de permanencia en primer estado y, que, aunque esta hidratación no ocasiona excesiva impregnación prematuramente en primer estado (Tabla 2), permite humectación más rápida durante el primer y segundo inflamiento a diámetro completo.

20 Ejemplo 15: Suministro in vivo de dextrano etiquetado con rojo de Texas a arteria femoral de un catéter con balón recubierto.

25 Se montó una cubierta estructural (como se prepara en el Ejemplo 1) sobre un catéter con balón (como se describe en el Ejemplo 2). Se aplicó después un recubrimiento hidrófilo al catéter con balón como se describe en el Ejemplo 11. Como se indica en el Ejemplo 11, este recubrimiento contenía una molécula fluorescente (dextrano etiquetado con rojo de Texas). Una capa de envoltura externa (preparada previamente por el Ejemplo 4) fue montada después sobre el catéter con balón recubierto (por el Ejemplo 5). Este catéter con balón se refiere en la presente memoria como Dispositivo 15.

30 El Dispositivo 15 se insertó en una arteria femoral canina y se infló inmediatamente a 6 atm durante 1 minuto. Después de este tiempo, se retiró el Dispositivo 15 del animal, se enjuagó con disolución salina, se volvió a inflar a 6 atm y se fotografió (Figura 19). En este momento, el Dispositivo 15 se impregnó. Como se muestra en la Figura 19, se pudo observar Dextrano etiquetado con rojo de Texas en la superficie más externa del dispositivo, indicando que el recubrimiento llegó a hidratarse y fue transferido a la envoltura externa.

Ejemplo 16: Humectación in vitro de un catéter con balón recubierto con un gel tixotrópico.

Este Ejemplo describe el suministro de un material de gel tixotrópico a un sitio vascular de un balón recubierto.

35 Se preparó una primera disolución (referida en la presente memoria como Disolución 16A) mezclando disolución salina tamponada con fosfato (PBS) (NaCl 0,15 M, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA) con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de α-ciclodextrina (α-CD) (Sigma-Aldrich) por agitación y calentamiento (60°C).

40 Se preparó una segunda disolución (referida en la presente memoria como Disolución 16B) por disolución de polietilenglicol (PEG, Dow Chemical, Midland, MI) de Mn promedio = 8 kDa (0,26 g/ml) con PBS.

Se combinaron volúmenes iguales de Disolución 16A y Disolución 16 B con mezclamiento para formar Material A en Gel. El Material A en Gel era turbio y era opaco y de aspecto blanco.

Se preparó una cubierta estructural como se describe en el Ejemplo 1 y se montó después sobre un catéter con balón como se describe en el Ejemplo 2. Este dispositivo (Dispositivo 16) se recubrió después con Material A en Gel

según el método descrito a continuación.

Se sumergió el Dispositivo 16 en Material A en Gel durante aproximadamente 10 segundos al tiempo que rotaba. Después de este tiempo, se retiró el dispositivo de Material A en Gel. Al tiempo que rotaba el dispositivo, se usó una pistola térmica para insuflar aire caliente (aproximadamente 40°C) sobre el dispositivo durante aproximadamente 3 minutos. Se repitió después este procedimiento dos veces adicionales. A continuación, se dejó que el dispositivo se secase al aire durante la noche.

Se preparó una envoltura externa como se describe en el Ejemplo 4 y se montó después sobre el Dispositivo 16 como se describe en el Ejemplo 5. El Dispositivo 16 experimentó ensayo para humectación de sangre in vitro según el método descrito a continuación.

Se recogió sangre de un canino, citrada para evitar la coagulación y se puso en un vial de 50 ml. Se sumergió completamente el Dispositivo 16 en la sangre en primer estado (no expandido) durante 20 minutos. Después de 20 minutos, se retiró el Dispositivo 16 de la sangre, se enjuagó completamente con disolución salina y se fotografió (Figura 20A).

El Dispositivo 16 (que presenta un diámetro de inflamamiento nominal de 6 mm) se insertó en un tubo rígido de 5,9 mm de diámetro (70 mm de longitud) en sangre. El Dispositivo 16 se infló después a 6 atm durante 1 minuto. Después de eso, el Dispositivo 16 se desinfló, se retiró de la sangre, se enjuagó con disolución salina y se fotografió (Figura 20B). Después del enjuagado, se volvió a insertar el Dispositivo 16 en el tubo rígido de 5,9 mm de diámetro (70 mm de longitud) en sangre y se volvió a inflar a 12 atm durante 1 minuto. Después de eso, el Dispositivo 16 se desinfló, se retiró de la sangre, se enjuagó con disolución salina y se fotografió (Figura 20C). Como se muestra en la Figura 20C, el Dispositivo 16 se humedeció completamente en este momento.

Este Ejemplo demuestra que una formulación de recubrimiento de gel tixotrópico permite la humectación del dispositivo de la invención de elución de agente.

Ejemplo 17: Formulaciones adicionales.

La formulación de recubrimiento detallada en el Ejemplo 16 se puede modificar para que incluya uno o más agentes terapéuticos. Se espera que los dispositivos de la invención de elución de agente, recubiertos con estas formulaciones modificadas realizarán como el dispositivo descrito en el Ejemplo 16 y suministrarán a tejidos diana una dosis eficaz del agente o de los agentes.

Se prepara una primera formulación (referida en la presente memoria como "Formulación 17A") mezclando disolución salina tamponada con fosfato (PBS) (NaCl 0,15 M, pH 7,4, Invitrogen Corporation Carlsbad, CA) con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de α-ciclodextrina (α-CD) (Sigma-Aldrich) por agitación y calentamiento (60°C), seguido por adición de dexametasona (Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI) a 20 mg/ml con agitación y calentamiento (60°C).

Se prepara una segunda formulación (referida en la presente memoria como "Formulación 17B") por disolución de polietilenglicol (PEG, Dow Chemical, Midland, MI) de Mn promedio = 8 kDa (0,26 g/ml) con PBS.

Se combinaron volúmenes iguales de Formulación 17A y Formulación 17B con mezclamiento para formar un gel, en la presente memoria referido como "Material B".

Se prepara una cubierta estructural como se describe en el Ejemplo 1 y se monta sobre un catéter con balón como se describe en el Ejemplo 2. Este dispositivo (de ahora en adelante "Dispositivo 17") se recubre después con Material B según el método descrito en el Ejemplo 16. El Dispositivo 17 se ensayó para humectación de sangre in vitro según el método descrito en el Ejemplo 16.

Este ejemplo puede repetirse cambiando sólo la composición de la "primera formulación" (detallada anteriormente) como sigue.

Se puede preparar una primera formulación alternativa mezclando PBS (NaCl 0,15 M, pH 7,4, Invitrogen) con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de α-ciclodextrina (α-CD) (Sigma-Aldrich) por agitación y calentamiento (60°C), seguido por adición de 17β-estradiol (20 mg/ml) (Sigma-Aldrich) y después agitación y calentamiento (60°C).

Se puede preparar otra primera formulación alternativa mezclando PBS (NaCl 0,15 M, pH 7,4) con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de α-ciclodextrina (α-CD) (Sigma-Aldrich) por agitación y calentamiento (60°C), seguido por adición de dicumarol (0,67 mg/ml) (Sigma-Aldrich) por agitación y calentamiento (60°C).

Se puede preparar una primera formulación alternativa mezclando PBS (NaCl 0,15 M, pH 7,4) con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de α-ciclodextrina (α-CD) (Sigma-Aldrich) por agitación y calentamiento (60°C), seguido por adición de rapamicina (0,40 mg/ml) (Sigma-Aldrich) por

agitación y calentamiento (60°C).

Se puede preparar otra primera formulación mezclando PBS (NaCl 0,15 M, pH 7,4) con 0,40 g/ml de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/ml de α-ciclodextrina (α-CD) (Sigma-Aldrich) por agitación y calentamiento (60°C), seguido por adición de everolimus (0,20 mg/ml) (Sigma-Aldrich) y agitación y calentamiento (60°C).

Ejemplo 18: Suministro de fármaco in vivo.

Este Ejemplo demuestra el suministro de fármaco in vivo usando varios catéteres con balón de elución de fármaco diferentes de la presente invención.

Se construyeron doce catéteres con balón de elución de fármaco y se utilizaron in vivo como se describe a continuación.

Se prepararon doce cubiertas estructurales como sigue. Para cada cubierta estructural, se fabricó un tubo de película de una película de ePTFE embebida de elastómero como se describe en la Publicación de Patente de EE.UU. en tramitación con la presente, cedida con la presente, 20080125710, titulada INFLATABLE IMBIBED POLYMER DEVICES. Se enrollaron longitudinalmente siete capas de la película, de 20 cm de ancho, en un mandril de acero inoxidable de 1,9 mm con la dirección de la máquina de la película paralela al eje longitudinal del mandril. Se sobreenvolvió este tubo de película con aproximadamente 2 capas de una película de ePTFE sacrificial para evitar que el tubo se arrugara en las etapas posteriores. Se calentó el mandril en un horno fijado a 225°C durante 1,75 minutos y se retiraron después las capas de ePTFE sacrificial. Se retiró cada construcción de cubierta estructural del mandril y se cortó a una longitud de 6,0 cm.

Se preparó una formulación de recubrimiento de dexametasona que contenía 0,40 g/g de agua desionizada, 0,56 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,03 g/g de dexametasona (Pharmacia & UpJohn Co, Bridgewater, Nueva Jersey), poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esta formulación de recubrimiento se refiere en la presente memoria como Formulación Dex-ACD.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,62 g/g de agua desionizada, 0,37 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 1,41 mg/g de paclitaxel (LC Laboratories, Woburn, MA), poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esta formulación de recubrimiento se refiere en la presente memoria como Formulación Ptx-ACD.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,73 g/g de metanol, 0,22 g/g de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 58,58 mg/g de paclitaxel (LC Laboratories, Woburn, MA), poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esta formulación de recubrimiento se refiere en la presente memoria como Formulación Ptx-MCD.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,75 g/g de metanol, 0,19 g/g de salicilato de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 59,29 mg/g de paclitaxel (LC Laboratories, Woburn, MA), poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esta formulación de recubrimiento se refiere en la presente memoria como Formulación Ptx-MNS.

Se deslizó cada cubierta estructural por separado (preparada como se describió anteriormente) sobre un mandril que se rotó con posterioridad. Al tiempo que rotaban las cubiertas, se aplicaban 100 µl de una de las formulaciones Dex-ACD, Ptx-ACD, Ptx-MCD o Ptx-MNS a una sección media de 40 mm de longitud de la cubierta estructural según el esquema mostrado en la Tabla 3. Se secó después cada cubierta recubierta en un horno a aproximadamente 75°C durante 20 minutos.

Se obtuvo una película de ePTFE con las siguientes características. Anchura (paralela a la dirección de la máquina): 10 cm. Resistencia a la tracción de la matriz, dirección de la máquina: 7 kg/cm<sup>2</sup> (101,087 psi). Densidad: 0,415 g/cc. La longitud de las fibrillas media estimada típica para este material de película es 32 µm, a la que se llega por examen de una fotomicrografía de barrido electrónico del material.

Esta película de ePTFE se usó para preparar doce envolturas externas como sigue. Para cada envoltura, se creó un tubo de película enrollando de manera longitudinal dos capas de la película caracterizada anteriormente sobre un mandril de 2,5 mm de diámetro con la dirección de la máquina de la película paralela al eje longitudinal del mandril. Se sobreenvolvió esta película con aproximadamente 1 capa de una ePTFE sacrificial. Se calentó el mandril cubierto de película en un horno fijado a 380°C durante 6 minutos y después se retiró la capa de ePTFE sacrificial. Se retiró esta construcción de envoltura del mandril y se cortó a una longitud de 6,0 cm.

Se modificó cada una de las doce envolturas externas con un recubrimiento hidrófilo usando el método esencialmente como se describe en la presente Patente de EE.UU. cedida con la presente 7.020.529, titulada

5 "Defibrillation Electrode Cover". Se sumergieron completamente las envolturas en un baño de alcohol isopropílico al 100% durante 30 segundos, después se transfirió a un baño que contenía alcohol isopropílico al 2% (g/ml) en agua desionizada y se dejó que permaneciera durante 20 minutos. Se enjuagaron después las envolturas en agua desionizada durante 15 minutos. Cuando se completó el enjuagado, se transfirieron las envolturas a un baño que contenía glutaraldehído al 2% (ml/ml) y ácido clorhídrico al 1,0% (ml/ml) en agua desionizada. Las envolturas permanecieron en este baño durante 15 minutos y se transfirieron después a un enjuagado con agua desionizada durante unos 15 minutos adicionales. Se dejó que todas las envolturas se secan durante aproximadamente 2 horas.

