(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 635 270**

(51) Int. CI.:

A61L 31/10 (2006.01)
C08L 27/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2004 PCT/US2004/040941**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2005 WO05061023**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2004 E 04813278 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 1691858**

(54) Título: **Dispositivos médicos implantables con recubrimientos de polímero fluorado, y métodos de recubrimiento de los mismos**

(30) Prioridad:

12.12.2003 US 529402 P
03.03.2004 US 549770 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2017

(73) Titular/es:

C.R.BARD, INC. (100.0%)
730 CENTRAL AVENUE
MURRAY HILL, NJ 07974, US

(72) Inventor/es:

PATHAK, CHANDRASHEKHAR, PRABHAKAR

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

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 implantables con recubrimientos de polímero fluorado, y métodos de recubrimiento de los mismos

Antecedentes de la invención

Las endoprótesis implantables y otros dispositivos médicos expansibles se han usado cada vez más en muchos procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos tales como la angioplastia con balón. Las endoprótesis mitigan las complicaciones de la oclusión aguda o subaguda del vaso, disección de la íntima y retracción elástica de la pared del vaso, y reducen las tasas de estenosis relacionadas con angioplastia. Puede producirse reestenosis por incompatibilidad de la superficie metálica de la endoprótesis que se engancha a las paredes internas del vaso sanguíneo, dando lugar a trombosis subaguda. Otra posible causa de reestenosis es la retracción de la superficie metálica de la endoprótesis cuando se coloca a lo largo de la pared interna de la arteria. La reestenosis en endoprótesis se produce habitualmente en el plazo de semanas a meses de la implantación de la endoprótesis.

Algunos dispositivos metálicos tales como endoprótesis vasculares, compuestas por acero inoxidable o aleaciones de Nitinol (aleaciones con memoria de forma, tal como la aleación de níquel y titanio), pueden experimentar corrosión tras la implantación a largo plazo. Los productos de la corrosión tales como iones de metales de transición pueden ser tóxicos para el tejido circundante. Para impedir la corrosión, las endoprótesis o injertos de endoprótesis se han recubierto con un material polimérico o biológico. Sin embargo, cuando las endoprótesis recubiertas se expanden dentro de un vaso sanguíneo, el coeficiente de expansión del recubrimiento difiere enormemente del de la endoprótesis en expansión de manera que, tras la expansión, la superficie del recubrimiento se rasga haciendo que la endoprótesis expandida no esté recubierta. Si se aplica un recubrimiento más grueso, tal recubrimiento grueso puede frenar la expansión de la endoprótesis o puede dificultar la implantación en el cuerpo. Por tanto, sigue habiendo retos en el desarrollo de dispositivos implantables metálicos bioestables.

Breve sumario de la invención

La presente invención se refiere en general a dispositivos médicos implantables que tienen un recubrimiento fluorado, y a métodos de recubrimiento de los mismos. Más particularmente, la presente invención proporciona dispositivos médicos metálicos implantables recubiertos con un recubrimiento resistente a la corrosión que comprende un fluoropolímero amorfo. La presente invención también proporciona métodos para depositar una fina capa de recubrimiento polimérico fluorado sobre tales dispositivos médicos. Los ejemplos de dispositivos médicos implantables que pueden recubrirse usando los presentes métodos incluyen, pero no se limitan a, balones de angioplastia, catéteres, hilos guía, parches vasculares, filtros, endoprótesis vasculares, endoprótesis de elución de fármacos para su uso en la administración controlada de fármacos y otros dispositivos médicos expansibles.

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto, la presente invención proporciona una endoprótesis vascular que tiene una superficie metálica recubierta con un recubrimiento de fluoropolímero poroso amorfo que comprende tetrafluoroetileno (TEF) y 4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol, o un perfluoroelastómero, en la que el recubrimiento tiene un grosor de desde 1 hasta 100 micrómetros. La presente invención también proporciona métodos para recubrir una endoprótesis vascular, que comprenden poner en contacto una superficie metálica de una endoprótesis vascular con una disolución que comprende un fluoropolímero amorfo y un disolvente orgánico fluorado para proporcionar un recubrimiento de fluoropolímero poroso amorfo que tiene un grosor de desde 1 hasta 100 micrómetros, en los que el fluoropolímero amorfo comprende tetrafluoroetileno (TEF) y 4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol, o un perfluoroelastómero.

