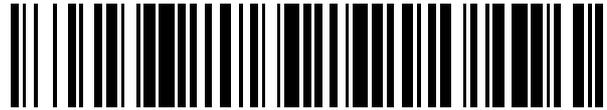


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 006**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/915**

(2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2014 PCT/US2014/043018**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14205124**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2014 E 14814637 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 3010452**

54 Título: **Un stent vascular con una configuración mixta de conectores**

30 Prioridad:

**20.06.2013 US 201361837553 P**

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

**17.12.2018**

73 Titular/es:

**BIOSENSORS INTERNATIONAL GROUP LTD.**

**(100.0%)**

**Clarendon House 2 Church Street**

**Hamilton HM 11, BM**

72 Inventor/es:

**DUTTA, DEBASHIS;**

**WANG, DAN;**

**TEU, KOON KIAT y**

**SHULZE, JOHN**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 694 006 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**

Un stent vascular con una configuración mixta de conectores

Antecedentes de la invención

5 [0001] Esta invención proporciona un stent radialmente expandible con una resistencia superior y propiedades reducidas de acortamiento. Los stents tienen una configuración mixta de segmentos de conectores rectos y arqueados que sirven para unir segmentos anulares que forman el cuerpo del stent. Sorprendentemente, la configuración mixta descrita con tres enlaces proporciona una resistencia superior a la deformación por vuelco y la compresión longitudinal al tiempo que mantiene la flexibilidad deseada.

10 El documento WO 00/71053 describe un stent radialmente expandible que comprende una pluralidad de elementos anulares en zigzag interconectados flexiblemente mediante elementos de flexión. Los elementos anulares están conectados a al menos otro elemento anular a través de al menos un elemento de flexión que está compuesto por un par de elementos de conexión curvados.

Breve resumen de la invención

15 [0002] Siempre que el término "invención" y/o "realización" se utilicen a continuación, y/o las características se presentan como opcionales, esto debe interpretarse de tal manera que la única protección buscada sea la de la invención tal y como se reivindica. Esta invención proporciona un stent radialmente expansible como se define en las reivindicaciones adjuntas, para la inserción en un vaso corporal con un cuerpo tubular con extremos distal y proximal, el cuerpo tubular comprende: una pluralidad de segmentos anulares que definen un eje longitudinal donde cada segmento anular tiene una forma sustancialmente en zigzag que forma una serie de picos y valles en los que la pluralidad de  
20 segmentos anulares comprende un segmento extremo anular distal y uno proximal que definen respectivamente los extremos distal y proximal del cuerpo tubular y al menos dos segmentos anulares situados internamente entre los dos segmentos anulares extremos; y, una pluralidad de segmentos de conector colocados paralelos al eje longitudinal y puenteados los segmentos anulares donde los segmentos de conector entre los segmentos extremos y sus segmentos internos adyacentes son rectos, son exactamente tres en número, y al menos el 90% de los segmentos de conector entre los segmentos anulares internos son arqueados.

25 [0003] Los stents pueden incluir además una configuración donde los picos y valles de los segmentos anulares están desfasados 180° con el segmento anular adyacente a él de tal manera que los picos de un primer y un tercer segmento anular se extiendan hacia un segundo segmento anular posicionado entre el primer y tercer segmentos y están alineados longitudinalmente con los valles del segundo segmento anular. Alternativamente, los stents pueden configurarse de tal forma que los picos y valles de los segmentos anulares estén en fase con el segmento anular adyacente a él de tal manera que los picos de un primer y un tercer segmento anular se extiendan hacia un segundo segmento anular posicionado entre el primer y el tercer segmento y están alineados longitudinalmente con los picos del  
30 segundo segmento anular.

35 [0004] Además, los stents de esta invención pueden configurarse de tal modo que los segmentos de conector entre el segmento final anular distal y los siguientes dos segmentos anulares posicionados internamente sean rectos.

[0005] Los segmentos de conector rectos entre los segmentos extremos anulares y sus segmentos internos anulares adyacentes son tres en número y, opcionalmente, pueden colocarse equidistantes entre sí a lo largo de la circunferencia del cuerpo tubular.

40 [0006] Se prefiere que los stents descritos en el presente documento tengan una fuerza de giro necesaria para deformar catastróficamente el stent de más de 0,2 newtons.

[0007] Los stents descritos en el presente documento pueden estar formados por un cuerpo tubular metálico como una aleación de cromo cobalto.

[0008] Los stents descritos en el presente documento pueden comprender además un recubrimiento liberador de fármaco. El recubrimiento puede incluir rapamicina o un derivado 40-O de rapamicina.

45 [0009] Además, esta invención proporciona un método para fabricar un stent expandible radialmente para su inserción en un vaso corporal con las configuraciones y propiedades descritas anteriormente.

## Breve descripción de los dibujos

[0010] La Figura 1 (A-C) proporciona una visión general de un stent de cromo cobalto de esta invención con tres segmentos de conector por anillo anular. La figura 1A es una perspectiva plana. La figura 1B es una perspectiva circular. La Figura 1C es una cabeza en perspectiva.

[0011] La Figura 2 (A y B) proporciona una ampliación de los conectores en la Figura 1 donde la Figura 2A ilustra el conector recto y la Figura 1B ilustra el conector arqueado.

[0012] Las Figuras 3 (a-c) proporcionan una visión general del medidor de tracción adaptado para probar las propiedades físicas de los stents descritos en el presente documento. La Figura 2 (a) es el medidor de tracción modificado. La Figura 2 (b) es la aguja antes de la deformación del stent; y, la Figura 2 (c) es posterior a la deformación del stent.

## Descripción detallada de la invención

[0013] Esta invención proporciona un diseño de stent mejorado que potencia la rigidez radial de un stent, disminuye el acortamiento no deseado y permite la flexibilidad longitudinal necesaria. Siendo la mejora una configuración mixta de conectores que unen segmentos del stent. Más concretamente, los stents de esta invención proporcionan una resistencia mecánica mejorada de los stents y resuelven el problema de la distorsión del stent que puede ocurrir en cualquier extremo del stent durante el despliegue. Las distorsiones del stent pueden ocurrir en los extremos distal y proximal. Cuando se rastrea un stent a través del sistema arterial, puede encontrar obstáculos externos, como lesiones, y hay una tendencia a que las coronas en ambos extremos se distorsionen o se vuelquen. La resistencia al vuelco depende principalmente del diseño del stent y su material. El daño del extremo proximal es especialmente común después de que el stent se expanda y el médico intente atravesarlo con un alambre guía o golpee el stent con un catéter guía. La recuperación de un stent distorsionado puede requerir cirugía de emergencia.

[0014] Además, esta invención proporciona stents con rigidez radial mejorada. La rigidez radial es la efectividad del stent para resistir la pérdida de diámetro debido al retroceso del vaso y otros eventos mecánicos. La rigidez radial se define como la fuerza de bucle por unidad de longitud requerida para cambiar elásticamente el diámetro del stent.