10 Se obtuvieron doce catéteres con balón (Bavaria Medizin Technologie, Oberpfaffenhofen, Alemania, modelo # BMT-035, con dimensiones del balón de 6,0 mm x 40 mm). Se centró una cubierta estructural recubierta (véase la Tabla 3, a continuación) sobre cada balón alineando los extremos distal y proximal del recubrimiento del fármaco con las bandas del marcador del balón. Se aplicó imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) al extremo de la capa estructural recubierta y el catéter circundante. Los extremos de la capa estructural recubierta se unieron después fijamente al catéter con balón usando aproximadamente cinco capas de una anchura de aproximadamente 6,4 mm de película de refuerzo de ePTFE. Las capas de película de refuerzo se enrollaron de manera circunferencial alrededor de los extremos de la cubierta al tiempo que se aplicaba Loctite 4981 a la película.

15 Después se puso una envoltura externa sobre la cubierta estructural recubierta (ahora unida a un catéter con balón) con sus extremos alineados. Se aplicó imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) al extremo de la envoltura externa y el catéter circundante. Los extremos de la envoltura externa se unieron después fijamente al catéter con balón usando aproximadamente cinco capas de una anchura de aproximadamente 6,4 mm de película de refuerzo de ePTFE. Las capas de película de refuerzo se enrollaron de manera circunferencial alrededor de los extremos de la envoltura externa al tiempo que se aplicaba Loctite 4981 a la película.

Cada catéter con balón se empleó en una arteria femoral porcina como se describe a continuación.

25 Previamente a la cirugía, se usó angiografía de cada sitio de tratamiento para obtener mediciones del diámetro y longitud del vaso y determinar la presión de inflamiento del balón apropiada requerida para sobredimensionamiento de aproximadamente 20-30%. Se guió cada catéter con balón al sitio de tratamiento y se infló durante 60 segundos y con posterioridad, se desinfló y se retiró del animal. El animal permaneció con vida bajo anestesia durante al menos 1 hora con flujo sanguíneo al sitio de tratamiento.

30 Después de este periodo de tiempo, se sometió cada animal a eutanasia. Después, se expuso el segmento del vaso arterial tratado, unido a un dispositivo de retención longitudinal y se extirpó. También se recogió una arteria lejana, no tratada, (la arteria carótida) para valorar el potencial suministro sistémico de fármaco a un sitio remoto.

35 Se retiró tejido adiposo de la adventicia de cada segmento arterial recogido. Después, se cortaron cuidadosamente secciones transversales radiales (100 ± 50 mg) de cada arteria tratada y de control. Se observó la masa de cada sección y su localización a lo largo de la longitud de tratamiento. También se recogieron secciones distal y proximal del vaso para las áreas de tratamiento.

40 Se analizaron arterias tratadas con dispositivos que contenían paclitaxel (véase la Tabla 3) para concentración de paclitaxel por LC/MS-MS. Se analizaron arterias tratadas con dispositivos que contenían dexametasona para concentración de dexametasona por LC/MS-MS. Para cada arteria tratada, Se calcularon las concentraciones medias de fármaco en los segmentos proximal, tratado, distal y remoto como la concentración promedio de fármaco de todas las secciones en el segmento indicado (Tabla 3). Después se calcularon las medias del tratamiento (Figura 21) promediando las medias de los segmentos con n=3 arterias para cada grupo de tratamiento.

Tabla 3: Resumen de concentraciones de fármaco (ng de fármaco por g de tejido) en segmentos arteriales proximales a, en el sitio de tratamiento, distales a, o remotos de tejido tratado por empleo de catéter con balón.

Dexametasona promedio por segmento (ng de fármaco/g de tejido)						
Cubierta estructural/dispositivo DI	Formulación de recubrimiento sobre catéteres con balón	Arteria	Proximal	Tratamiento	Distal	Remoto
1.498-166-19	Formulación Dex-ACD	1	69	280	131	0
1.498-166-25		2	81	1.408	168	23
1.498-166-26		3	322	711	94	49
Paclitaxel promedio por segmento (ng de fármaco/g de tejido)						
Cubierta estructural/dispositivo DI	Formulación de recubrimiento sobre catéteres con balón	Arteria	Proximal	Tratamiento	Distal	Remoto

DEB 356	Formulación Ptx-ACD	4	48	355	0	0
DEB 358		5	37	327	49	0
DEB 353		6	13	456	15	0
DEB 502	Formulación Ptx-MCD	7	178	4.905	273	0
DEB506		8	325	5.800	107	0
DEB 504		9	451	8.080	227	0
DEB496	Formulación Ptx-MNS	10	2.256	48.750	3.121	0
DEB 494		11	286	3.680	211	0
DEB 495		12	1.446	31.750	1.968	0

Como se muestra en la Tabla 3 y la Figura 21, el empleo de cada catéter con balón suministro fármaco con éxito al sitio de tratamiento con mínimo suministro de fármaco a sitios de tejido vascular adyacente (proximal o distal) o remoto.

5 Ejemplo 19: Formulaciones alternativas.

Este Ejemplo representa el suministro *in vivo* de fármaco usando catéteres con balón de elución de fármaco de la presente invención que usan formulaciones de agente terapéutico diferentes de las del Ejemplo 18.

10 Se construyen catéteres con balón de elución de fármaco y se emplean *in vivo* como se describe en el Ejemplo 18, anterior. Sin embargo, las siguientes formulaciones de fármaco pueden ser sustituidas por las descritas en el Ejemplo 18.

Se preparó una formulación de recubrimiento de 17 $\beta$ -estradiol que contenía 0,62 g/g de agua destilada, 0,37 g/g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 1,41 mg/g de 17 $\beta$ -estradiol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.

15 Se preparó una formulación de recubrimiento de 17 $\beta$ -estradiol que contenía 0,73 g/g de metanol, 0,22 g/g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 50,0 mg/g de 17 $\beta$ -estradiol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.

20 Se preparó una formulación de recubrimiento de 17 $\beta$ -estradiol que contenía 0,75 g/g de metanol, 0,19 g/g de salicilato de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 50,0 mg/g de 17 $\beta$ -estradiol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.

25 Se preparó una formulación de recubrimiento de dicumarol que contenía 0,62 g/g de agua destilada, 0,37 g/g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de dicumarol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.

30 Se preparó una formulación de recubrimiento de dicumarol que contenía 0,73 g/g de metanol, 0,22 g/g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de dicumarol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.

Se preparó una formulación de recubrimiento de dicumarol que contenía 0,75 g/g de metanol, 0,19 g/g de salicilato de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de dicumarol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.

35 Se preparó una formulación de recubrimiento de rapamicina que contenía 0,62 g/g de agua destilada, 0,37 g/g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de rapamicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.

40 Se preparó una formulación de recubrimiento de rapamicina que contenía 0,73 g/g de metanol, 0,22 g/g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de rapamicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.

45 Se preparó una formulación de recubrimiento de rapamicina que contenía 0,75 g/g de metanol, 0,19 g/g de salicilato de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de rapamicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura

ambiente.

Se preparó una formulación de recubrimiento de everolimus que contenía 0,62 g/g de agua destilada, 0,37 g/g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 mg/g de everolimus (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.

Se preparó una formulación de recubrimiento de everolimus que contenía 0,73 g/g de metanol, 0,22 g/g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 mg/g de everolimus (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.

Se preparó una formulación de recubrimiento de everolimus que contenía 0,75 g/g de metanol, 0,19 g/g de salicilato de sodio (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 mg/g de everolimus (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.

Ejemplo 20: Cambios microestructurales.

El siguiente ejemplo muestra los cambios microestructurales que tuvieron lugar en la expansión de balones de elución de fármaco de la presente invención.

Se preparó un balón de elución de fármaco como se describe en el Ejemplo 18 pero la cubierta estructural no estaba recubierta con una formulación que contenía un agente terapéutico. La Figura 3C es una electromicrografía de barrido (a aumento de x500) de la película que comprendía la envoltura externa montada sobre este balón como ensamblaje y previamente a inflamiento. Se observará que la microestructura está en un primer estado con una microestructura cerrada. El balón se expandió con posterioridad a su diámetro nominal (6,0 mm) y la electromicrografía de barrido de la película que comprendía la envoltura externa a dicho estado expandido se muestra en la Figura 3D. Como es evidente, un segundo estado resulta de la expansión, es decir, una película con una microestructura más abierta.

Ejemplo 21: Suministro de fármaco *in vivo* de varias formulaciones de recubrimiento de paclitaxel.

Se construyeron catorce catéteres con balón de elución de fármaco y se emplearon *in vivo* como se describe a continuación.

Se prepararon ocho cubiertas estructurales como sigue (véase la Tabla 5 para los DI de la cubierta estructural). Para cada cubierta estructural, se fabricó un tubo de película de una película de ePTFE embebida de elastómero como se describe en la Publicación de Patente de EE.UU. en tramitación con la presente, cedida con la presente, 20080125710, titulada INFLATABLE IMBIBED POLYMER DEVICES. Se enrollaron longitudinalmente siete capas de la película, 20 cm de ancho, en un mandril de acero inoxidable de 1,9 mm con la dirección de la máquina de la película paralela al eje longitudinal del mandril. Se sobreenvolvió este tubo de película con aproximadamente 2 capas de una película de ePTFE sacrificial para evitar que el tubo se arrugara en las etapas posteriores. Se coció el mandril en un horno fijado a 225°C durante 1,75 minutos y se retiraron después las capas de ePTFE sacrificial. Se retiró cada construcción de cubierta estructural del mandril y se cortó a una longitud de 6,0 cm.

Se prepararon seis cubiertas estructurales como sigue (véase la Tabla 5 para los DI de la cubierta estructural). Para cada cubierta estructural, se fabricó un tubo de película de una película de ePTFE embebida de elastómero como se describe en la Publicación de Patente de EE.UU. en tramitación con la presente, cedida con la presente, 200801257, titulada INFLATABLE IMBIBED POLYMER DEVICES. Se enrollaron longitudinalmente cinco capas de la película, 20 cm de ancho, sobre un mandril de acero inoxidable de 1,7 mm con la dirección de la máquina de la película paralela al eje longitudinal del mandril. Se sobreenvolvió este tubo de película con aproximadamente 2 capas de una película de ePTFE sacrificial para evitar que el tubo se arrugara en las etapas posteriores. Se coció el mandril en un horno fijado a 225°C durante 1,75 minutos y se retiraron después las capas de ePTFE sacrificial. Se retiró cada construcción de cubierta estructural del mandril y se cortó a una longitud de 6,0 cm.

Se prepararon las siguientes formulaciones de recubrimiento de paclitaxel y se resumen en la Tabla 4.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,72 g/g de metanol, 0,21 g/g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,01 g/g de dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 58,6 mg/g de paclitaxel (LC Laboratories, Woburn, MA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta que se disolvieron. Esta formulación de recubrimiento se definió en la presente memoria como Formulación Ptx-MCD+.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,70 g/g de metanol, 0,19 g/g de salicilato de sodio (NS, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,36 g/g de DMSO y 69,4 mg/g de paclitaxel poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta que se disolvieron. Esta formulación de recubrimiento se definió en la presente memoria como Formulación Ptx-MNS4+.

- 5 Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,74 g/g de etanol (EMD, Rockland, Ma), 0,07 g/g de agua, 20,0 mg/g de paclitaxel, 0,07 g/g de HPβCD, 3,2 mg/g de DMSO y 0,10 g/g de poloxámero-188 (Lutrol F68, Mutchler Inc, Harrington Park, NJ) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta que se disolvieron. Esta formulación de recubrimiento se definió en la presente memoria como Formulación Ptx- Pol/CD/DMSO-30.
- 10 Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,72 g/g de etanol (EMD, Rockland, Ma), 0,04 g/g de agua, 30,5 mg/g de paclitaxel, 0,05 g/g de HPβCD, 18,9 mg/g de DMSO y 0,14 g/g de poloxámero-188 poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta que se disolvieron. Esta formulación de recubrimiento se definió en la presente memoria como Formulación Ptx- Pol/CD/DMSO-40.
- 15 Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,76 g/g de metanol, 39,6 mg/g de paclitaxel, 0,20 g/g de HYAMINE®-1622 (Producto# 53.751, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta que se disolvieron. Esta formulación de recubrimiento se definió en la presente memoria como Formulación Ptx- HYA.
- 20 Cuando se completó la agitación, todas las formulaciones de recubrimiento fueron disoluciones claras sin ninguna precipitación visible.

Tabla 4: Formulaciones de recubrimiento de Paclitaxel examinadas en el Ejemplo 21.