La superficie metálica de la endoprótesis puede estar compuesta por acero inoxidable, titanio, níquel, una aleación metálica, platino, oro o un metal biocompatible. En ejemplos particulares, el metal puede estar compuesto por una aleación de titanio y níquel, o NITINOL(R). Tal como se describe en más detalle a continuación, la superficie metálica puede recubrirse con un recubrimiento de fluoropolímero amorfo poroso que es además ópticamente transparente, radiopaco o químicamente resistente. El recubrimiento puede tener un grosor de desde 1 hasta 20 micrómetros. En otros ejemplos, el recubrimiento tiene un grosor de desde 5 hasta 15 micrómetros. Además, el recubrimiento puede tener un bajo coeficiente de fricción (por ejemplo, desde 0,01 hasta 0,4).

La disolución de recubrimiento de fluoropolímero amorfo puede comprender tetrafluoroetileno (TEF) y desde el 60 % en moles hasta el 90 % en moles de 4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol. Los ejemplos de recubrimientos de fluoropolímero amorfo incluyen, pero no se limitan a, TEFLON AF 1600(R), TEFLON AF 2400(R) o el perfluoroelastómero CHEMRAZ(R) o KALREZ(R). En un ejemplo, la disolución comprende desde el 0,1 % hasta el 30 % en peso del fluoropolímero amorfo. En otros ejemplos, la disolución comprende desde el 1 % hasta el 10 % en peso del fluoropolímero amorfo. Aún en otros ejemplos, la disolución comprende el 5 % en peso del fluoropolímero amorfo, que puede comprender adicionalmente el 5 % en peso de un agente terapéutico.

La superficie de la endoprótesis puede ponerse en contacto con una disolución homogénea que comprende un fluoropolímero amorfo y un disolvente orgánico fluorado, tal como FLUORINERT(R). La disolución puede filtrarse adicionalmente antes de ponerse en contacto con la superficie metálica de la endoprótesis. La endoprótesis también puede recubrirse sumergiendo o pulverizando la endoprótesis con la disolución que comprende el fluoropolímero amorfo y el disolvente orgánico fluorado, que puede secarse adicionalmente.

En una realización, las endoprótesis vasculares pueden ser capaces de liberar un agente terapéutico. Por ejemplo, la endoprótesis puede estar en contacto con una disolución de recubrimiento que comprende un agente terapéutico. Los ejemplos de agentes terapéuticos que pueden liberarse de endoprótesis incluyen, pero no se limitan a, un agente anti-reestenótico, un agente anti-estenótico, un agente antiproliferativo, un agente inmunomodulador, un agente antitrombótico, un agente antioxidante, estrógeno, un inhibidor de factor de crecimiento, un oligonucleótido antisentido o un inhibidor de colágeno. En un ejemplo, el agente terapéutico es paclitaxel.

En otra realización, la endoprótesis vascular es radiopaca. Por ejemplo, la endoprótesis se pone en contacto con una disolución modificada por la adición de un agente radiopaco para proporcionar una endoprótesis que tiene un primer recubrimiento, que se pone en contacto adicionalmente con una disolución que no tiene agente radiopaco. Los ejemplos de agentes radiopacos incluyen, pero no se limitan a, sulfato de bario, oro, tántalo, ácido triyodobenzoico o un derivado de ácido triyodobenzoico.

La endoprótesis vascular se recubre con un recubrimiento de fluoropolímero poroso. Por ejemplo, la superficie metálica de la endoprótesis se pone en contacto con una disolución modificada por la adición de una sal o un compuesto capaz de liberar un gas para proporcionar una endoprótesis recubierta, que se pone en contacto adicionalmente en un medio acuoso para obtener un recubrimiento de fluoropolímero amorfo poroso. La sal puede ser una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalino, o cualquier sal inorgánica que pueda usarse para controlar la porosidad del recubrimiento de fluoropolímero. El compuesto en la disolución modificada puede ser capaz de liberar dióxido de carbono con la descomposición, tal como un resto isocianato.

Estas y otras realizaciones, características y ventajas de la presente invención resultarán más evidentes para los expertos en la técnica cuando se tomen con referencia a la siguiente descripción más detallada de la invención.