[0015] Los stents de esta invención también tienen menos acortamiento que los stents de la técnica anterior con configuraciones uniformes de conectores. El acortamiento se refiere al hecho de que la expansión del stent o su apertura dé lugar a un acortamiento geométrico del stent. El acortamiento se define como  $L - L_{\text{carga}} / L$  donde L es la longitud antes de la carga y  $L_{\text{carga}}$  es la longitud después de la expansión. El acortamiento puede llevar a grandes imprecisiones y es un conocido problema en el diseño del stent. Existen numerosas soluciones a este problema. Ver por ejemplo: Patente de EEUU Número 6.761.731 titulada, "*Balloon-Stent Interaction To Help Reduce Foreshortening*" [Interacción del stent con globo para ayudar a reducir el acortamiento] y la Patente de EE.UU. Publ. Núm 2003/0105517 titulada: "*Non-foreshortening Stent*" [Stent sin acortamiento].

## Diseño mecánico

[0016] Los cuerpos del stent de esta invención están fabricados de un material biocompatible. Estos materiales incluyen cobalto cromo, níquel, magnesio, tantalio, titanio, acero inoxidable, nitinol, oro, platino, inconel, iridio, plata, tungsteno y/u otro metal biocompatible, o aleaciones de cualquiera de estos; carbono o fibra de carbono; acetato de celulosa, nitrato de celulosa, silicona, polietilenoftalato de polietileno, poliuretano, poliamida, poliéster, poliortoéster, polianhídrido, polietersulfona, policarbonato, polipropileno, polietileno de alto peso molecular, politetrafluoroetileno u otro material polimérico biocompatible o mezclas de estos compuestos; ácido poli-L-láctico, ácido poli-DL-láctico, ácido poliglicólico o copolímeros de los mismos, un polianhídrido, policaprolactona, polihidroxibutirato valerato u otro polímero biodegradable, o mezclas o copolímeros de los mismos; una proteína, un componente de la matriz extracelular, colágeno, fibrina u otro agente biológico; o una mezcla adecuada de cualquiera de estos.

[0017] En general, los stents de esta invención incluyen un cuerpo de stent expandible (1) formado por filamentos interconectados. Los filamentos forman segmentos radiales (2) unidos entre sí por segmentos conectores o enlazadores (3). Los segmentos conectores o enlazadores (3) son rectos o arqueados. Los segmentos de conector rectos se colocan entre los segmentos radiales extremos (2) que definen los extremos proximal y distal de los stents. Los segmentos radiales (2) internos a los segmentos radiales proximales y distales están conectados entre sí mediante segmentos de conector arqueado (3). Los segmentos radiales (2) pueden tener un zigzag expandible, diente de sierra, bobina de cinta helicoidal o estructura de onda sinusoidal, y los segmentos del conector pueden estar alineados entre sí o escalonados.

5 [0018] Los segmentos del conector están generalmente entre 0,1 mm y 0,5 mm. Ver Figuras 1 y 2. El número y la separación de los conectores (3,4) afectan el rendimiento mecánico del stent. Puede haber cualquier número de segmentos de conector entre los segmentos radiales (4); pero, típicamente hay entre 2 y 6 espaciados uniformemente alrededor del radio del stent. Pueden estar en línea o en una disposición escalonada entre sí. Según la longitud y la flexibilidad deseada, los conectores rectos pueden usarse entre el primer par de segmentos anulares internos a los extremos distal y proximal del stent.

10 [0019] El diámetro del estado contraído del stent es de aproximadamente 0,5 mm a 2,0 mm, preferiblemente de 0,71 a 1,65 mm, y una longitud de entre 5 a 100 mm. El diámetro del stent expandido es al menos dos veces y hasta 8-9 veces el del stent en su estado contraído, por ejemplo, un stent con un diámetro contraído de 0,7 a 1,5 mm puede expandirse radialmente hasta un estado expandido seleccionado de entre 2,0 y 8,0 mm o más. Son conocidos los stents que tienen esta arquitectura general de cuerpo de stent de miembros tubulares expandibles enlazados, por ejemplo, como se describe en la publicación PCT No. WO 99/07308

15 [0020] Las dimensiones de un stent variarán dependiendo del lumen del cuerpo en el que se van a administrar. Por ejemplo, un stent puede tener un diámetro que varíe de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 25,0 mm, y una longitud que varía de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 100 mm, 200 mm o más. Los stents diseñados para su uso en la vasculatura coronaria suelen tener un diámetro de 1,5 mm a 6 mm y una longitud de 5 mm a 60 mm. Los stents destinados a la vasculatura periférica pueden oscilar entre 1,5 mm y 12 mm de diámetro y entre 5 mm y 200 mm de longitud. Un ejemplo de las mediciones del stent coronario se describe en la Patente Núm. 6.939.376 copropiedad de EE.UU.

20 Fabricación

25 [0021] Los aspectos tecnológicos para la fabricación de stents vasculares de esta invención son bien conocidos y no son críticos para la comprensión de la implementación de la invención. En términos generales, los stents son simplemente cuerpos con envolturas tubulares que tienen paredes con aperturas. Se utilizan tres enfoques básicos para fabricar los stents. Se puede formar el stent a partir de un vacío tubular continuo cortado en stents individuales. La apertura en las paredes formando los filamentos formados por técnicas tales como corte por láser, foto-grabado, descarga de electrones, mecanizado, etc. Alternativamente, los stents se pueden producir a partir de un cuerpo en forma de tira donde se forman las regiones con aperturas, por ejemplo, mediante las técnicas mencionadas anteriormente, con vistas al posterior cierre del elemento en forma de tira para formar un tubo, y por último, los stents se pueden formar a partir de un alambre de metal conformado por la conexión sucesiva de bucles de alambre, por ejemplo, por medio de micro-soldadura, soldadura fuerte, encolado, engarzado, etc.

35 [0022] La primera solución descrita anteriormente se prefiere en la actualidad para producir stents según las realizaciones descritas en el presente documento. En concreto, se ha encontrado que el corte con rayo láser es la solución más flexible con respecto a la capacidad de formar las características citadas de los stents. Máquinas de corte con láser del stent disponibles: Ver por ejemplo: TLS-HT1100 de THETA Kunshan Theta Micro Co, Ltd, PR China y SCS 100 DH de Trotec ubicada en Austria, Rofin (Alemania).

40 [0023] Para los stents fabricados a partir de Nitinol, el patrón del stent y la conexión se programa en un cortador láser o un torno guiado por ordenador. El torno corta en un tubo de Nitinol filamentos de segmentos radiales y segmentos de conexión de una manera que controle estrechamente el diámetro exterior y el espesor de la pared del stent. Después del paso de corte, el stent de nitinol se expande progresivamente hasta que alcanza su estado de expansión completa. La expansión puede realizarse mediante un dispositivo de expansión interno, aunque se pueden usar otros aparatos y métodos de expansión. Una vez expandido a su estado completamente expandido, el stent se trata con calor para "ajustar" la memoria de forma del material de Nitinol a las dimensiones totalmente expandidas, luego se limpia y se electropule.