Formulación	Formulaciones de recubrimiento de Paclitaxel (g de componente por g total)									
	Metanol	Etanol	Agua	Paclitaxel	HPβCD	NS	DMSO	Poloxámero	HYAMINE	PEG
Ptx-MCD+	0,7214	-	-	0,0586	0,2100	-	0,0100	-	-	-
Ptx-MNS4+	0,7030	-	-	0,0694	-	0,1918	0,0359	-	-	-
Ptx- Pol/CD/DMSO-30	-	0,7428	0,0687	0,0200	0,0659	-	0,0032	0,0995	-	-
Ptx- Pol/CD/DMSO-40	-	0,7173	0,0442	0,0305	0,0490	-	0,0189	0,1400	-	-
Ptx- HYA	0,7610	-	-	0,0396	-	-	-	-	0,1994	-
Ptx- PoPEG	0,8716	-	-	0,0435	-	-	-	0,0849	-	0,0241

- 25 Se deslizó cada cubierta estructural por separado (preparada como se describió anteriormente) sobre un mandril que se rotó con posterioridad. Al tiempo que rotaban las cubiertas, se aplicaron 100 µl de una de las formulaciones de paclitaxel descritas anteriormente (y en la Tabla 4) a una sección media de 40 mm de longitud de la cubierta estructural según el esquema mostrado en la Tabla 5. Se secó después cada cubierta recubierta en un horno a aproximadamente 75°C durante 20 minutos.
- 30 Se obtuvo una cinta de película de ePTFE con las siguientes características. Anchura (paralela a la dirección de la máquina): 10 cm. Resistencia a la tracción de la matriz, dirección de la máquina: 6.440 kg/cm<sup>2</sup> (92.000 psi). Resistencia a la tracción de la matriz, dirección transversal: 600 kg/cm<sup>2</sup> (570 psi). Densidad: 0,52 g/cc. Longitud media de fibrilla: 30 µm, a la que se llega por examen de una fotomicrografía de barrido electrónico del material.
- 35 Esta cinta de película de ePTFE se usó para preparar catorce envolturas externas como sigue. Para cada envoltura, se creó un tubo de película enrollando longitudinalmente dos capas de la cinta de película caracterizada anteriormente sobre un mandril de 2,5 mm de diámetro con la dirección de la máquina de la película paralela al eje longitudinal del mandril. Se sobreenvolvió esta película con aproximadamente 1 capa de un ePTFE sacrificial. Se coció el mandril recubierto de película en un horno fijado a 380°C durante 6 minutos y después se retiró la capa de

ePTFE sacrificial. Se retiró esta construcción de envoltura del mandril y se cortó a una longitud de 6,0 cm de longitud.

5 Se modificó cada una de las catorce envolturas externas con un recubrimiento hidrófilo usando el siguiente método. Se sumergieron completamente las envolturas en un baño de alcohol isopropílico al 100% durante 30 segundos, después se transfirió a un baño que contenía alcohol polivinílico al 2% (g/ml) en agua desionizada (DI) y se dejó que permaneciera durante 20 minutos. Se enjuagaron después las envolturas en agua DI durante 15 minutos. Cuando se completó el enjuagado, se transfirieron las envolturas a un baño que contenía glutaraldehído al 2% (ml/ml) y ácido clorhídrico al 1% (ml/ml) en agua DI. Las envolturas permanecieron en este baño durante 15 minutos y se transfirieron después para un enjuague con agua DI durante unos 15 minutos adicionales. Se dejó que todas las  
10 envolturas se secaran en el aire ambiental durante aproximadamente 2 horas.

Se obtuvieron catorce catéteres con balón de Bavaria Medizin Technologie (BMT, Oberpfaffenhofen, Alemania, modelo # BMT-035, con dimensiones del balón de 6,0 mm x 40 mm o 5,0 mm x 40 mm) o Creagh Medical, LTD (Galway, Irlanda, modelo # PN00084-540L, con dimensiones del balón de 5,0 mm x 40 mm) (véase la Tabla 5).

15 Se centró una cubierta estructural recubierta (de la Tabla 5) sobre cada balón alineando los extremos distal y proximal del recubrimiento del fármaco con las bandas del marcador del balón. Se aplicó imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) al extremo de la capa estructural recubierta y el catéter circundante. Los extremos de la capa estructural recubierta se unieron después fijamente al catéter con balón usando aproximadamente cinco capas de una anchura de aproximadamente 6,4 mm de película de refuerzo de ePTFE. Las capas de película de refuerzo se enrollaron de manera circunferencial alrededor de los extremos de la  
20 cubierta al tiempo que se aplicaba Loctite 4981 a la película.

Después se puso una envoltura externa sobre la cubierta estructural recubierta (ahora unida a un catéter con balón) con sus extremos alineados. Se aplicó imprimación de Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) al extremo de la envoltura externa y el catéter circundante. Los extremos de la envoltura externa se unieron después fijamente al catéter con balón usando aproximadamente cinco capas de una anchura de aproximadamente 6,4 mm de película de refuerzo de ePTFE. Las capas de película de refuerzo se enrollaron de manera circunferencial  
25 alrededor de los extremos de la envoltura externa al tiempo que se aplicaba Loctite 4981 a la película.

Cada catéter con balón se empleó en una arteria femoral porcina como se describe a continuación.

30 Previamente a la cirugía, se usó angiografía de cada sitio de tratamiento para obtener mediciones del diámetro y longitud del vaso y determinar la presión de inflamamiento del balón apropiada requerida para aproximadamente 20-30% de sobredimensionamiento. Se guió cada catéter con balón al sitio de tratamiento y se infló durante 60 segundos y con posterioridad, se desinfló y se retiró del animal. El animal permaneció con vida durante 1 hora o 24 horas con flujo sanguíneo al sitio de tratamiento.

Después de este periodo de tiempo, se sometió cada animal a eutanasia. Después, se expuso el segmento del vaso arterial tratado, unido a un dispositivo de retención longitudinal y se extirpó. También se recogió una arteria lejana, no tratada, (la arteria carótida) para valorar el potencial suministro sistémico de fármaco a un sitio remoto.  
35

Se retiró tejido adiposo de la adventicia de cada segmento arterial recogido. Después, se cortaron cuidadosamente secciones transversales radiales ( $100 \pm 50$  mg) de cada arteria tratada y de control. Se observó la masa de cada sección y su localización a lo largo de la longitud de tratamiento. También se recogieron secciones distal y proximal del vaso a las áreas de tratamiento.

40 Se analizaron las secciones del vaso para concentración de paclitaxel por LC/MS-MS. Para cada arteria tratada, se calcularon las concentraciones medias de fármaco en los segmentos proximal, tratado, distal y remoto como la concentración promedio de fármaco de todas las secciones en el segmento indicado (Tabla 5). Después se calcularon las medias de tratamiento promediando las medias de los segmentos con  $n=2$  arterias para cada grupo de tratamiento de 24 h (Figura 22) y  $n=3$  arterias para cada grupo de tratamiento de 1 h (Figura 23).

45 Como se muestra en la Tabla 5 y las Figuras 22 y 23, el empleo de cada catéter con balón suministró con éxito paclitaxel al sitio de tratamiento con mínimo suministro de fármaco a sitios de tejido vascular adyacentes o remotos.

Tabla 5: Sumario de concentraciones de Paclitaxel (ng de fármaco por g de tejido) en segmentos arteriales proximales a, en el sitio de tratamiento, distales a, o remotos de tejido tratado por empleo de catéter con balón a 1 h o 24 h post-empleo.

Cubierta estructural/ Dispositivo DI		Formulación de recubrimiento	Fabricante Balón, Diámetro	Tiempo (Post Empleo)	Arteria	Paclitaxel promedio por segmento (ng de fármaco/g de tejido)				
DI	# capas de película, diámetro interno					Proximal	Tratamiento	Distal	Remoto	
DEB585	7 capas, diámetro 1,9 mm (no inflado)	Ptx-MNS4+	BMT, 5 mm	24 h	1203- L	41	97	83	0	
DEB588					1204- R	61	320	18		
DEB532		Ptx-MCD+	BMT, 6 mm		1201- R	9	581	18	0	
DEB531					1201- L	14	1.218	44	0	
DEB597		Ptx- Pol/CD/DMSO- 40	BMT, 5 mm		1203- R	269	264	81	0	
DEB601					1204- L	33	254	63	0	
DEB529					Ptx- Pol/CD/DMSO- 30	1219- R	111	695	120	0
DEB530						1219- L	65	988	92	0
DEB746		5 capas, diámetro 1,7 mm (no inflado)	Ptx-PoPEG		Creagh, 5 mm	1 h	1239- R	482	75.790	15.746
DEB747	1246- L			2.424			5.120	567	0	
DEB745	1241- R			340			11.500	705	0	
DEB736	Ptx-HYA		1239- L	12.726			949.000	14.367	0	
DEB738			1246- R	24.830			891.500	16.300	0	
DEB737			1241- L	5.538			351.500	12.800	0	

5 Ejemplo 22: Formulaciones de recubrimiento de Paclitaxel.

Se prepararon las siguientes formulaciones de recubrimiento de paclitaxel (y se resumen en la Tabla 6) como se describe a continuación.

Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,87 g/g de metanol, 44,4 mg/g de paclitaxel, 0,09 g/g de poloxámero-188 poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta que se disolvieron. Esta formulación de recubrimiento se define en la presente memoria como Formulación Ptx- POLO.

- 5 Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,86 g/g de metanol, 41,7 mg/g de paclitaxel y 0,10 g/g de Vitamina B3 (Niacinamida, Grado USP, Spectrum Chemicals & Laboratory Products, New Brunswick, NJ) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta que se disolvieron. Esta formulación de recubrimiento se define en la presente memoria como Formulación Ptx- VB.

- 10 Se preparó una formulación de recubrimiento de paclitaxel que contenía 0,82 g/g de metanol, 39,5 mg/g de paclitaxel, 0,04 g/g de Vitamina E ( $\alpha$ -Tocoferol, Producto# T3251, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,10 g/g de Vitamina B3, poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando hasta que se disolvieron. Esta formulación de recubrimiento se define en la presente memoria como Formulación Ptx- VBE.

Cuando se completó la agitación, todas las formulaciones de recubrimiento fueron disoluciones claras sin ninguna precipitación visible.

- 15 Tabla 6: Formulaciones de recubrimiento de Paclitaxel examinadas en el Ejemplo 22.

Formulación	Formulaciones de recubrimiento de Paclitaxel (g componente por g total)				
	Metanol	Paclitaxel	Vitamina E	Vitamina B3	Poloxámero
Ptx-POLO	0,8676	0,0444	-	-	0,0880
Ptx-VBE	0,8204	0,0395	0,0399	0,1002	-
Ptx-VB	0,8550	0,0417	-	0,1033	-

- 20 Se prepararon cubiertas estructurales por los métodos descritos en el Ejemplo 21 y como se detalla en la Tabla 7. Se deslizó cada cubierta estructural por separado sobre un mandril que se rotó con posterioridad. Al tiempo que rotaban las cubiertas, se aplicaron 100  $\mu$ l de una de las formulaciones de paclitaxel descritas en la Tabla 6 a una sección media de 40 mm de longitud de la cubierta estructural. Se secó después cada cubierta recubierta en un horno fijado a 75°C durante 20 minutos.

Siguiendo los métodos del Ejemplo 21, cada cubierta estructural recubierta se usó en la construcción de un balón de elución de fármaco. En resumen, se prepararon envolturas externas como se describe en el Ejemplo 21. Cada envoltura externa se modificó con un recubrimiento hidrófilo usando los métodos descritos en el Ejemplo 21.

- 25 Los catéteres con balón se obtuvieron de Bavaria Medizin Technologie (BMT, Oberpfaffenhofen, Alemania, modelo # BMT-035, con dimensiones del balón de 6,0 mm x 40 mm o 5,0 mm x 40 mm) o Creagh Medical, LTD (Galway, Irlanda, modelo # PN00084-540L, con dimensiones del balón de 5,0 mm x 40 mm).

- 30 Se unió después una cubierta estructural recubierta a un catéter con balón usando los métodos descritos en el Ejemplo 21. Después se puso una envoltura externa sobre la cubierta estructural recubierta (ahora unida a un catéter con balón) con sus extremos alineados. La envoltura externa se unió al catéter con balón por los métodos del Ejemplo 21.

Tabla 7: Construcción de balones de elución de fármaco usando formulaciones examinadas en el Ejemplo 22.

Cubierta estructural/ Dispositivo, DI		Formulación de recubrimiento	Fabricante del balón, Diámetro
DI	# capas de película, diámetro interno		
DEB629	7 capas, 1,9 mm de diámetro (no inflado)	Ptx-VB	BMT, 5 mm
DEB630			
DEB631			

## ES 2 613 587 T3

Cubierta estructural/ Dispositivo, DI		Formulación de recubrimiento	Fabricante del balón, Diámetro
DI	# capas de película, diámetro interno		
DEB642		Ptx-VBE	BMT, 5 mm
DEB643			
DEB641			
DEB727	5 capas, 1,7 mm de diámetro (no inflado)	Ptx- POLO	Creagh, 5 mm
DEB728			
DEB729			

Ejemplo 23: Formulaciones alternativas.

Las siguientes formulaciones de fármaco pueden ser sustituidas por las descritas en el Ejemplo 21.