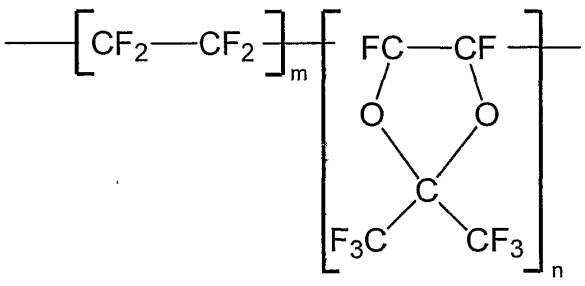
Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona dispositivos médicos implantables metálicos que tienen un recubrimiento fluorado poroso amorfo, y métodos de recubrimiento de los mismos. En ejemplos particulares, el recubrimiento fluorado poroso amorfo es ópticamente transparente y resistente a corrosión química.

El politetrafluoroetileno (PTFE) con su baja tensión superficial, bajo coeficiente de fricción, excelente estabilidad química y térmica combinada con excelentes propiedades dieléctricas, ha favorecido su aplicación en diversos dispositivos médicos. Sin embargo, dado que PTFE es insoluble en los disolventes orgánicos usados comúnmente, las posibilidades para procesar PTFE se limitan a la dispersión acuosa o a su forma granular con alta viscosidad en estado fundido. Por tanto, también es difícil obtener un recubrimiento fino con PTFE usando procedimientos de fabricación de PTFE convencionales tales como métodos de recubrimiento por pulverización o inmersión. Estas características poco atractivas han supuesto un desafío para la investigación adicional, que busca materiales con propiedades comparables pero con un procesamiento más flexible.

Se han introducido una variedad de comonómeros en las cadenas de PTFE para obtener copolímeros de menor masa molar y viscosidad en estado fundido, a la vez que se mantienen propiedades mecánicas y físicas adecuadas. Ejemplos de tales copolímeros son aquellos que comprende hexafluoropropileno (FEP) y perfluoroalquil-vinil-éteres (PFA), o perfluoro-(2,2-dimetil-1,3-dioxol) (Teflon AF). Recientemente están disponibles comercialmente polímeros fluorados tales como poli[4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol-co-tetrafluoroetileno], dioxol al 65 % en moles (Teflon® AF 1600) y poli[4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol-co-tetrafluoroetileno], dioxol al 87 % en moles (Teflon® AF 2400).

A continuación se facilita la estructura molecular del poli[4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol-co-tetrafluoroetileno]:



donde m y n son números enteros u otros números que representan el grado de polimerización, y de las proporciones de las diferentes unidades monoméricas incorporadas en el polímero. La presencia del resto 4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol en la cadena de PTFE impide la cristalización de la cadena polimérica, y permite la formación de polímeros sustancialmente amorfos. La naturaleza amorfa del polímero permite una solubilidad limitada en determinadas mezclas de disolvente fluorado/disolvente a temperatura ambiente. La naturaleza amorfa del polímero también da películas ópticamente transparentes.

Las propiedades físicas de TEFLON® AF son similares a las del homopolímero de PTFE. Sin embargo, TEFLON® AF 2400 es soluble en disolventes orgánicos fluorados incluyendo, pero sin limitarse a, FLUORINERT® FC75, FLUORINERT® FC40, FLUORINERT® FC72, perfluoro (PF)-metilciclohexano, PF-benceno, PF-octano, PF-dimetilciclohexano, PF-decalina, PF-1-metildecalina, PF-dimetildecalina. Por tanto, la estructura principal fluorada de de TEFLON® AF debe proporcionar biocompatibilidad y bioestabilidad similares a la del homopolímero de PTFE. En general, una cantidad aumentada de 4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol en el copolímero, da como resultado un punto de fusión aumentado y una solubilidad disminuida en disolventes fluorados. En ejemplos particulares, se usa un copolímero con un 60-90 % de contenido en 4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol en el recubrimiento de un dispositivo médico implantable metálico.