45 [0024] Después, el stent se comprime a un tamaño que permite su administración en un vaso, ya sea mediante administración percutánea o mediante procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos. Concretamente, el stent se comprime a un estado más pequeño para que pueda ser entregado por un dispositivo de entrega a la ubicación deseada del vaso. Se podría usar cualquier dispositivo de administración convencional, como, por ejemplo, un tubo, un catéter o una funda. La compresión se realiza a bajas temperaturas e implica compresión radial y longitudinal para mantener la longitud deseada (la misma). Esta compresión se logra enfriando el stent 40 a una temperatura baja, por ejemplo, cero grados Centígrados, y mientras se mantiene esta temperatura, se comprime el stent para permitir que el stent se inserte dentro del dispositivo de entrega. Una vez dentro del dispositivo de entrega, el dispositivo de entrega mantiene el stent en estado comprimido a temperatura ambiente.

55 [0025] A menudo, se desea una superficie texturizada del stent. Ver Patente de EEUU Núm. 6.805.898. En una realización, el método incluye el uso de una máscara para evitar que al menos una parte del stent se raspe. Preferentemente, la máscara es una película de hidrocarburo, como PARAFILM®, sin embargo, se apreciará que cualquier barrera adecuada contra la abrasión es adecuada para su uso en estos métodos.

5 [0026] En consecuencia, en una realización preferente, al menos la superficie luminal del stent no está desgastada ni texturizada. En una realización, una lámina de la máscara de aproximadamente 5 mm por 60 mm se enrolla alrededor del diámetro de un mandril, tal como un tubo capilar de vidrio de 1,4 mm. El stent se coloca en el mandril y se engarza a mano en la máscara de hidrocarburo. Se puede usar un microscopio estereoscópico entre 1 OX y 40X para asegurar que la parte del stent que no se debe desgastar esté cubierta por la máscara. En una realización preferente, al menos el 80% del espesor de la pared del stent en todas las superficies está enmascarado por la capa de película de hidrocarburo. En una realización, la superficie del stent 5 se trata luego utilizando sistemas de microblasting, como el MICRO BLASTER © y PROCENTER® de Comco, Inc. o un equivalente.

10 [0027] En una realización, se usan 25 µm de un abrasivo, tal como óxido de aluminio, para raspar la superficie del stent. La presión se ajusta a 276 kPa +/- 34 kPa (40 psi ± 5<sup>PSI</sup>), y una boquilla rociadora se coloca aproximadamente a 2,5 µm a 5,0 µm desde la superficie del stent, lo que hace que múltiples pases sobre el stent. En otra realización, la máscara se elimina por cualquier medio apropiado, como con un disolvente o mediante limpieza ultrasónica.

15 [0028] Debido a la rugosidad de la superficie del stent, pueden expresarse diferentes elementos sobre la superficie del metal que pueden aumentar la susceptibilidad a la corrosión. Como resultado, el stent tratado generalmente se pasiva según los estándares de 30 ASTM y se limpia en una serie de disolventes como cloroformo, acetona y/o alcohol isopropílico.

20 [0029] En otra realización, la superficie del stent se raspa uniformemente de una manera controlada a través del granallado. El desbaste de la superficie del stent se realiza utilizando partículas metálicas llamadas "shot" que varían en tamaño desde aproximadamente 1 a 5 micrones y están fabricadas con un elemento atómico que tiene al menos un peso de 43 g/mol. Por ejemplo, la inyección puede estar en forma de tantalio particulado, tungsteno particulado, platino particulado, iridio particulado, oro particulado, bismuto particulado, bario particulado.

25 [0030] Una textura preferida se caracteriza por una rugosidad superficial de al menos aproximadamente 20 µin (0,5 µm), y un rango de rugosidad de la superficie de entre aproximadamente 300-700 µin (7,5-17,5 µin). Llevado en las regiones rugosas de los filamentos de los stents es un recubrimiento libre de polímeros de un arrastre de limus con un espesor del recubrimiento mayor que el rango de rugosidad de la superficie del stent rugoso.

[0031] A pesar de que anteriormente se han descrito ciertos métodos de fabricación, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden utilizar otros métodos de fabricación sin apartarse de la esencia y alcance de la presente invención.

#### Recubrimientos con fármacos

30 [0032] Los stents de esta invención se pueden recubrir con un polímero o con una sustancia terapéutica o con un polímero que contenga una o más sustancias terapéuticas conocidas por los expertos en la materia. Se pueden añadir una o más sustancias terapéuticas a los stents de esta invención disolviendo o mezclando las sustancias terapéuticas en un disolvente y aplicando la sustancia terapéutica y la mezcla de disolventes a la superficie del stent. El recubrimiento puede ser abluminal o conformal.

35 [0033] En general, el recubrimiento de un stent con un polímero que contiene la sustancia terapéutica requiere que se mezcle una solución del material polimérico y una o más sustancias terapéuticas, a menudo con disolvente, y la mezcla de polímeros se aplica al stent. Los ejemplos de primeros disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetona, etanol, metanol, isopropanol, tetrahidrofurano y acetato de etilo.

40 [0034] Los polímeros preferidos usados para recubrimientos son polímeros formadores de película con un peso molecular suficientemente alto como para no ser cerosos o pegajosos. Los polímeros también deben adherirse al stent y no deben ser tan fácilmente deformables después de la deposición sobre el stent para poder desplazarlos por tensiones hemodinámicas. El peso molecular de los polímeros debe ser lo suficientemente alto como para proporcionar suficiente tenacidad para que los polímeros no se froten durante el manejo o despliegue del stent y no se agrieten durante la expansión del stent. El punto de fusión del polímero utilizado en la presente invención debe tener una temperatura de fusión de al menos 40 °C y preferiblemente superior a 50 °C.

45 [0035] Un dispositivo implantable también puede recubrirse por la parte superior con un polímero que no contiene una sustancia terapéutica, por ejemplo, para formar una capa sellante sobre una capa subyacente, que contiene una sustancia terapéutica.