- 5 Se preparó una formulación de recubrimiento de rapamicina que contenía 0,76 g/g de metanol, 39,6 mg/g de rapamicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,20 g/g de HYAMINE®-1622 (Producto# 53751, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados impermeable al aire y agitando durante la noche.
- 10 Se preparó una formulación de recubrimiento de rapamicina que contenía 0,87 g/g de metanol, 43,5 mg/g de rapamicina (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,08 g/g de poloxámero-188 y 0,02 g/g de polietilenglicol (PEG, M<sub>p</sub>=3.350 Da, Producto# 166978, The Dow Chemical Company, Pittsburg, CA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados impermeable al aire y agitando durante la noche.
- 15 Se preparó una formulación de recubrimiento de everolimus que contenía 0,76 g/g de metanol, 39,6 mg/g de everolimus (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/g de HYAMINE®-1622 poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados impermeable al aire y agitando durante la noche.
- 20 Se preparó una formulación de recubrimiento de everolimus que contenía 0,87 g/g de metanol, 43,5 mg/g de everolimus (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,08 g/g de poloxámero-188 y 0,02 g/g de polietilenglicol (PEG, M<sub>p</sub>=3.350 Da, Producto# 166978, The Dow Chemical Company, Pittsburg, CA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados impermeable al aire y agitando durante la noche.
- 25 Se preparó una formulación de recubrimiento de dicumarol que contenía 0,76 g/g de metanol, 39,6 mg/g de dicumarol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,20 g/g de HYAMINE®-1622 (Producto# 53751, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados impermeable al aire y agitando durante la noche.
- 30 Se preparó una formulación de recubrimiento de dicumarol que contenía 0,87 g/g de metanol, 43,5 mg/g de dicumarol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,08 g/g de poloxámero-188 y 0,02 g/g de polietilenglicol (PEG, M<sub>p</sub>=3.350 Da, Producto# 166978, The Dow Chemical Company, Pittsburg, CA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados impermeable al aire y agitando durante la noche.
- 35 Se preparó una formulación de recubrimiento de zotarolimus que contenía 0,76 g/g de metanol, 39,6 mg/g de zotarolimus (LC Laboratories, Woburn, MA), 0,20 g/g de HYAMINE®-1622 (Producto# 53751, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados impermeable al aire y agitando durante la noche.
- Se preparó una formulación de recubrimiento de zotarolimus que contenía 0,87 g/g de metanol, 43,5 mg/g de zotarolimus (LC Laboratories, Woburn, MA), 0,08 g/g de poloxámero-188 y 0,02 g/g de polietilenglicol (PEG, M<sub>p</sub>=3.350 Da, Producto# 166978, The Dow Chemical Company, Pittsburg, CA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados impermeable al aire y agitando durante la noche.
- Se preparó una formulación de recubrimiento de docetaxel que contenía 0,76 g/g de metanol, 39,6 mg/g de docetaxel (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,20 g/g de Hyamine-1622 (Producto# 53751, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados impermeable al aire y

agitando durante la noche.

- 5 Se preparó una formulación de recubrimiento de docetaxel que contenía 0,87 g/g de metanol, 43,5 mg/g de docetaxel (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 0,08 g/g de poloxámero-188 y 0,02 g/g de polietilenglicol (PEG,  $M_p=3.350$  Da, Producto# 166978, The Dow Chemical Company, Pittsburg, CA) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados impermeable al aire y agitando durante la noche.
- Se preparó una formulación de recubrimiento de docetaxel que contenía 0,62 g/g de agua DI, 0,37 g/g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de docetaxel (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.
- 10 Se preparó una formulación de recubrimiento de docetaxel que contenía 0,73 g/g de metanol, 0,22 g/g de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y 0,40 mg/g de docetaxel (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) poniendo cantidades apropiadas de cada componente en un vaso de precipitados y agitando durante la noche a temperatura ambiente.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo médico que comprende:
- a. un catéter con balón que tiene un balón;
  - b. un recubrimiento hidrófilo que comprende un agente terapéutico dispuesto alrededor de dicho balón;
  - 5 c. una envoltura dispuesta alrededor de dicho recubrimiento, en el que dicha envoltura tiene una microestructura variablemente permeable constituida por nodos interconectados por fibrillas que inicialmente limita la transferencia no deseada de agente terapéutico a dicha envoltura cuando dicha envoltura tiene una microestructura sustancialmente cerrada cuando la envoltura no está bajo tensión;
  - 10 d. en el que dicho recubrimiento y agente terapéutico están dispuestos sustancialmente entre la superficie del balón y la envoltura y
  - e. en el que cuando se expanden dicho balón y envoltura, dicha envoltura tiene una microestructura abierta y permite la transferencia de dicho agente terapéutico a un área externa a dicha envoltura.
2. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que dicha envoltura externa se trata con un agente humectante seleccionado del grupo que consiste en recubrimientos de heparina, alcohol polivinílico, polietilenglicol, polipropilenglicol, dextrano, agarosa, alginato, poliacrilamida, poliglicidol, poli(alcohol vinílico-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), poli(acetato de vinilo-co-alcohol vinílico), poli(tetrafluoroetileno-co-alcohol vinílico), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamidina), poli(ácido acrílico), poli-lisina, polietilenimina, polivinilpirrolidona, poli(metacrilato de hidroxietilo) y polisulfona y sus copolímeros, solos o en asociación.
- 15 3. El dispositivo médico según la reivindicación 2, en el que dicha envoltura se impregna antes de la expansión pero dicha envoltura sustancialmente limita la transferencia de dicho agente terapéutico a un área externa a dicha envoltura en el estado no expandido.
- 20 4. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que la dimensión de la microestructura de la envoltura limita la transferencia de partículas fuera de dicha envoltura mayores que aproximadamente 25 micrómetros de tamaño.
- 25 5. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que dicha envoltura se impregna rápidamente durante la expansión y dicha envoltura permite la rápida transferencia de dicho recubrimiento y agente terapéutico.
6. El dispositivo médico según la reivindicación 5, en el que los fluidos corporales sustancialmente impregnan la envoltura a medida que dicha envoltura se expande, opcionalmente
- 30 en el que se deja que el fluido externo a dicha envoltura fluya por dicha envoltura y se ponga en contacto con dicho agente terapéutico y opcionalmente, además
- en el que dicho recubrimiento también humedece la envoltura cuando dicha envoltura se expande.
7. El dispositivo médico según la reivindicación 5, en el que sustancialmente todo de dicha envoltura se humedece cuando se expande completamente dicha envoltura o
- 35 en el que dicha humectación de la envoltura se facilita cuando dicha envoltura está en contacto con la pared del vaso.
8. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que dicha envoltura comprende al menos un material del grupo que consiste en un fluoropolímero, poliamidas, poliuretano, poliolefinas, poliésteres, poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico) y carbonato de trimetileno y opcionalmente
- en el que dicha envoltura comprende ePTFE.
- 40 9. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que:
- (a) dichos nodos se alinean longitudinalmente al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean circunferencialmente a dicho eje, opcionalmente
  - en el que la distancia entre dichos nodos aumenta a medida que se expande dicha envoltura externa o
  - (b) en el que dichos nodos se alinean circunferencialmente al eje longitudinal de dicho catéter con balón y dichas fibrillas se alinean longitudinalmente a dicho eje, opcionalmente
  - 45 en el que dichos nodos aumentan en longitud a medida que se expande dicha envoltura u opcionalmente
  - en el que la distancia entre dichas fibrillas aumenta a medida que se expande dicha envoltura externa u

opcionalmente

en el que dichas fibrillas se reorientan a medida que se expande dicha envoltura externa.

10. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que dicho recubrimiento comprende un componente hidrófilo, opcionalmente

5 en el que dicho componente hidrófilo en dicho recubrimiento eleva el punto de solubilidad de un agente terapéutico hidrófobo de manera que la concentración de dicho agente terapéutico hidrófobo aumenta al menos 10% por encima de la solubilidad máxima para dicho agente terapéutico en agua DI neta a temperatura ambiente y condiciones atmosféricas estándar u opcionalmente

10 en el que dicho recubrimiento comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: cloruro de bencetonio, PEG, poloxámero, salicilato de sodio e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

11. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo o

en el que dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo seleccionado del grupo que consiste en fármacos que se unen al dominio de taxano, tales como paclitaxel y rapamicina.

15 12. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que dicho recubrimiento comprende cloruro de bencetonio y dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo, en el que dicho agente hidrófobo es menor que 40% en peso del recubrimiento seco y opcionalmente

en el que dicho agente hidrófobo es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso del recubrimiento seco y cloruro de bencetonio es aproximadamente 80% en peso a aproximadamente 90% en peso del recubrimiento seco.

20 13. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que dicho recubrimiento comprende:

(a) poloxámero-188 y dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo, en el que dicho agente hidrófobo es menos del 60% en peso del recubrimiento seco y opcionalmente

25 en el que dicho agente hidrófobo es aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 40% en peso del recubrimiento seco y dicho poloxámero-188 es aproximadamente 60% en peso a aproximadamente 75% en peso del recubrimiento seco o

(b) poloxámero-188 y PEG y dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo, en el que dicho agente hidrófobo es menos del 50% en peso del recubrimiento seco, opcionalmente

30 en el que dicho agente hidrófobo es menos del 50% en peso del recubrimiento seco y PEG es menos del 30% en peso del recubrimiento seco, opcionalmente, además

30 en el que dicho agente hidrófobo es aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 35% en peso del recubrimiento seco y PEG es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20 en peso del recubrimiento seco y opcionalmente, además

35 en el que dicho agente hidrófobo es aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 35% en peso, PEG es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso y poloxámero-188 es aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 65% en peso del recubrimiento seco.

14. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que:

(a) dicho recubrimiento comprende cloruro de bencetonio y PEG y dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo, en el que dicho PEG es menos del 30% en peso del recubrimiento seco y en el que dicho agente hidrófobo es menos del 50% en peso del recubrimiento seco, opcionalmente

40 en el que dicho PEG es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso del recubrimiento seco y en el que dicho agente hidrófobo es aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 35% en peso del recubrimiento seco u opcionalmente

45 en el que dicho PEG es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso del recubrimiento seco, dicho agente hidrófobo es aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 35% en peso del recubrimiento seco y cloruro de bencetonio es aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 65% en peso del recubrimiento seco o

(b) dicho recubrimiento comprende cloruro de bencetonio, poloxámero-188 y dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo, en el que poloxámero-188 es menos del 30% en peso y en el que dicho agente hidrófobo es menos del 50% en peso del recubrimiento seco, opcionalmente

en el que poloxámero-188 es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso del recubrimiento seco y en el que dicho agente hidrófobo es aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 35% en peso del recubrimiento seco u opcionalmente

5 en el que poloxámero-188 es aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso, dicho agente hidrófobo es aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 35% en peso y cloruro de bencetonio es aproximadamente 50% en peso a aproximadamente 65% en peso del recubrimiento seco.

15. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que dicho recubrimiento comprende hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo, en el que dicho hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina es igual a o menos del 98% en peso del recubrimiento seco, opcionalmente

10 en el que (a) hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina es menos del 80% en peso del recubrimiento seco o

(b) dicho recubrimiento comprende salicilato de sodio y dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo, en el que dicho salicilato de sodio es igual a o menos del 80% en peso del recubrimiento seco.

16. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que dicho miembro expandible comprende además una capa estructural, opcionalmente

15 en el que dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico.

17. El dispositivo médico según la reivindicación 1, en el que se transfiere dicho recubrimiento y agente terapéutico por dicha envoltura externa y sobre un tejido diana y opcionalmente

en el que dicho recubrimiento queda sustancialmente adherido al tejido diana después de desinflamiento del balón.