En una realización, la presente invención proporciona un dispositivo médico implantable compuesto por Nitinol (aleación de níquel y titanio) que tiene un recubrimiento de fluoropolímero amorfo. Las endoprótesis y los injertos vasculares a base de Nitinol normalmente se despliegan usando técnicas de angioplastia con balón mínimamente invasivas. En resumen, se monta una endoprótesis de Nitinol comprimida en un sistema de colocación de catéter y se mantiene en el estado comprimido cubriendo la endoprótesis con un manguito retirable. Tras transportar la endoprótesis al sitio de implantación, se retira el manguito protector y la endoprótesis se autoexpande hasta una forma geométrica predeterminada (una propiedad de la aleación Nitinol). Para permitir la retirada más fácil del manguito, se desea una superficie de endoprótesis con bajo coeficiente de fricción. Por tanto, también sería ventajoso proporcionar métodos y composiciones de recubrimiento que proporcionen propiedades de baja fricción.

En un ejemplo particular, se recubre por pulverización una endoprótesis vascular a base de Nitinol (expandida antes del recubrimiento) con una disolución al 5 % de poli[4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol-co-tetrafluoroetileno] en FC 75. Tras la evaporación completa del disolvente, se comprime la endoprótesis, se monta en un catéter y vuelve a expandirse hasta su forma expandida original. El recubrimiento sobrevive a la compresión y la expansión de endoprótesis sin daño sustancial. El recubrimiento es químicamente estable cuando se expone a diversos productos químicos ácidos, básicos y oxidantes encontrados normalmente en el cuerpo humano o de animal. El recubrimiento también es ópticamente transparente a la luz visible lo que indica la naturaleza amorfa del polímero.

Pueden usarse diversas técnicas conocidas en la técnica para mejorar la adhesión del recubrimiento en los presentes métodos. Por ejemplo, antes del recubrimiento por pulverización, puede limpiarse la superficie de la endoprótesis con un agente de limpieza tal como isopropanol para mejorar la adhesión del recubrimiento al sustrato. También pueden usarse otros tratamientos de adhesión tales como grabado por plasma, grabado químico, tratamiento con perfluorodeciltrietoxisilano y similares para mejorar la adhesión del Teflon AF a la superficie de la endoprótesis.

El grosor del recubrimiento puede controlarse controlando la concentración de polímero en el disolvente y los parámetros del recubrimiento por pulverización. La concentración de polímero en el disolvente puede ser de desde el 0,1 % hasta el 30 %, o desde el 1 hasta el 10 %. El grosor del recubrimiento puede ser de desde 1 hasta 100 micrómetros, o desde 1 hasta 20 micrómetros. En otros ejemplos, el grosor del recubrimiento puede ser de desde 5 hasta 15 micrómetros. Si se desea, pueden aplicarse múltiples recubrimientos para lograr un grosor deseado.

Además, el recubrimiento puede tener un bajo coeficiente de fricción similar a PTFE. Tal como se usa en el presente documento, el término “coeficiente de fricción” se refiere a la medida de la resistencia al deslizamiento de un material sobre otro material. Por ejemplo, el recubrimiento puede tener un recubrimiento de entre 0,01 y 0,4.

En una realización, el fluoropolímero amorfo puede comprender además un agente radiopaco. Muchos dispositivos médicos tales como endoprótesis vasculares e injertos de endoprótesis se diseñan para que sean radiopacos. La radiopacidad permite una visualización, y por tanto un transporte, más fácil al sitio de implantación. Por tanto, también sería ventajoso proporcionar métodos y composiciones radiopacas a base de fluorocarbono.

Por ejemplo, se añade un agente radiopaco tal como un compuesto yodado en la disolución de recubrimiento de polímero. Se recubre mediante pulverización con la disolución para obtener una película que tiene un grosor de desde 1 hasta 30 micrómetros. Si se desea, se proporciona otro recubrimiento por encima del recubrimiento radiopaco para impedir la lixiviación del compuesto radiopaco en el tejido circundante. El agente radiopaco que puede estar recubierto o encapsulado en polímero de politetrafluoroetileno amorfo incluye, pero no se limita a, sulfato de bario, polvos metálicos tales como polvo de oro o tántalo, compuestos yodados tales como ácido triyodobenzoico, derivados de ácido triyodobenzoico como Iohexol y similares. En ejemplos particulares, se usan

compuestos orgánicos tales como compuestos yodados porque pueden disolverse junto con el polímero y formar una disolución homogénea.