50 [0036] El polímero de elección depende de la velocidad de liberación deseada o del grado deseado de estabilidad del polímero. El polímero utilizado para el recubrimiento puede ser bioabsorbible o bioestable. Un polímero bioabsorbible se biodegrada o se descompone en el cuerpo y no está presente durante el tiempo suficiente después de la implantación para causar una respuesta local adversa. Los polímeros bioabsorbibles son absorbidos o eliminados gradualmente por el cuerpo por hidrólisis, proceso metabólico, masa o erosión de la superficie. A menudo se prefiere un polímero

- bioabsorbible debido a una reducción en la posibilidad de cualquier respuesta local crónica o separación del polímero del stent.
- 5 [0037] Los ejemplos de materiales bioabsorbibles y biodegradables incluyen, entre otros: poliésteres alifáticos, copoli (éter-ésteres), polialquilenos oxalatos, poliamidas, poli (irmnocarbonatos), poliorioésteres, polioxaésteres, poliamidoésteres, polioxaésteres que contienen grupos amido, poli (anhídridos), polifosfazenos, biomoléculas y mezclas de los mismos.
- [0038] Copoli(éter-ésteres) para los fines de esta invención incluyen aquellos copoliésteres-éteres descritos en la revista Biomaterials Research, vol. 22, páginas 993-1009, 1988 por Cohn y Younes y Cohn, Polymer Preprints (División de Química de Polímeros de ACS) vol. 30 (1), página 498, 1989 (por ejemplo, PEO/PLA).
- 10 [0039] Los poliésteres alifáticos incluyen homopolímeros y copolímeros de lactida (que incluye ácido láctico d-,l- y mesolactida), ε-caprolactona, glicólido (incluido el ácido glicólico), hidroxibutirato, hidroxivalerato, para-dioxanona, trimetilcarbonato (y sus derivados de alquilo), 1,4-dioxepan-2-ona, 1,5-dioxepan-2-ona, 6,6-dinietil-1, 4-dioxan-2-ona y sus mezclas de polímeros.
- 15 [0040] Los oxalatos de polialquileno para los fines de esta invención incluyen las patentes de EE.UU números 4,208,511; 4,141,087; 4,130,639; 4,140,678; 4,105,034; y 4,205,399.
- 20 [0041] Polifosfazenos, polímeros basados en monómeros mixtos de orden superior y superior, compuestos de L-lactida, D, L-lactida, ácido láctico, glicólido, ácido glicólico, para-dioxanona, carbonato de trimetileno y .epsilon.-caprolactona, como se describen por Ailcock en The Encyclopedia of Polymer Science, vol. 13, páginas 31-41, Wiley Intersciences, John Wiley & Sons, 1988 y por Vandorpe, Schacht, Dejardin y Lemmouchi en el Handbook of Biodegradable Polymers, editado por Domb, Kost and Wisemen, Hardwood Academic Press, 1997, páginas 161-182.
- [0042] El poli(iminocarbonato) para los fines de esta invención incluye lo descrito por Kemnitzer y Kobn, en el Handbook of Biodegradable Polymers, editado por Domb, Kost y Wisemen, Hardwood Academic Press, 1997, páginas 251-272.
- [0043] Polihidruros a partir de diácidos de la forma  $\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$  donde m es un número entero en el rango de 2 a 8 y sus copolímeros con diácidos alfa-omega alifáticos de hasta 12 carbonos.
- 25 [0044] Los polioxaésteres, las polioxaamidas y los polioxaésteres que contienen aminas y/o grupos amido se describen en una mini revisión de Andejelic et al., (2007) The Polyoxaesters in Polymer International 56(9): 1063-1077 y las siguientes Patentes U.S. de EE.UU. números 5.464.929; 5.595.751; 5.597.579; 5.607.687; 5.618.552; 5.620.698; 5.645.850; 5.648.088; 5.698,213 y 5.700.583.
- 30 [0045] Los poliorioésteres de uso en esta invención son los descritos por Heller en Handbook of Biodegradable Polymers, editado por Domb, Kost y Wisemen, Hardwood Academic Press, 1997, páginas 99-118.
- [0046] Las biomoléculas poliméricas formadoras de película para el propósito de esta invención incluyen materiales naturales que pueden degradarse enzimáticamente en el cuerpo humano o son hidrolíticamente inestables en el cuerpo humano como la fibrina, el fibrinógeno, el colágeno, la elastina, la heparina y los polisacáridos biocompatibles absorbibles, como quitosano, almidón, ácidos grasos (y sus ésteres), glucosa-glucanos y ácido hialurónico.
- 35 [0047] Los recubrimientos poliméricos preferidos son policaprolactona (PCX), poli-D, ácido L-láctico (DL-PLA), ácido poli-L-láctico (L-PLA), poli (lactida-co-glicólido), poli (hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, poliorioéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(carbonato de ácido glicólico-cotrimetieno), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(acetato de etileno), poli(iminocarbonato), copoli(éter-ésteres), polialquileno oxalatos, polifosfazenos, poliiminocarbonatos y policarbonatos alifáticos.
- 40 [0048] Los recubrimientos preferibles para usar en esta aplicación son elastómeros bioabsorbibles, más preferiblemente elastómeros de poliéster alifáticos. En proporciones adecuadas de copolímeros de poliéster alifático son elastómeros. Los elastómeros presentan la ventaja de que tienden a adherirse bien a los stents metálicos y pueden soportar una deformación significativa sin agrietarse. El alto alargamiento y la buena adherencia proporcionan un rendimiento superior a otros recubrimientos de polímeros cuando se expande el stent recubierto.
- 45 [0049] Los polímeros elastoméricos bioabsorbibles preferidos deben tener una viscosidad inherente de aproximadamente 1,0 dL/g a aproximadamente, 4 dL/g, preferiblemente una viscosidad inherente de aproximadamente 1.0 dL/g a aproximadamente 2 dL/g, y lo más preferiblemente una viscosidad inherente de desde aproximadamente 1.2 dL/g hasta aproximadamente, 2 dL/g según lo determinado a 25°C en una solución de 0,1 gramos por decilitro (g/dL) de polímero en hexafluoroisopropanol (HFIP).

Se pueden utilizar mezclas de polímeros de hidrolización rápida y de hidrolización lenta para ajustar el tiempo de retención de la resistencia.

5 [0050] Más concretamente, ejemplos de elastómeros bioabsorbibles adecuados se describen en la patente de EE.UU. núm. 5.468.253. Preferiblemente, los elastómeros biocompatibles bioabsorbibles basados en poliéster alifático, incluidos, entre otros, los seleccionados del grupo que consiste en copolímeros elastoméricos de  $\epsilon$ -caprolactona y glicolida (preferiblemente con una relación molar de  $\epsilon$ -caprolactona a glicolida de aproximadamente 35:65 a aproximadamente 65:35, más preferiblemente 45:55 a 35:65); copolímeros elastoméricos de epsilon-caprolactona y lactida, incluidas las mezclas de L-lactida, D-lactida de los mismos o copolímeros de ácido láctico (preferiblemente con una relación molar de  $\epsilon$ -caprolactona a lactida de aproximadamente 35:65 a aproximadamente 90:10, y más preferiblemente de aproximadamente 35:65 a aproximadamente 65:35 y lo más preferiblemente de aproximadamente 45:55 a 30:70, o de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 80:20); copolímeros elastoméricos de p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona) y lactida que incluyen L-lactida, D-lactida y ácido láctico (preferiblemente con una relación molar de p-dioxanona a lactida de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 60:40); copolímeros elastoméricos de  $\epsilon$ -caprolactona y p-dioxanona (preferiblemente con una relación molar de  $\epsilon$ -caprolactona a p-dioxanona de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 70:30); copolímeros elastoméricos de p-dioxanona y carbonato de trimetileno (preferiblemente con una relación molar de p-dioxanona a carbonato de trimetileno de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 70:30); copolímeros elastoméricos de carbonato de trimetileno y glicólido (preferiblemente con una relación molar de carbonato de trimetileno a glicólido de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 70:30); Copolímero elastomérico de carbonato de trimetileno y lactida que incluye L-lactida, D-lactida, mezclas de los mismos o copolímeros de ácido láctico (preferiblemente con una relación molar de carbonato de trimetileno a lactida de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 70:30) y mezclas de los mismos. Como es bien sabido en la técnica, estos copolímeros de poliéster alifáticos tienen diferentes velocidades de hidrólisis, por lo tanto, la elección del elastómero puede basarse en parte en los requisitos para la adsorción de recubrimientos.