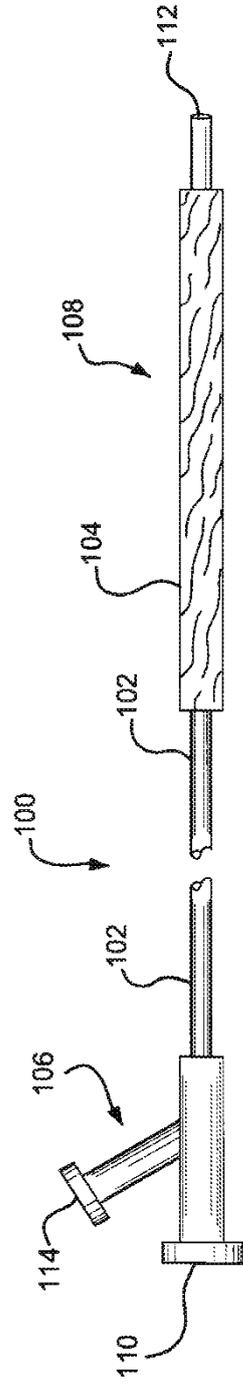


FIG. 1

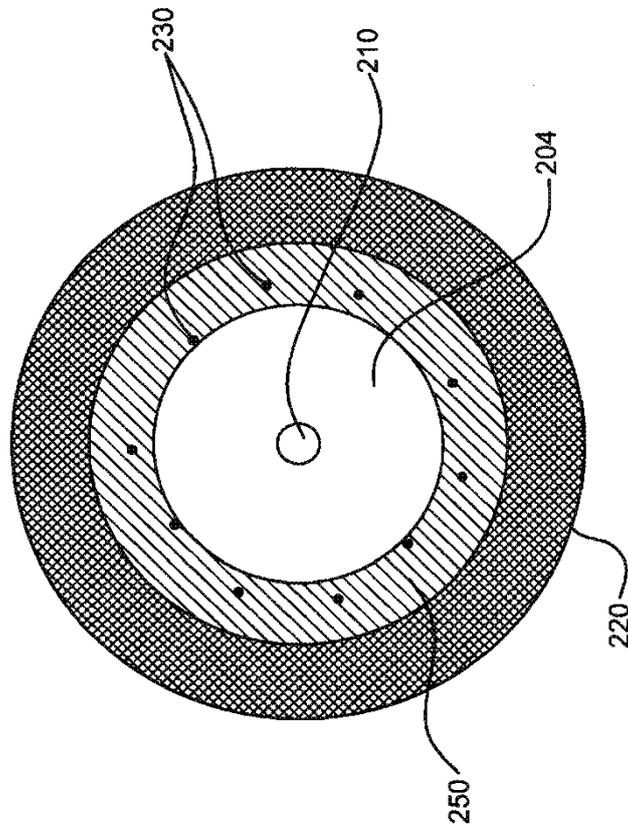


FIG. 2A

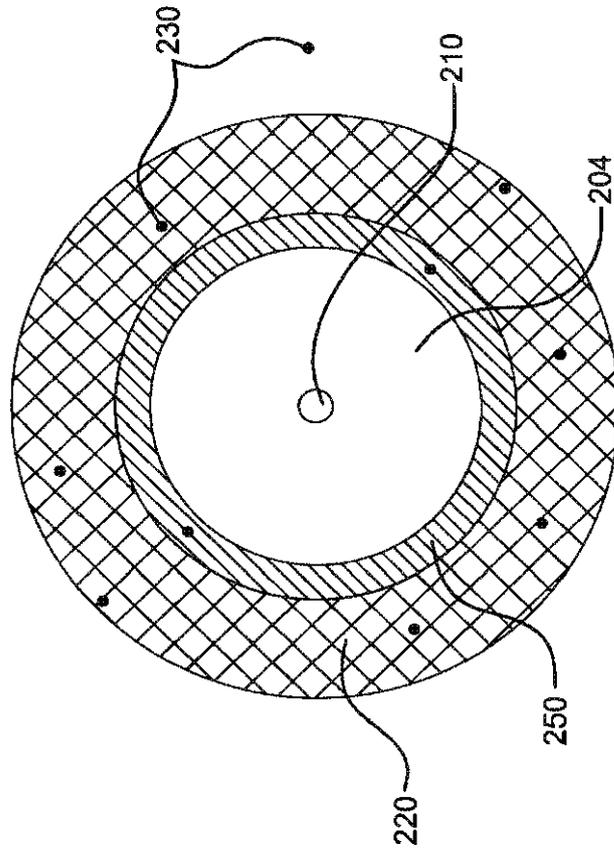


FIG. 2B



FIG. 3A

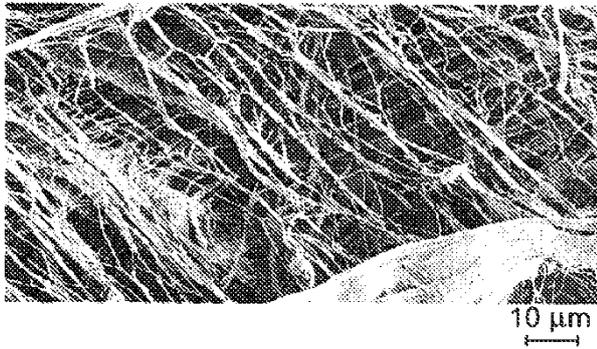


FIG. 3B



FIG. 3C

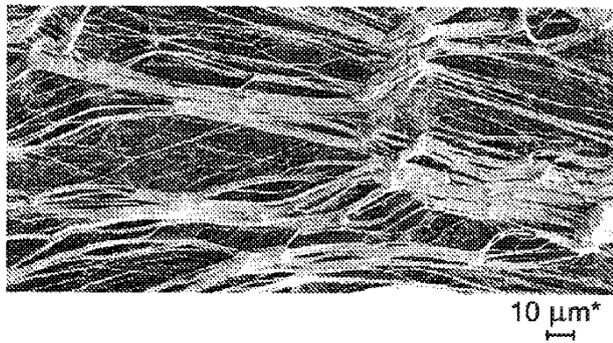


FIG. 3D

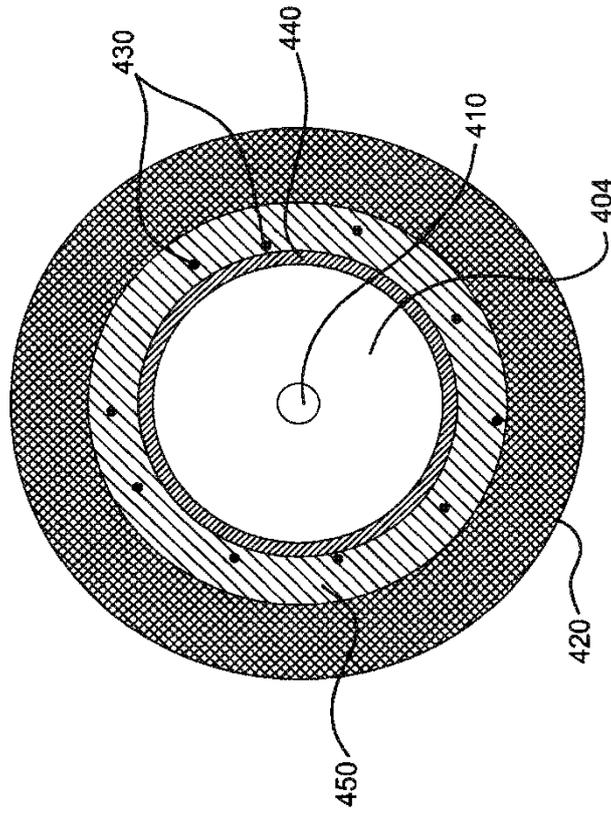


FIG. 4

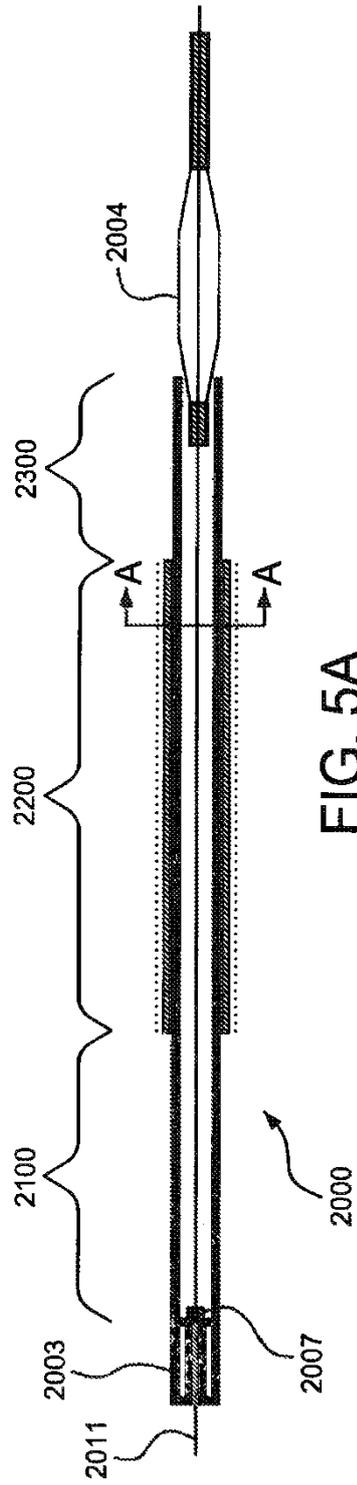


FIG. 5A

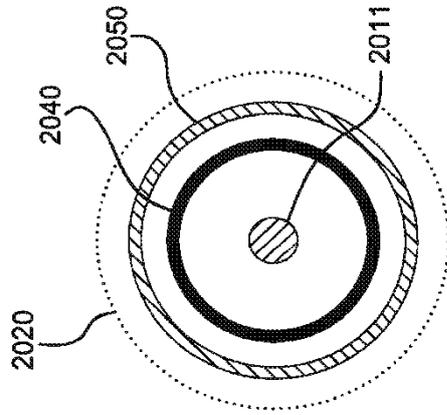


FIG. 5B

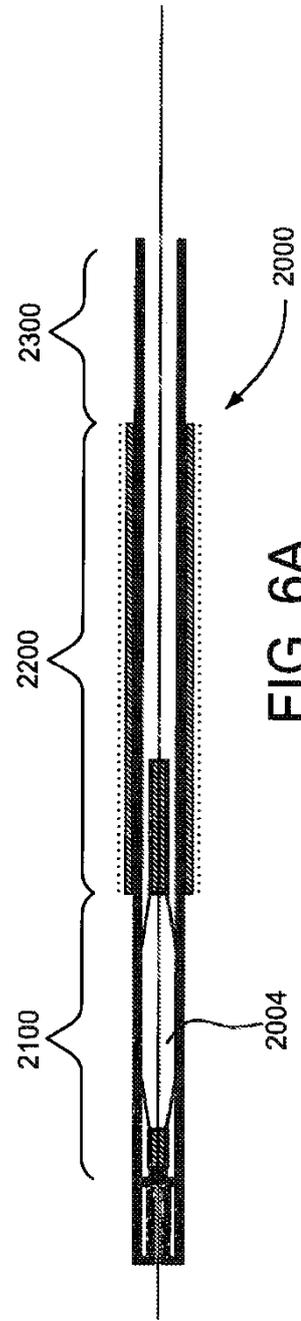


FIG. 6A

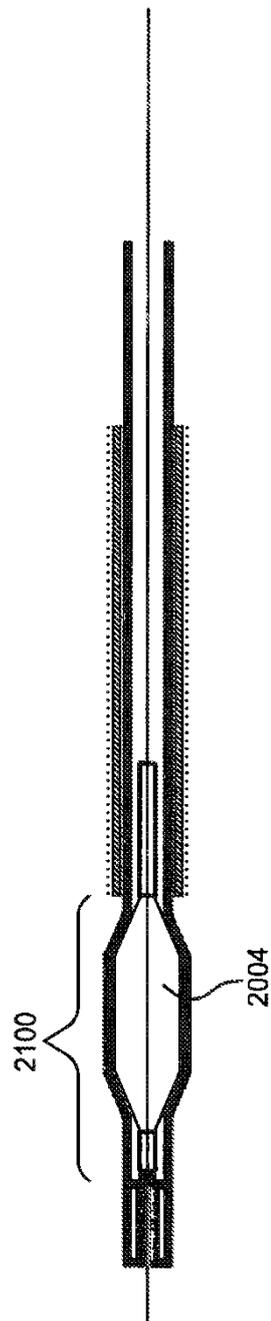