En otra realización, el fluoropolímero amorfo puede comprender además un agente terapéutico. Los ejemplos de agentes terapéuticos para su uso en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, un agente anti-reestenótico, un agente anti-estenótico, un agente antiproliferativo, un agente inmunomodulador, un agente antitrombótico, un agente antioxidante, estrógeno, un inhibidor de factor de crecimiento, un oligonucleótido antisentido o un inhibidor de colágeno. Los ejemplos de agentes antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, sirólimus, paclitaxel y otros taxanos, tacrólimus, everólimus, vincristina, vinblastina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, doxorubicina, colchicinas, actinomicina D, mitomicina C, ciclosporina, ácido micofenólico, y otros agentes antiproliferativos conocidos. Los ejemplos de agentes inmunomoduladores incluyen, pero no se limitan a, dexametasona, metilprednisolona, interferones gamma, y otros agentes inmunomoduladores conocidos. Los ejemplos de agentes antitrombóticos incluyen, pero no se limitan a, heparina, abciximab, y otros agentes antitrombóticos conocidos. Los ejemplos de agentes antioxidantes y estrógeno incluyen, pero no se limitan a, probucol y 17-beta estradiol, respectivamente. Los ejemplos de inhibidores de factores de crecimiento incluyen, pero no se limitan a, tranilast, tradipilo, angiopeptina, y otros inhibidores de factores de crecimiento conocidos. Los ejemplos de oligonucleótidos antisentido incluyen, pero no se limitan a, c-myc, c-myb y otros oligonucleótidos antisentido conocidos. Los ejemplos de inhibidores de colágeno incluyen, pero no se limitan a, halofuginona, batimastat, y otros inhibidores de colágeno conocidos.

En un ejemplo, se disuelve paclitaxel, un agente anti-reestenótico, junto con poli[4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol-co-tetrafluoroetileno] en CF 75 (concentración de polímero 5 % y concentración de paclitaxel 5 %). En primer lugar, se expande una endoprótesis coronaria de acero inoxidable, se sumerge en la disolución de paclitaxel y se retira. Se retira el disolvente mediante secado al aire y finalmente a vacío a 40 ºC durante 24 horas. Pueden realizarse etapas de inmersión y evaporación adicionales hasta que se logre el grosor de recubrimiento deseado. Entonces se monta la endoprótesis recubierta de paclitaxel en el sistema de catéter de balón para angioplastia y se esteriliza usando óxido de etileno.

Aún en otra realización, el recubrimiento de fluoropolímero amorfo es poroso. Los materiales útiles para dispositivos médicos tales como parches e injertos vasculares incluyen pero no se limitan a PTFE generalmente poroso o PTFE expandido (ePTFE), que promueve el crecimiento infiltrante de tejido debido a su porosidad. En la técnica anterior, se usa extensión de una película o lámina de PTFE y alineación de cadenas de polímero a lo largo de la dirección de fuerza para generar porosidad. Sin embargo, este método de generar porosidad puede no producir estructuras porosas interconectadas que se cree que promueven el crecimiento infiltrante de tejido, que es una característicamente altamente útil de muchos dispositivos. Por tanto, también sería ventajoso proporcionar nuevos métodos y composiciones a base de fluorocarbonos para producir estructuras porosas interconectadas

En un ejemplo, se obtiene una película de fluorocarbono amorfo poroso mediante el recubrimiento de una suspensión de sal soluble en agua tal como cloruro de sodio junto con poli[4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol-co-tetrafluoroetileno] disuelto en FC 40, y lixiviar la sal del polímero para generar una estructura porosa en el polímero. La porosidad puede controlarse por la cantidad de sal añadida en la disolución de polímero y el tamaño de partícula de la sal inorgánica usada. En otra realización, puede generarse porosidad a partir de compuestos que liberan gas tras un calentamiento o tras una reacción química o fotoquímica. Por ejemplo, puede añadirse un compuesto de isocianato como diisocianato de lisina durante una preparación de disolución de polímero. Tras la retirada del disolvente, se expone el recubrimiento a agua donde se descompone el isocianato y libera dióxido de carbono, lo que crea porosidad en el polímero. Si el gas permanece atrapado dentro del recubrimiento, el recubrimiento lleno con gas puede ser útil para visualizar el dispositivo usando técnicas de obtención de imágenes médicas ultrasónicas convencionales.