25 [0051] Los más preferidos son los homopolímeros de poli D, el ácido L-láctico y los copolímeros de ácido poliláctico, como el ácido poliglicólico o la  $\epsilon$ -caprolactona.

[0052] Los ejemplos de polímeros bioestables incluyen Parylene®, Parylast®, poliuretano (por ejemplo, poliuretanos segmentados tales como Biospan®), polietileno, poli (tereftalato de etileno), etileno vinil acetato, silicona y óxido de polietileno.

30 [0053] Polímeros bioestables formadores de película adecuados con una respuesta tisular crónica relativamente baja incluyen poliuretanos, siliconas, poli(met)acrilatos, poliésteres, óxidos de poliaiquilo (óxido de polietileno), alcoholes de polivinilo, polietilenglicoles y polivinilpirrolidona, así como hidrogeles tales como los formados por Polivinilpirrolidinona reticulada y poliésteres también podrían usarse. También se podrían usar otros polímeros si se pueden disolver, curar o polimerizar en el stent. Estos incluyen poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno-alfaolefina; polímeros acrílicos (incluido el metacrilato) y copolímeros, polímeros de haluro de vinilo y copolímeros, tales como cloruro de polivinilo; éteres de polivinilo, tales como polivinil metil éter; haluros de polivinilideno tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poliacrilonitrilo, polivinil cetonas; aromáticos de polivinilo tales como poliestireno; ésteres de polivinilo tales como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas, tales como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS y copolímeros de etileno-acetato de vinilo; poliamidas, tales como Nylon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas; policarbonatos; polioximetilenos; poliimidias; poliéteres; epoxyresinas, poliuretanos; seda artificial; triacetato de rayón; celulosa; acetato de celulosa; acetato de celulosa; butirato celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa (es decir, carboximetilcelulosa e hidroxialquil celulosas); y combinaciones de los mismos. Las poliamidas para el propósito de esta solicitud también incluirían poliamidas de la forma  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$  y  $\text{NH}-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-$ , en donde n es preferiblemente un número entero en el rango de 6 a 13; x es un número entero en el rango de 6 a 12; e y es un número entero en el rango de 4 a 16. La lista proporcionada anteriormente es ilustrativa pero no limitativa.

#### Agentes terapéuticos

[0054] Las sustancias terapéuticas pueden incluir, entre otras, sustancias antineoplásicas, antimetabólicas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antiproliferativas, antibióticas, antioxidantes y antialérgicas, así como sus combinaciones.

50 [0055] Los ejemplos de dichos antineoplásicos y/o antimetabólicos incluyen paclitaxel (por ejemplo, TAXOL® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Connecticut); docetaxel (por ejemplo, Taxotere® de Aventis S.A., Frankfurt, Alemania); metotrexato; azatioprina; vincristina; vinblastina; fluorouracilo; clorhidrato de doxorubicina (por ejemplo, Adriamycin® de Pharmacia. & Upjohn, Peapack N.J.); y mitomicina (por ejemplo., Mutamycin® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.).

55 [0056] Los ejemplos de tales antiplaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombinas incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapiprost, prostaciclina y análogos de

prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, glucoproteína IIb/IIIa anticuerpo antagonista del receptor de la membrana de las plaquetas, hirudina recombinante e inhibidores de la trombina como Angiomax™. (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.).

5 [0057] Los ejemplos de tales agentes citostáticos o antiproliferativos incluyen angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como captopril (por ejemplo, Capoten® y Capozide® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Connecticut), cilazapril o lisinopril (por ejemplo, Prinivil®) y Prinzide® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.), bloqueadores de los canales de calcio (como nifedipina), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácidos grasos omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un fármaco para reducir el colesterol, marca Mevacor® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (como los específicos para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (receptores), nitroprusiato, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la prostaglandina, suramina, bloqueadores de la serotonina, esteroides, inhibidores de la tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista de PDGF) y óxido nítrico.

15 [0058] Agentes antiproliferativos/antimicóticos adicionales que incluyen productos naturales tales como alcaloides de la vinca (es decir, vinblastina, vincristina y vinorelbina), paclitaxel, epididodofilotoxinas (es decir, etopósido, teniposide), antibióticos (dactinomicina (actinomicina D)), mitoxantrona, bleomicinas, plicamicina (mitramicina) y mitomicina, enzimas (L-asparaginasa, que metaboliza de manera sistémica la L-asparagina y priva a las células que no tienen la capacidad de sintetizar su propia asparagina). Además, agentes alquilantes antiproliferativos/antimitóticos, como mostazas nitrogenadas (mecloretramina, ciclofosfamida y análogos, melfalán, clorambucil), etileniminas y metilmelaminas (hexametilmelamina y tiopeta), alquilsulfonatos-busulfán, nirtosoureas (carmustina (BCNU) y análogos, estreptozocina), trazenes-daearbazina (DTIC); Antimetabolitos antimicóticos/antiproliferativos, como análogos de ácido fólico (metotrexato), análogos de pirimidina (flourouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina e inhibidores relacionados (mercaptapurina, tioguanina, pentostatina y 2-clorodeoxiadenosina); complejos de coordinación de platino (cisplatino, carboplatino), procarbazona, hidroxiurea, mitotano, aminoglutetimida; hormonas (es decir, estrógeno).

25 [0059] Ejemplos de fármacos anticoagulantes incluyen heparina, sales de heparina sintéticas y otros inhibidores de la trombina.

[0060] Los ejemplos de agentes fibrinolíticos incluyen activador de plasminógeno tisular, estreptoquinasa y uroquinasa.

[0061] Los ejemplos de fármacos antiplaquetarios incluyen aspirina, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel y abciximab.

30 [0062] Ejemplos de fármacos antiinflamatorios incluyen los esteroides adrenocorticales (cortisol, cortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, 6.alfa-metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona) y agentes no esteroideos (derivados del ácido salicílico, es decir, aspirina, derivados de paraaminofenol, acetaminofeno, indol y ácidos indenoacéticos (indometacina, sulindac y etodalac), ácidos heteroarilacéticos (tolmetin, diclofenac y ketorolac), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno y derivados), ácidos antranilílicos ácido mefenámico y ácido meclofenámico, ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona y oxifentatrazona), nabumetona, compuestos de oro (auranofin, aurotioglucosa), inmunosupresores: (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azatioprina, micofenolato mofetil).