FIG. 6B

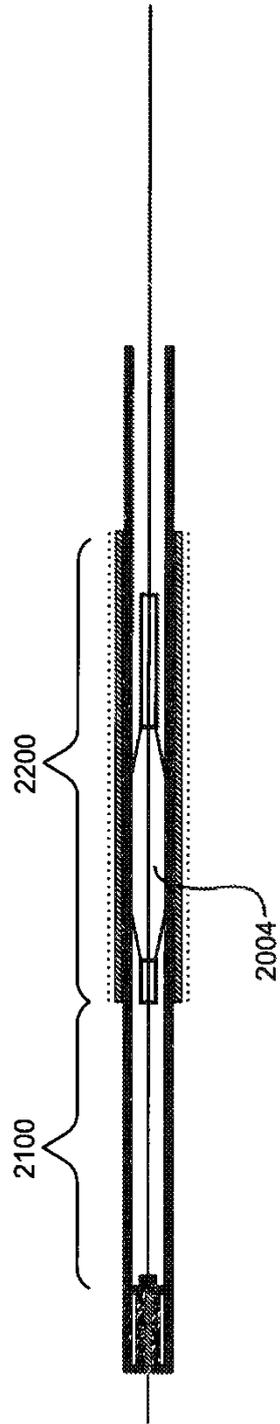


FIG. 6C

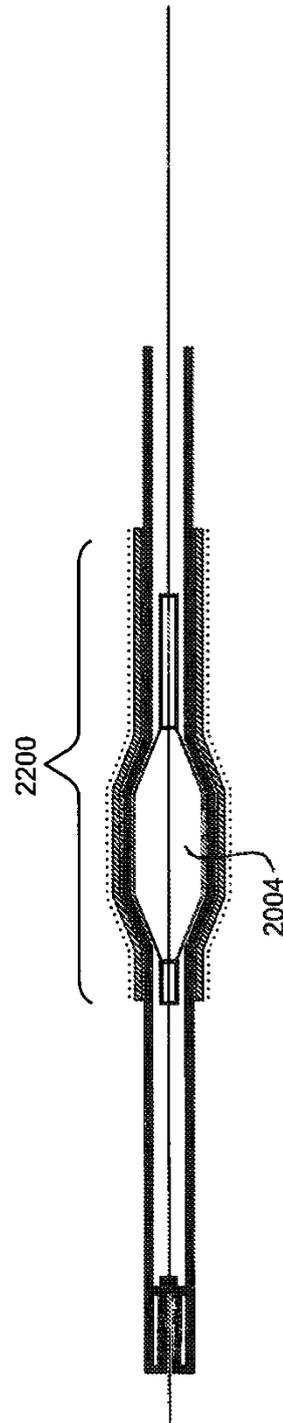


FIG. 6D

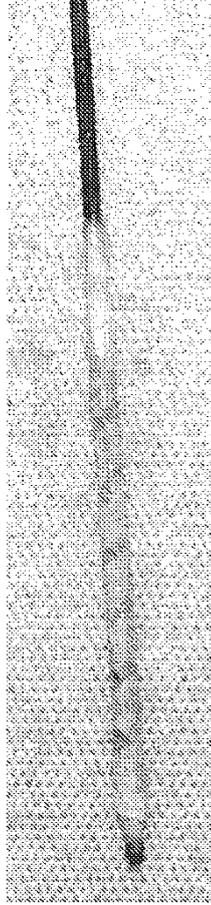


FIG. 7A

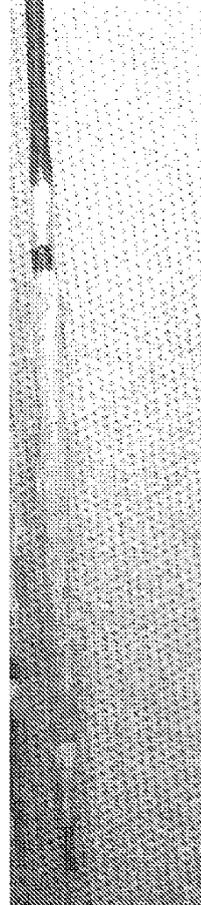


FIG. 7B

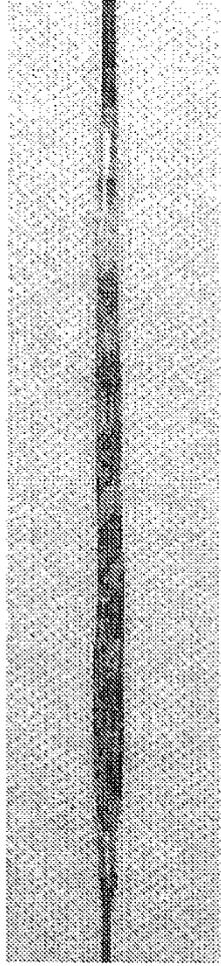


FIG. 8A

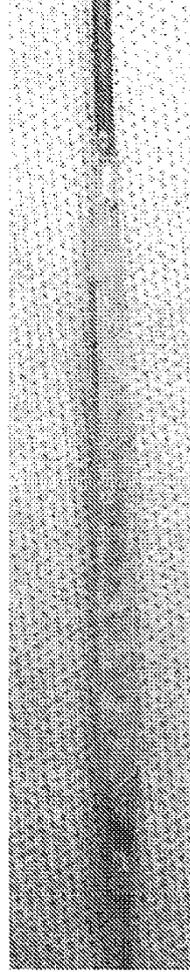


FIG. 8B

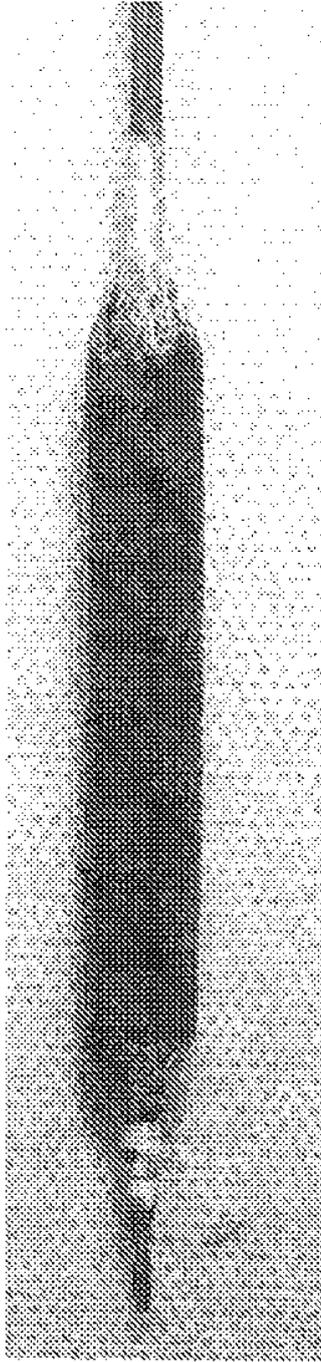


FIG. 9A

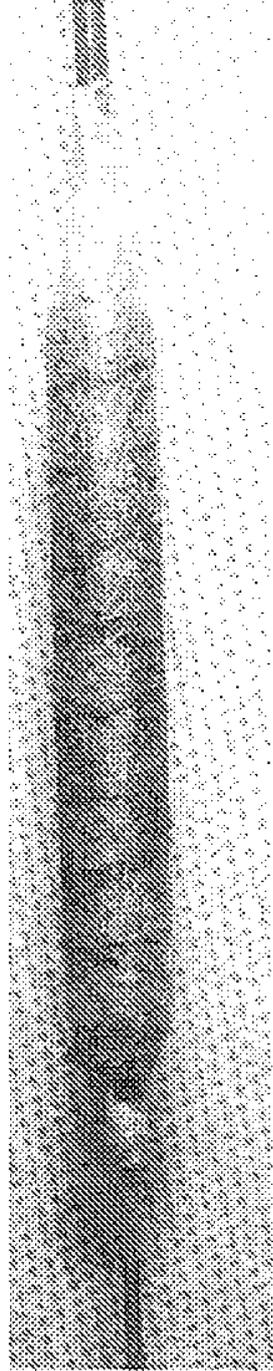
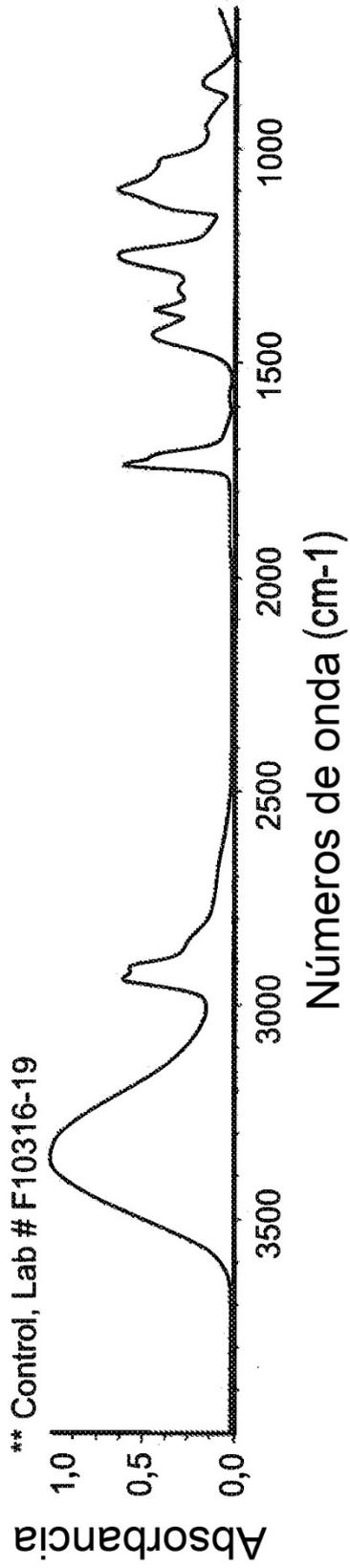
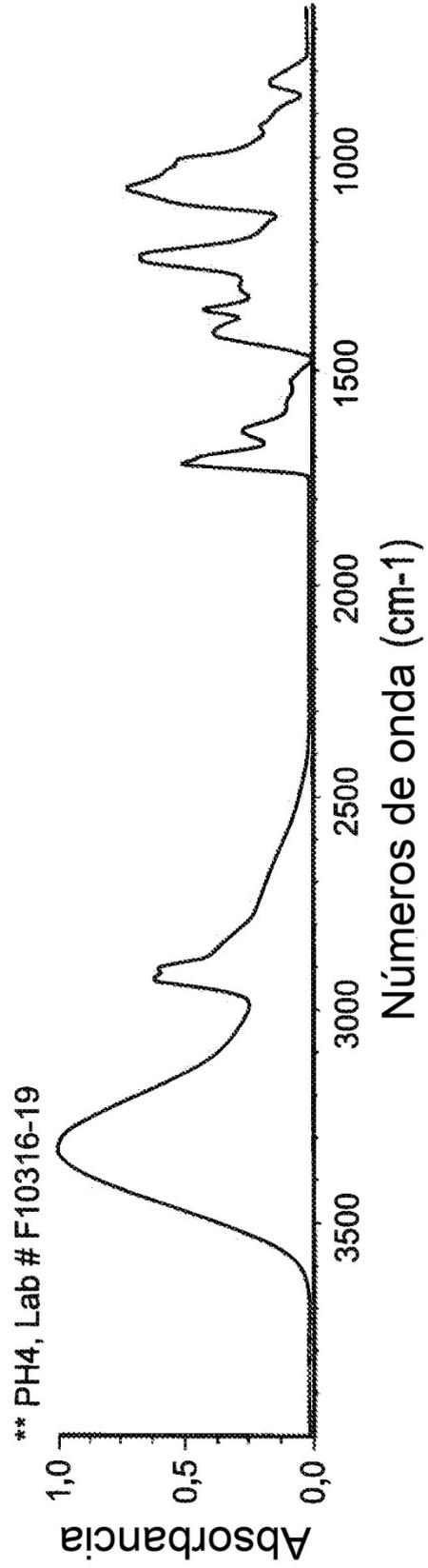