Los presentes métodos pueden ponerse en práctica usando diversos dispositivos médicos implantables, y con diversos métodos de recubrimiento conocidos en la técnica. (Véanse por ejemplo, los documentos WO 95/05132, WO 00/56247, patente estadounidense 5.922.393, patente estadounidense n.º 5.891.507, patente estadounidense 4.718.907, patente estadounidense 6.488.701, patentes EP 797 963 y EP 775 472).

La presente invención también contempla el uso de elastómeros fluorados disponibles comercialmente, que son solubles en disolventes fluorados, como recubrimientos para dispositivos médicos implantables. Los ejemplos de tales elastómeros fluorados para su uso como recubrimientos incluyen, pero no se limitan, a CHEMRAZ® (un perfluoroelastómero de Greene, Tweed y Co Inc., Kulpsville PA) o KALREZ® (perfluoroelastómero de DuPont). Antes de su uso, estos elastómeros se curan o se reticulan para formar un material elastomérico fluorado.

Otros materiales amorfos de fluoropolímero contemplados para su uso como recubrimientos para dispositivos médicos implantables incluyen recubrimientos de material de fluoropolímero amorfo que comprenden copolímeros al azar de tetrafluoroetileno (TEF) (también conocido como Teflon™.) y perfluoro-2,2-dimetil-1,3-dioxol (PDD). Los materiales de fluoropolímero amorfo también pueden comprender terpolímeros amorfos de PDD y TEF, y otros comonómeros. El comonómero puede comprender, pero no se limita a, una perfluoroolefina o un perfluoro(alquil vinil éter). Otros materiales de recubrimiento de fluoropolímero amorfo pueden comprender dipolímeros y terpolímeros

(denominados colectivamente “copolímeros”) de PDD con comonómeros, que pueden comprender perfluoroolefinas y perfluoro(alquil vinil éteres).

Se contempla adicionalmente que los materiales de fluoropolímero amorfo para su uso como recubrimientos para dispositivos médicos implantables pueden comprender homopolímeros y copolímeros amorfos que contienen estructuras cíclicas de repetición formadas durante una polimerización cíclica de perfluoro(butenil vinil éter) (PBVE). Estos materiales de fluoropolímero amorfo muestran estabilidad mecánica y química potenciada cuando se exponen a al menos uno de disolventes orgánicos y disoluciones alcalinas.

También se contemplan diversos métodos conocidos en la técnica para recubrir o depositar una película fina para su uso en la práctica de la presente invención. Por ejemplo, pueden depositarse películas finas usando pirólisis a vacío. También pueden depositarse películas finas de tamaño nanométrico usando ablación láser, donde se vaporiza un material en un entorno a alto vacío mediante irradiación con un láser de alta potencia y los vapores se dirigen al sustrato para su recubrimiento.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren, pero no limiten la presente invención. Los polímeros fluorados amorfos [(poli[4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol-co-tetrafluoroetileno] se adquieren de Aldrich. Estos polímeros también pueden adquirirse de DuPont Inc. (nombre comercial TEFLON(R) AF 1600, TEFLON(R) AF 2400). Los disolventes fluorados tales como FLUORINERT(R) FC75 y FC40 se adquieren de Aldrich. Alternativamente, los disolventes FLUORINERT(R) pueden adquirirse de 3M Corporation.

Ejemplo de referencia 1. Recubrimiento de una endoprótesis vascular con polímero de PTFE amorfo

En un vaso de precipitados de vidrio de 250 ml, se mezclan 1 g de TEFLON(R) AF 1600 y 19 g de FLUORINERT(R) FC40 hasta que se obtiene una disolución transparente homogénea. Se filtra la disolución usando un filtro de vidrio de 0,2 micrómetros y entonces se usa en la aplicación del recubrimiento. Se sumerge una endoprótesis de Nitinol de Angiomed (endoprótesis Memoflexx, 8 mm de diámetro, 50 mm de longitud) en la disolución de polímero y se retira de la disolución. Se retira el disolvente mediante secado al aire. Un recubrimiento de polímero fino transparente es visible sobre la superficie de la endoprótesis cuando se observa al microscopio.