40 [0063] En otros ejemplos, la sustancia terapéutica es un isótopo radioactivo para el uso de dispositivos implantables en procedimientos radioterapéuticos. Los ejemplos de isótopos radiactivos incluyen, pero no están limitados a, ácido fosfórico ( $H_3P^{32}O_4$ ), paladio ( $Pd^{103}$ ), cesio ( $Cs^{131}$ ) y yodo ( $I^{125}$ ). Aunque las propiedades preventivas y de tratamiento de las sustancias o agentes terapéuticos anteriores son bien conocidas por los expertos en la técnica, las sustancias o agentes se proporcionan a modo de ejemplo y no pretenden ser limitantes. Otras sustancias terapéuticas son igualmente aplicables para su uso con los métodos y composiciones descritos.

[0064] Las sustancias terapéuticas preferidas son los derivados de rapamicina. La más preferida es 42-O-(2-etoxietil) rapamicina (BA9): everolimus y sirolimus

45 [0065] Los expertos en la técnica conocen los métodos de aplicación de la sustancia terapéutica o el polímero, o la combinación de los dos. Los métodos incluyen, pero no se limitan a la aplicación manual utilizando dispositivos de recubrimiento computarizados impetuosos que aplican directamente el recubrimiento de un sistema de alimentación, inmersión física, recubrimiento por pulverización, pulverización catódica y polimerización en fase gaseosa.

50 [0066] El disolvente se elige de modo que exista un equilibrio adecuado de viscosidad, nivel de deposición del polímero, solubilidad del agente farmacéutico, humectación del stent vascular y tasa de evaporación del disolvente para recubrir adecuadamente los stents. En la realización preferente, el disolvente debe elegirse de tal forma que el agente farmacéutico y el polímero sean ambos solubles en el disolvente. En algunos casos, el disolvente debe elegirse de modo que el polímero de recubrimiento sea soluble en el disolvente y de tal manera que el agente farmacéutico se disperse en la solución de polímero en el disolvente. En ese caso, el disolvente elegido debe poder suspender

pequeñas partículas del agente farmacéutico, lo que hace que se agreguen o aglomeren en colecciones de partículas que obstruyan las ranuras del stent cuando se apliquen. Aunque el objetivo es secar completamente el disolvente del recubrimiento durante el procesamiento, es una gran ventaja que el disolvente sea no tóxico, no carcinógeno y benigno para el medioambiente. Los sistemas de disolventes mixtos también se pueden usar para controlar la viscosidad y las tasas de evaporación. En todos los casos, el disolvente no debe reaccionar o inactivar el agente farmacéutico o reaccionar con el polímero de recubrimiento. Los disolventes preferidos incluyen, entre otros, acetona, N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, 1,1,2-tricloroetano (TCE), varios freones, dioxano, acetato de etilo, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMAC).

[0067] Los recubrimientos de polímeros biocompatibles formadores de película se aplican generalmente para reducir la turbulencia local en el flujo sanguíneo a través del stent, así como las reacciones tisulares adversas. El recubrimiento también se puede usar para administrar un material farmacéuticamente activo al sitio de colocación de los stents. En general, la cantidad de recubrimiento de polímero que se colocará sobre el stent variará con el polímero y el diseño del stent y el efecto deseado del recubrimiento. Como guía, la cantidad de recubrimiento puede variar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 como porcentaje del peso total del stent después del recubrimiento y preferiblemente oscilará de aproximadamente 1 a aproximadamente el 15 por ciento. Los recubrimientos de polímero pueden aplicarse en una o más etapas de recubrimiento dependiendo de la cantidad de polímero a aplicar. También se pueden usar diferentes polímeros para diferentes capas en el recubrimiento del stent. De hecho, es muy ventajoso usar una primera solución de recubrimiento diluida como imprimación para promover la adhesión de capas de recubrimiento posteriores que pueden contener materiales farmacéuticamente activos.

[0068] Adicionalmente, puede aplicarse un recubrimiento superior para retrasar la liberación del agente farmacéutico, o usarse como la matriz para el suministro de un material farmacéuticamente activo diferente. La cantidad de recubrimientos superiores en el stent puede variar, pero generalmente será menor que aproximadamente 2000µg, preferiblemente, la cantidad de recubrimiento superior estará en el rango de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 1700 µg g, y lo más preferiblemente en el rango de aproximadamente 300 µg a aproximadamente 1600 µg. La estratificación del recubrimiento de copolímeros de hidrólisis rápida y lenta se puede usar para liberar por etapas el fármaco o para controlar la liberación de diferentes agentes colocados en diferentes capas. Las mezclas de polímeros también se pueden usar para controlar la velocidad de liberación de diferentes agentes o para proporcionar un equilibrio deseable de recubrimiento (es decir, elasticidad, tenacidad, etc.) y características de administración del fármaco (perfil de liberación). Se pueden usar polímeros con diferentes solubilidades en disolventes para construir diferentes capas de polímeros que se pueden usar para administrar diferentes arrastres o controlar el perfil de liberación de un fármaco. Por ejemplo, los elastómeros de ε-caprolactona-co-lactida son solubles en acetato de etilo y los elastómeros de ε-caprolactona-co-glicolida no son solubles en acetato de etilo. Una primera capa de elastómero de ε-caprolactona-co-glicólido que contiene un fármaco se puede recubrir con elastómero de ε-caprolactona-co-glicólido usando una solución de recubrimiento hecha con acetato de etilo como disolvente. Además, diferentes proporciones de monómeros dentro de un copolímero, estructura del polímero o pesos moleculares pueden dar lugar a diferentes solubilidades. Por ejemplo, 45/55 ε-caprolactona-co-glicolida a temperatura ambiente es soluble en acetona, mientras que un copolímero de peso molecular similar de 35/65 ε-caprolactona-co-glicolida es sustancialmente insoluble dentro de una solución de 4 por ciento en peso. El segundo recubrimiento (o múltiples recubrimientos adicionales) puede usarse como un recubrimiento superior para retrasar la administración del fármaco del fármaco contenido en la primera capa. Alternativamente, la segunda capa podría contener un fármaco diferente para proporcionar la administración secuencial de fármacos. Se podrían proporcionar múltiples capas de fármacos diferentes alternando capas de primero un polímero y luego el otro. Como apreciarán fácilmente los expertos en la técnica, pueden usarse numerosos enfoques de estratificación para proporcionar el suministro de fármaco deseado.