FIG. 9B



**FIG. 10A**



**FIG. 10B**

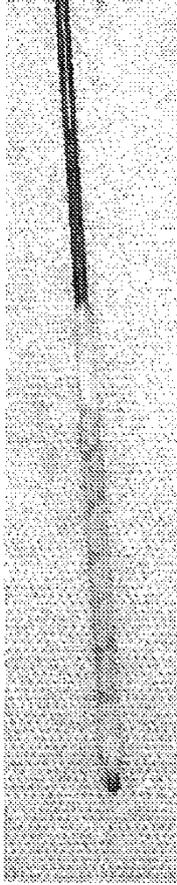


FIG. 11A

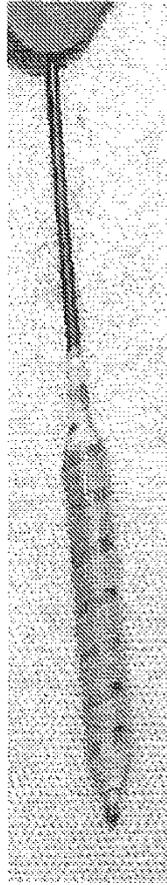


FIG. 11B

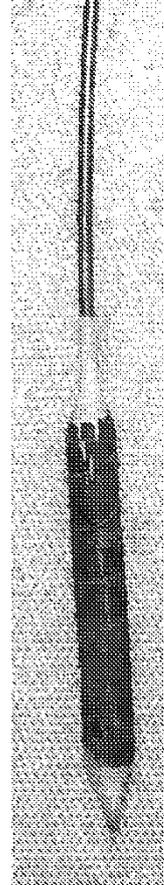
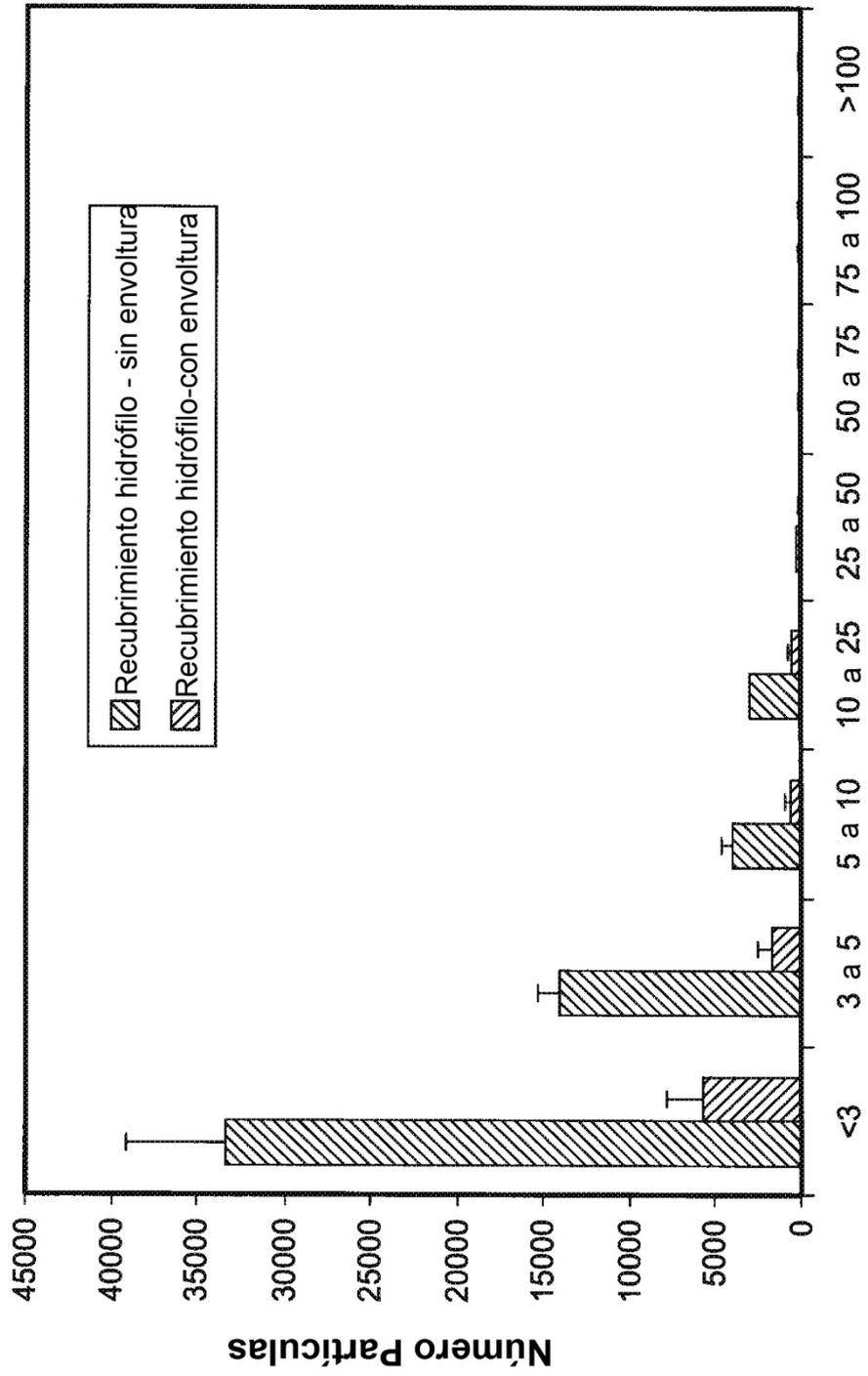


FIG. 11C



Tamaño de partícula (micrómetros)

FIG. 12

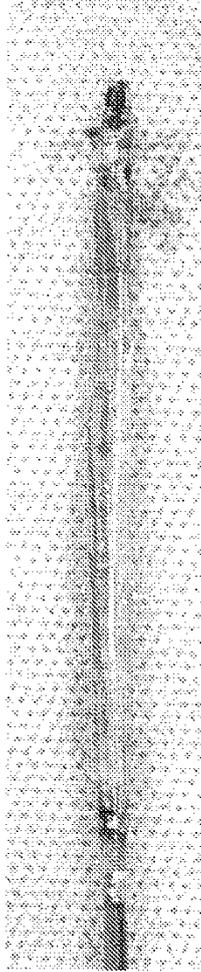


FIG. 13A

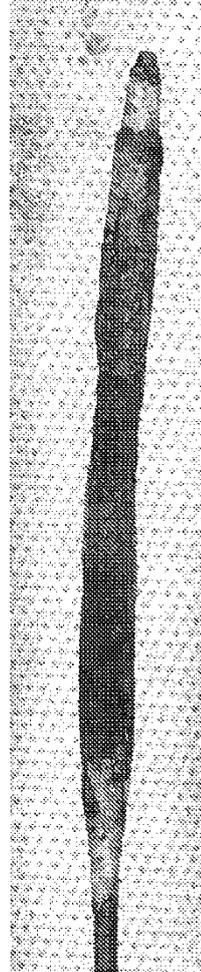


FIG. 13B

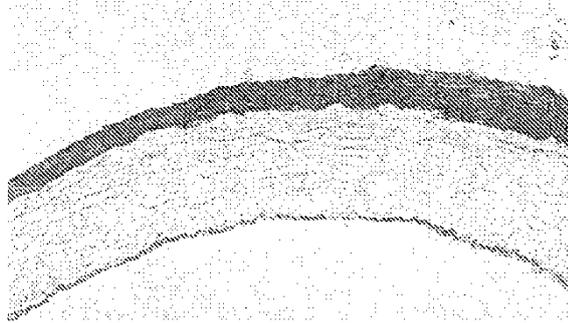


FIG. 14A



FIG. 14B

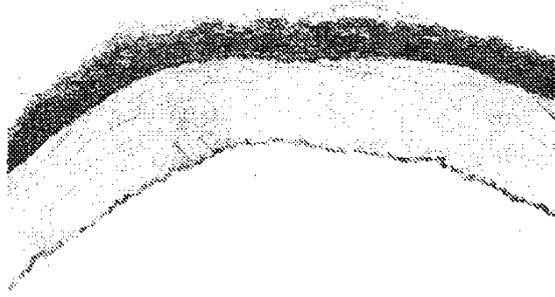


FIG. 14C

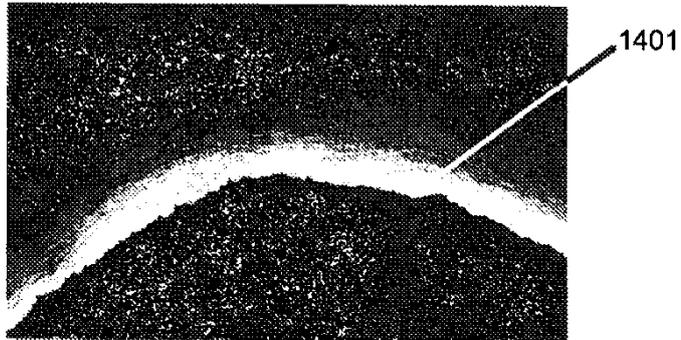


FIG. 14D

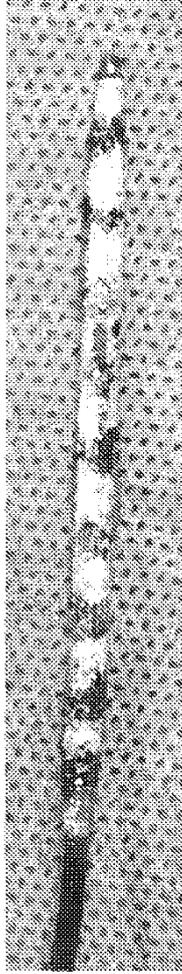


FIG. 15A

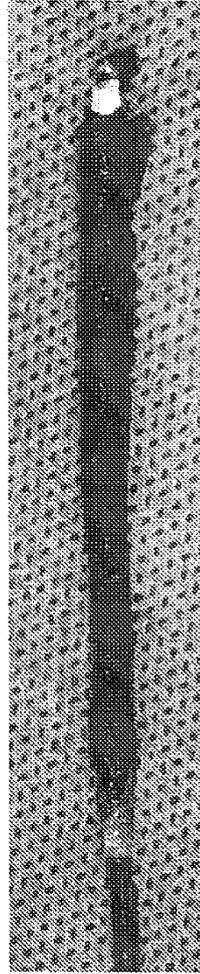
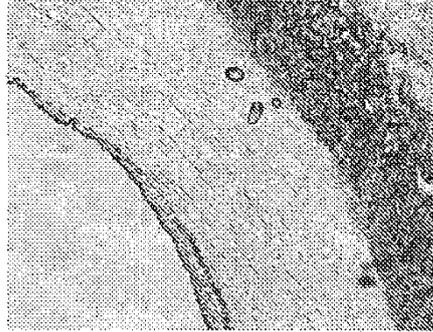
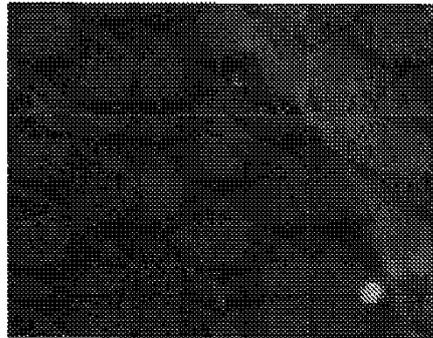