Ejemplo 2. Método de obtención de un recubrimiento de fluoropolímero poroso

En un vaso de precipitados de vidrio de 250 ml, se mezclan 1 g de TEFLON(R) AF 1600 y 19 g de FLUORINERT(R) FC40 hasta que se obtiene una disolución transparente homogénea. A esta disolución se le añaden 5 g de cloruro de sodio y se agita la disolución/suspensión usando un agitador magnético. Se sumerge una endoprótesis de Nitinol de Angiomed (endoprótesis Memoflexx, 8 mm de diámetro, 50 mm de longitud) en la disolución de polímero. Se retira el disolvente mediante secado al aire. Entonces se transfiere la endoprótesis a un vaso de precipitados que contiene 1000 ml de agua destilada y se incuba hasta que la sal se lixivia completamente. La retirada de la sal crea un recubrimiento polimérico poroso. La porosidad puede ayudar a inducir crecimiento infiltrante de tejido.

La presente invención se ha descrito anteriormente en lo que se refiere a determinadas realizaciones preferidas de modo que puede transmitirse una comprensión de la presente invención. Sin embargo, hay muchas disposiciones alternativas no descritas específicamente en el presente documento, pero con las que puede aplicarse la presente invención. Aunque se han proporcionado características específicas, las composiciones y los métodos de la presente invención se realizarían igualmente mediante otras configuraciones no enumeradas específicamente en el presente documento. El alcance de la presente invención no se limitará por tanto por las realizaciones ilustradas, sino que más bien debe entenderse que la presente invención tiene amplia aplicabilidad con respecto a sistemas de catéter en general. Por tanto, todas las modificaciones, variaciones o elementos equivalentes e implementaciones que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se considerarán dentro del alcance de la invención.

Se entiende que la descripción detallada y los ejemplos adjuntos anteriores son meramente ilustrativos y no deben considerarse como limitaciones del alcance de la invención. Diversos cambios y modificaciones a las realizaciones divulgadas resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Endoprótesis vascular que tiene una superficie metálica recubierta con un recubrimiento de fluoropolímero que tiene un grosor de desde 1 hasta 100 micrómetros caracterizada porque el recubrimiento de fluoropolímero es amorfo, es poroso y comprende tetrafluoroetileno (TEF) y 4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol, o un perfluoroelastómero.

2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho recubrimiento de fluoropolímero amorfo comprende tetrafluoroetileno (TEF) y desde el 60 % en moles hasta el 90 % en moles de 4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol.

3. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que dicho metal es acero inoxidable, titanio, níquel, una aleación metálica, platino, oro o un metal biocompatible.

4. Dispositivo según la reivindicación 3, en el que dicho metal es una aleación de titanio y níquel.

5. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho recubrimiento es ópticamente transparente, radiopaco o químicamente resistente.

6. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho recubrimiento tiene un grosor de desde 1 hasta 20 micrómetros.

7. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho recubrimiento tiene un grosor de desde 5 hasta 15 micrómetros.

8. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha endoprótesis vascular es capaz de liberar un agente terapéutico.

9. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho recubrimiento comprende además un agente terapéutico o un agente radiopaco.

10. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que dicho agente terapéutico es un agente anti-reestenótico, un agente anti-estenótico, un agente antiproliferativo, un agente inmunomodulador, un agente antitrombótico, un agente antioxidante, estrógeno, un inhibidor de factor de crecimiento, un oligonucleótido antisentido, o un inhibidor de colágeno.

11. Dispositivo según la reivindicación 10, en el que dicho agente terapéutico es paclitaxel.

12. Dispositivo según la reivindicación 9, en el que dicho agente radiopaco es sulfato de bario, oro, tántalo, ácido triyodobenzoico o un derivado de ácido triyodobenzoico.

13. Método de recubrimiento de una endoprótesis vascular, que comprende:

poner en contacto una superficie metálica de una endoprótesis vascular con una disolución que comprende un fluoropolímero amorfo, un disolvente orgánico fluorado y una sal o un compuesto capaz de liberar un gas para proporcionar un recubrimiento que tiene un grosor de desde 1 hasta 100 micrómetros, y

poner en contacto dicha endoprótesis recubierta en un medio acuoso para obtener un recubrimiento de fluoropolímero amorfo poroso, y

en el que dicho fluoropolímero amorfo comprende tetrafluoroetileno (TEF) y 4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol, o un perfluoroelastómero.