[0069] El recubrimiento puede formularse mezclando uno o más agentes terapéuticos con los polímeros de recubrimiento en una mezcla de recubrimiento. El agente terapéutico puede presentarse como un líquido un sólido dividido finamente o cualquier otra forma física adecuada. Opcionalmente, la mezcla puede incluir uno o más aditivos, por ejemplo, sustancias auxiliares no tóxicas tales como diluyentes, transportadores, excipientes, estabilizantes o similares. Otros aditivos adecuados pueden formularse con el polímero y el agente o compuesto farmacéuticamente activo. Por ejemplo, los polímeros hidrofílicos seleccionados de las listas descritas anteriormente de polímeros formadores de película biocompatibles se pueden agregar a un recubrimiento hidrofóbico biocompatible para modificar el perfil de liberación (o se puede agregar un polímero hidrofóbico a un recubrimiento hidrofílico para modificar el perfil de liberación). Un ejemplo sería agregar un polímero hidrofílico seleccionado del grupo que consiste en óxido de polietileno, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa y una combinación de los mismos, a un recubrimiento de poliéster alifático para modificar el perfil de liberación. Las cantidades relativas apropiadas pueden determinarse controlando los perfiles de liberación in vitro y/o in vivo para los agentes terapéuticos.

[0070] Las mejores condiciones para la aplicación de recubrimiento son cuando el polímero y el agente farmacéutico tienen un disolvente común. Esto proporciona un recubrimiento húmedo que es una verdadera solución. Menos deseables, pero todavía utilizables, son los recubrimientos que contienen el producto farmacéutico como una dispersión sólida en una solución del polímero en disolvente. Bajo las condiciones de dispersión, se debe tener cuidado para asegurar que el tamaño de partícula del polvo farmacéutico dispersado, tanto el tamaño del polvo primario como sus agregados y aglomerados, sea lo suficientemente pequeño como para no causar una superficie de recubrimiento

irregular o para obstruir las ranuras del stent que tenemos que mantener sin recubrimiento. En los casos en los que se aplica una dispersión al stent y queremos mejorar la suavidad de la superficie del recubrimiento o asegurarnos de que todas las partículas del fármaco estén completamente encapsuladas en el polímero, o en los casos en que deseamos reducir la velocidad de liberación del fármaco, depositado ya sea por dispersión o solución, podemos aplicar una capa superior transparente (solo polímero) del mismo polímero utilizado para proporcionar una liberación sostenida del fármaco u otro polímero que restrinja aún más la difusión del fármaco fuera del recubrimiento. La capa superior se puede aplicar mediante recubrimiento por inmersión con mandril como se describió anteriormente o mediante recubrimiento por pulverización (la pérdida de recubrimiento durante la aplicación por pulverización es menos problemática para la capa superior transparente, ya que no se incluye el fármaco costoso). El recubrimiento por inmersión del recubrimiento superior puede ser problemático si el fármaco es más soluble en el disolvente del recubrimiento que el polímero y el recubrimiento transparente redissuelve el fármaco previamente depositado. Es posible que deba limitarse el tiempo empleado en el baño de inmersión para que el fármaco no se extraiga al baño libre de fármacos. El secado debe ser rápido para que el fármaco previamente depositado no se difunda completamente en la capa superior.

[0071] La cantidad de agente terapéutico dependerá del fármaco concreto empleado y de la afección médica que se esté tratando. Normalmente, la cantidad de fármaco representa aproximadamente 0,001% a aproximadamente 70%, más normalmente aproximadamente 0,001% a aproximadamente 60%, más normalmente aproximadamente 0,001% a aproximadamente 45% en peso del recubrimiento.

[0072] La cantidad y el tipo de polímeros empleados en la capa de recubrimiento que contiene el agente farmacéutico variarán dependiendo del perfil de liberación deseado y la cantidad de fármaco empleado. El producto puede contener mezclas de polímeros iguales o diferentes que tienen diferentes pesos moleculares para proporcionar el perfil de liberación o la consistencia deseados para a. formulación dada.

[0073] Los polímeros absorbibles en contacto con fluidos corporales que incluyen sangre o similares, experimentan una degradación gradual (principalmente a través de hidrólisis) con la liberación concomitante del fármaco dispersado durante un período sostenido o prolongado (en comparación con la liberación de una solución salina isotónica). Los polímeros no absorbibles y absorbibles pueden liberar el fármaco dispersado por difusión. Esto puede dar como resultado un suministro prolongado (durante, por ejemplo, de 1 a 2.000 horas, preferiblemente de 2 a 800 horas) de cantidades efectivas (por ejemplo, 0,001  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-min}$  a 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-min}$ ) del fármaco. La dosis se puede adaptar al individuo que se está tratando, la gravedad de la afección, la opinión del médico que prescribe, y similares.

[0074] Las formulaciones individuales de fármacos y polímeros se pueden probar en modelos *in vitro* e *in vivo* apropiados para lograr los perfiles de liberación de fármaco deseados. Por ejemplo, un fármaco podría formularse con un polímero (o mezcla), recubrirse con un stent y colocarse en un sistema de fluido en circulación o en circulación (como la PBS al 4% de albúmina bovina). Se podrían tomar muestras del fluido en circulación para determinar el perfil de liberación (como por HPLC). La liberación de un compuesto farmacéutico a partir de un recubrimiento de stent en la pared interior de un lumen podría modelarse en un sistema porcino apropiado. El perfil de liberación del fármaco podría luego controlarse por medios apropiados, como tomar muestras en momentos específicos y analizar las muestras para determinar la concentración del fármaco (utilizando HPLC para detectar la concentración del fármaco). La formación de trombos puede modelarse en modelos animales utilizando los métodos de imagen  $^{111}\text{In}$ -platelet descritos por Hanson y Barker, Proc. Natl. Acad. Sci, USA 85:3184-3188 (1988). Después de este o de otros procedimientos similares, los expertos en la técnica podrán formular una variedad de formulaciones de recubrimiento del stent.

#### Despliegue

[0075] El stent de esta invención se puede implementar mediante una serie de sistemas y métodos de administración. Estos sistemas y métodos de administración dependerán de si el stent se expande mediante autoexpansión o fuerzas de expansión radial. Los métodos de la invención están diseñados para minimizar el riesgo y/o el grado de reestenosis en un paciente que ha sufrido una lesión vascular localizada, o que está en riesgo de oclusión vascular debido a la presencia de enfermedad aterosclerótica avanzada.

[0076] Normalmente, la lesión vascular se produce durante un procedimiento angiográfico para abrir un vaso parcialmente ocluido, como una arterial vascular periférica o coronaria. Alternativamente, el stent puede introducirse en un sitio de estrechamiento vascular y expandirse usando el globo para abrir directamente la porción estrechada del vaso (es decir, el sitio de la enfermedad de lesión vascular). En el primer procedimiento angiográfico mencionado, primero se coloca un catéter con globo en el sitio de oclusión, y se infla y desinfla un globo del extremo distal una o más veces para forzar la apertura del vaso ocluido. Esta expansión del vaso, que en particular involucra traumas superficiales en la pared del vaso donde la placa puede desprenderse, a menudo produce una lesión suficientemente localizada para que el vaso responda con el tiempo por la proliferación y reclusión de las células cerca del stent implantado. No es sorprendente que la aparición o la gravedad de la reestenosis a menudo esté relacionada con la extensión del estiramiento del vaso involucrado en el procedimiento de angioplastia.