FIG. 15B



**FIG. 16A**



**FIG. 16B**

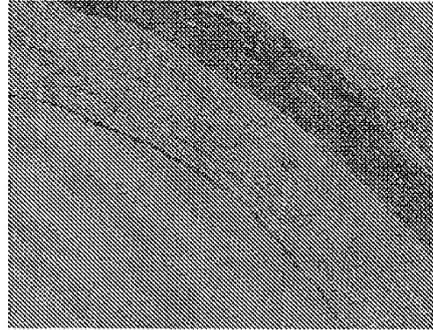


FIG. 16C

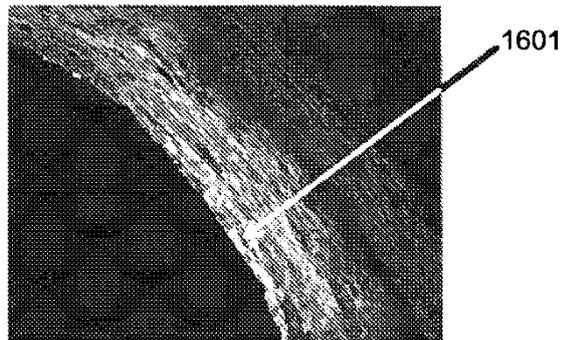


FIG. 16D

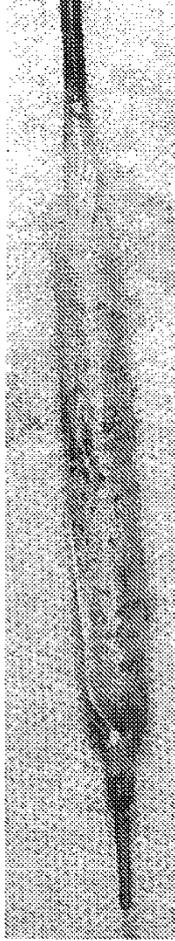


FIG. 17A

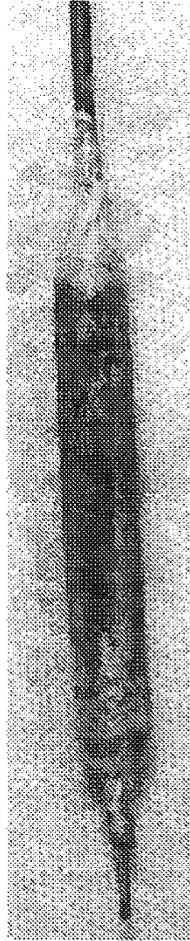


FIG. 17B

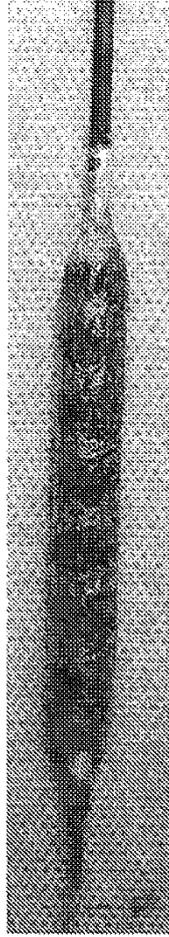


FIG. 18A

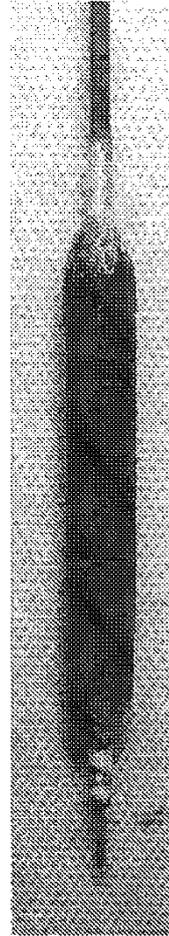


FIG. 18B

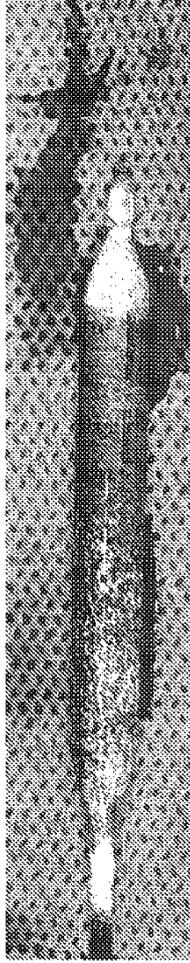


FIG. 19

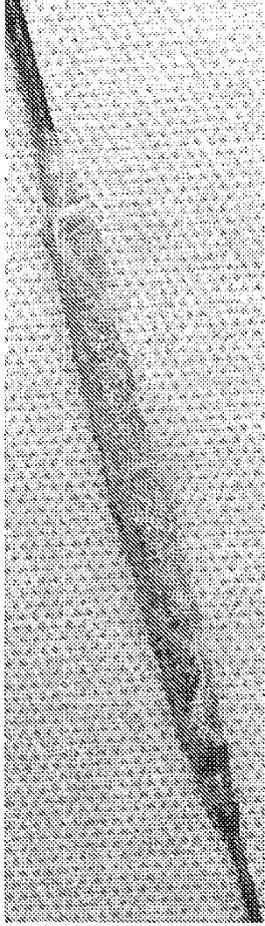


FIG. 20A

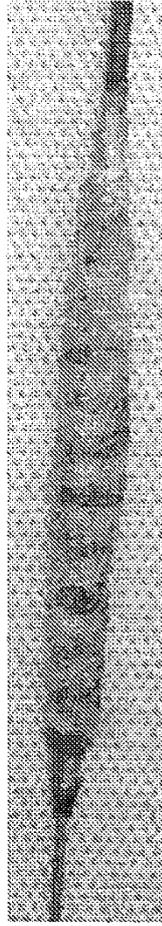


FIG. 20B

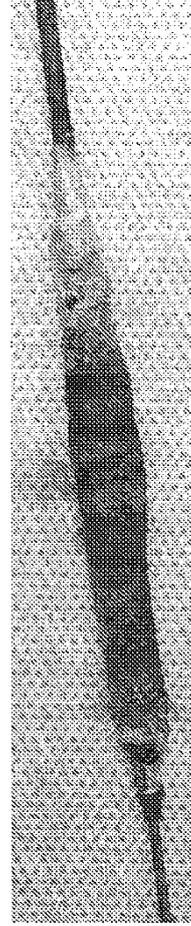
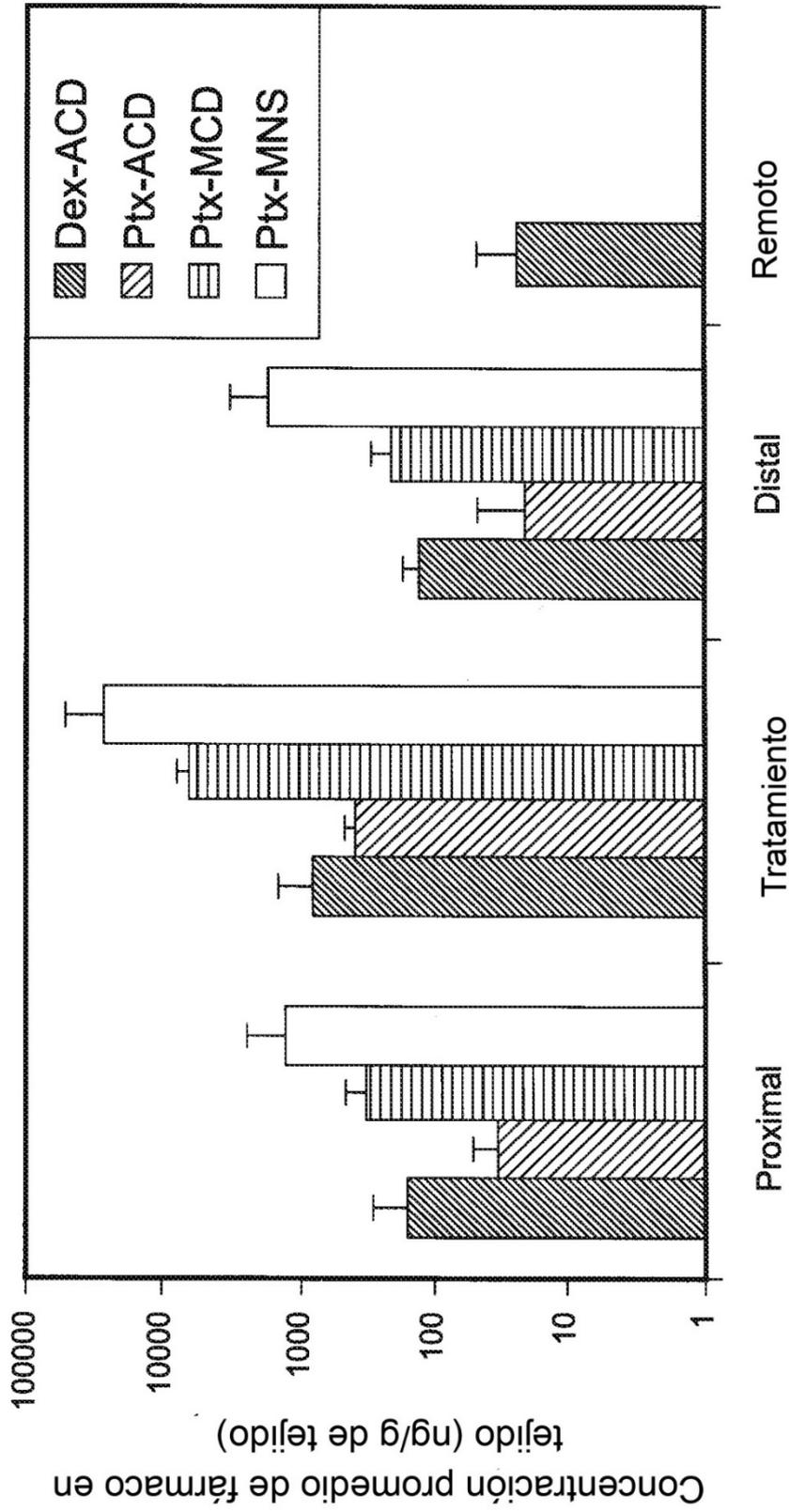
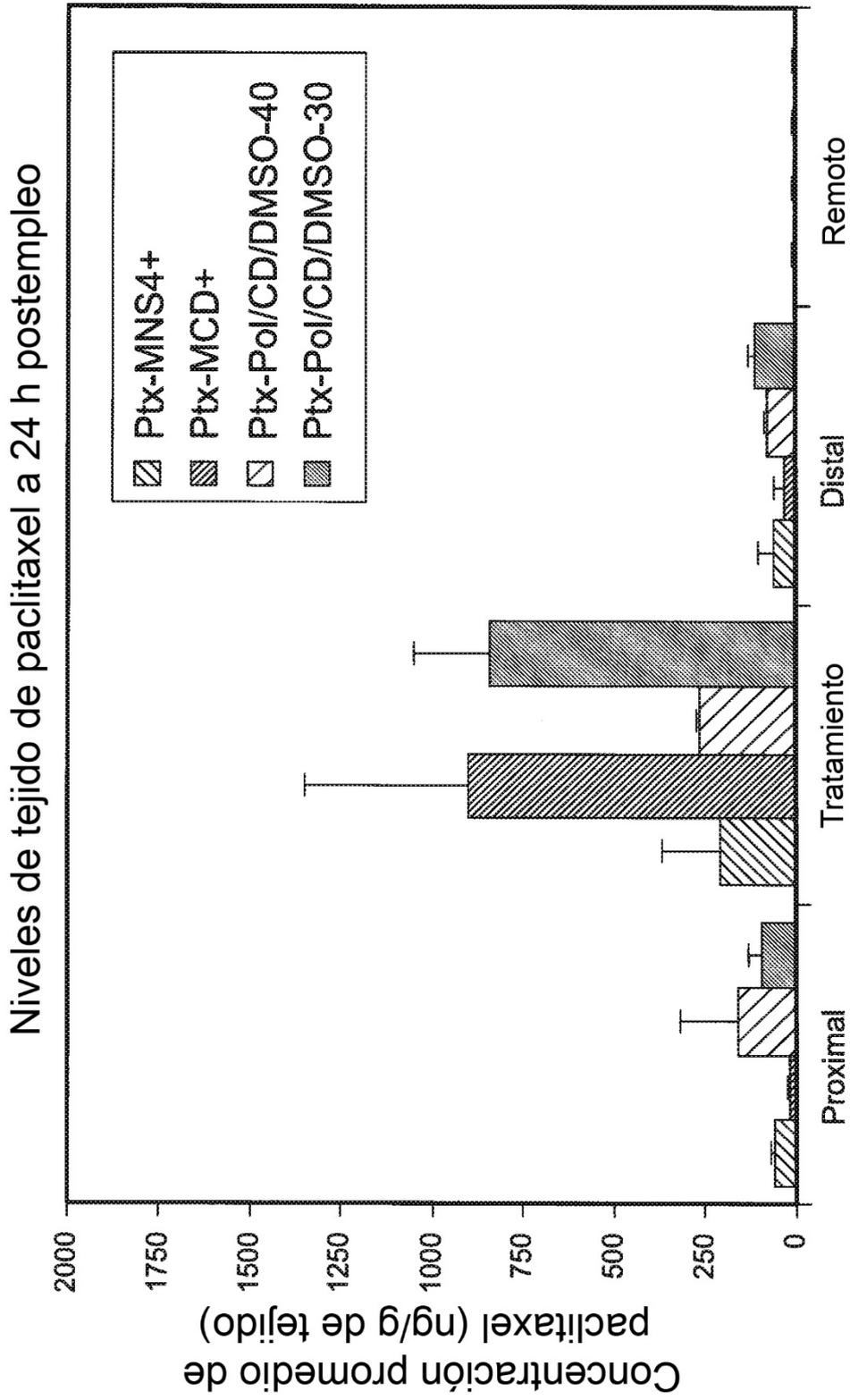


FIG. 20C



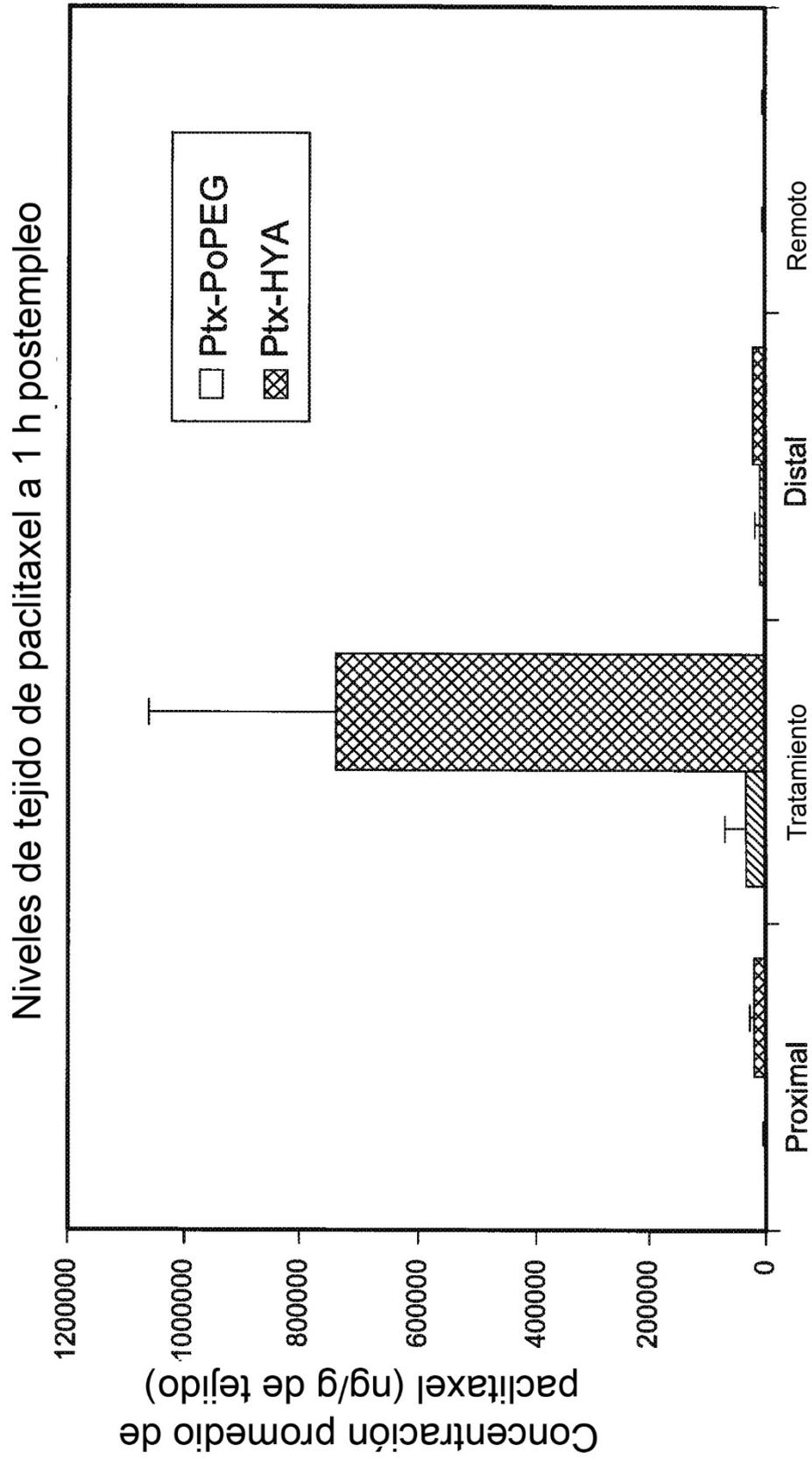
Localización del segmento

FIG. 21



Localización del segmento

FIG. 22



Localización del segmento

FIG. 23