14. Método según la reivindicación 13, en el que dicha disolución es homogénea.

15. Método según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, que comprende además filtrar dicha disolución y poner en contacto dicha superficie metálica con una disolución filtrada.

16. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, que comprende sumergir o pulverizar dicha endoprótesis en/con dicha disolución para proporcionar una endoprótesis recubierta.

17. Método según la reivindicación 16, que comprende además secar dicha endoprótesis recubierta por inmersión o pulverización.

18. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-17, en el que la disolución comprende además un agente terapéutico.

19. Método según la reivindicación 18, en el que dicho agente terapéutico es un agente anti-reestenótico, un agente anti-estenótico, un agente antiproliferativo, un agente inmunomodulador, un agente antitrombótico, un agente antioxidante, estrógeno, un inhibidor de factor de crecimiento, un oligonucleótido antisentido o un inhibidor de colágeno.

20. Método según la reivindicación 19, en el que dicho agente terapéutico es paclitaxel.

21. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-20, que comprende además poner en contacto la superficie metálica de dicha endoprótesis con dicha disolución modificada por la adición de un agente radiopaco para proporcionar una endoprótesis que tiene un primer recubrimiento, y poner en contacto la endoprótesis que tiene un primer recubrimiento con una disolución que no tiene agente radiopaco.

22. Método según la reivindicación 21, en el que dicho agente radiopaco es sulfato de bario, oro, tántalo, ácido triyodobenzoico o un derivado de ácido triyodobenzoico.

23. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-22, en el que dicha sal es una sal de metal alcalino.

24. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-22, en el que dicho compuesto es capaz de liberar dióxido de carbono con la descomposición.

25. Método según la reivindicación 24, en el que dicho compuesto comprende un resto isocianato.

26. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-25, en el que dicho recubrimiento de fluoropolímero amorfo comprende tetrafluoroetileno (TEF) y desde el 60 % en moles hasta el 90 % en moles de 4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol.

27. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-26, en el que dicho metal es acero inoxidable, titanio, níquel, una aleación metálica, platino, oro o un metal biocompatible.

28. Método según la reivindicación 27, en el que dicho metal es una aleación de titanio y níquel.

29. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-28, en el que dicho recubrimiento es ópticamente transparente, radiopaco o químicamente resistente.

30. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-29, en el que dicho recubrimiento tiene un grosor de desde 1 hasta 20 micrómetros.

31. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-30, en el que dicho recubrimiento tiene un grosor de desde 5 hasta 15 micrómetros.

32. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-31, en el que dicha disolución comprende desde el 0,1 % hasta el 30 % en peso de dicho fluoropolímero amorfo.

33. Método según la reivindicación 32, en el que dicha disolución comprende desde el 1 % hasta el 10 % en peso de dicho fluoropolímero amorfo.

34. Método según la reivindicación 33, en el que dicha disolución comprende el 5 % en peso de dicho fluoropolímero amorfo.

35. Método según la reivindicación 34, en el que dicha disolución comprende además el 5 % en peso de un agente terapéutico.

36. Método según la reivindicación 35, en el que dicho agente terapéutico es paclitaxel.

37. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el recubrimiento tiene un coeficiente de fricción de entre 0,01 y 0,4.

38. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 13-36, en el que el recubrimiento tiene un coeficiente de fricción de entre 0,01 y 0,4.

39. Método de aplicación de un polímero fluorado amorfo a una endoprótesis a base de aleación de níquel y titanio, que comprende las etapas de:

mezclar dicho polímero con un disolvente fluorado hasta que se obtiene una disolución transparente

homogénea;

añadir una cantidad de cloruro de sodio a dicha disolución para obtener una disolución modificada;

sumergir dicha endoprótesis en dicha disolución modificada;

secar al aire dicha endoprótesis con disolución modificada; e

incubar dicha endoprótesis con disolución modificada en agua destilada hasta que la sal en dicha disolución modificada se ha lixiviado completamente,

para obtener de ese modo un recubrimiento de fluoropolímero amorfo poroso, en el que dicho fluoropolímero amorfo comprende poli[4,5-difluoro-2,2-bis(trifluorometil)-1,3-dioxol-co-tetrafluoroetileno].