5 [0077] Se pretende que la presente invención se use sin limitaciones para cualquier método particular de tratamiento terapéutico de un sitio vascular, y se puede usar con cualquiera de las técnicas descritas anteriormente, o con técnicas alternativas para enfermedades vasculares y lesiones, como se conoce. Al poner en práctica la presente invención, el stent se coloca en su estado contraído normalmente en el extremo distal de un catéter, ya sea dentro del lumen del catéter, o en un estado contraído en un globo del extremo distal. Luego, el extremo del catéter distal se guía al sitio de la lesión o al sitio de la oclusión potencial, y se libera del catéter, por ejemplo, tirando de una funda que cubre el stent para liberar el stent en el sitio, si el stent es auto-expandible o expandiendo el stent en un globo mediante inflado del globo, hasta que el stent haga contacto con las paredes del vaso, en efecto, implantando el stent en la pared del tejido en el sitio.

10 [0078] Para ver mejor el stent a medida que se desplaza a lo largo de la vasculatura del paciente, se pueden incluir materiales radiopacos sobre o dentro del stent. Estos materiales incluyen, pero no se limitan a, materiales que comprenden yodo o derivados de yodo, tales como; por ejemplo, iohexil y iopamidol, que son detectables por rayos x.

15 [0080] Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, será fácilmente evidente para los expertos en la técnica a la luz de las enseñanzas de esta invención que ciertos cambios y se pueden hacer modificaciones al mismo sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Fabricación del nuevo Stent

20 [0081] Un stent se fabrica a partir de aleación de cromo-cobalto (MP35N). Se corta con láser a partir de tubos de cromo-cobalto cuya ID varía de 1,2 mm a 1,8 mm. Para acomodar una amplia gama de diámetros de expansión, el stent tiene 6 o 9 coronas. El stent de 6 coronas (SV) se puede expandir hasta 3,0 mm, y el stent de 9 coronas (MV) se puede expandir hasta 4,0 mm, la longitud del stent puede variar de 9,5 mm a 36,5 mm. Cada patrón se compone de una serie de anillos corrugados alineados a lo largo de un eje longitudinal común. Cada anillo está conectado al anillo adyacente por tres enlaces/conectores alineados en la dirección longitudinal (consulte la Figura I). La característica única de este stent es que los enlaces finales son rectos, mientras que el resto de los enlaces son serpentinos.

Ejemplo 2. Una descripción de la medición de la fuerza de giro y la comparación con el stent con Conectores Uniformes.

30 [0082] Se desarrolló un nuevo método de prueba para evaluar la resistencia al vuelco de diferentes diseños del stent. Las figuras 3 a-c representan el dispositivo de prueba y el método de prueba. El stent se enroscó en un mandril con la corona final del stent sobresaliendo del mandril. Se colocó en un probador de tracción y se colocó una aguja (5) unida a un medidor de fuerza sobre la corona expuesta del stent. La fuerza requerida para desplazar la corona a una distancia dada se usó para comparar la fuerza de giro de los diferentes diseños.

35 [0083] Se descubrió que, la resistencia al vuelco, y por lo tanto, a la distorsión longitudinal, se mejoró considerablemente al reemplazar los enlaces-s de los extremos con enlaces rectos. La siguiente tabla muestra los resultados de las dos iteraciones de diseño. Además, como la mayoría de los conectores siguen siendo enlaces-s, la flexibilidad del stent y el rastreo no se sacrificaron. Se obtuvo un aumento del 52% en la resistencia al giro/distorsión utilizando un stent del Ejemplo 1 en comparación con un stent con tres segmentos de conector en forma de s que unen el segmento anular terminal con un segmento anular interno adyacente. Ver Tabla 1.

Rev. del diseño	Fuerza de vuelco promedio (N)
<i>Fuerza de vuelco con enlace-s en el extremo (Rev 13 resultados)</i>	0,150
<i>Fuerza de vuelco con enlace-recto en el extremo (Rev 16 resultados)</i>	0,228

Tabla 1.

Ejemplo 3. Minimizar el acortamiento de los stents

40 [0084] Los stents tienden a cortocircuitarse cuando se expanden desde un estado plegado (diámetro pequeño) a un diámetro mayor. Los extremos de los stents se expanden primero y pueden empujar los enlaces hacia adentro en la dirección axial, lo que provoca el acortamiento del stent. El problema se agrava a medida que los stents se vuelven más

flexibles con menos fuerza axial. Durante el desarrollo del stent de esta invención, un hallazgo inesperado fue que el acortamiento se redujo considerablemente al incorporar enlaces rectos en las bandas de los extremos e incrementar el número de enlaces de extremos de dos a tres. Los resultados a continuación muestran que al combinar enlaces triples con enlaces rectos al final, el acortamiento puede reducirse varios pliegues. Ver Tabla 2.

Rev. del diseño	Acortamiento máximo para un stent de 9,5mm (%)
<i>Enlace de 2 cuerpos con diseño de pico a valle (Rev 16 resultados)</i>	13,70
<i>Enlace de 3 cuerpos con diseño pico a pico (Rev 19 resultados)</i>	3,35

5           Tabla 2.

Ejemplo 4. Minimización de la compresión longitudinal de stents

10 [0085] Además del acortamiento, la compresión longitudinal se está convirtiendo en un problema creciente a medida que el stent se vuelve más fino. La compresión longitudinal es una distorsión que surge cuando los alambres de guía, los catéteres y los globos quedan atrapados en el borde (proximal al paciente) del stent durante los procedimientos de extracción o durante las intervenciones posteriores.

15 [0086] Durante el desarrollo del stent de esta invención, un hallazgo inesperado fue que el acortamiento se redujo considerablemente al incorporar enlaces rectos en las bandas de los extremos. Los tres enlaces rectos resistieron la deformación durante la expansión del stent e impidieron que los enlaces-s también colapsaran/se acortaran. Los resultados de la Tabla 1 a continuación se obtuvieron utilizando stents expandidos (3 mm) en un mandril de 2,6 mm de diámetro. Se aplicó una fuerza de 0,5 newtons a los stents utilizando un componente en forma de donut con un lumen de 2,65 mm en un dispositivo de prueba de materiales de Instron (Norwood, Massachusetts). La siguiente tabla compara la resistencia longitudinal de Element (2 conectores) frente a nuestro Biomatrix Flex actual (2 conectores) y con el "diseño de conector mixto" de esta invención. La configuración de conector mixto (con 3 enlaces) de esta invención dio  
20 una resistencia sorprendentemente superior a la compresión longitudinal sobre el otro sometido a ensayo.

Modelo de Stent (3,0 x 19mm)	Aplastamiento longitudinal (%)
BioMatrix Flex	28,6
Conector mixto (2 enlaces)	19,2
Conector mixto (3 enlaces)	3J3
Xience V	12,9
Promus Element	33,8
Integridad resuelta	17,7

[0087] Si bien la descripción anterior se refiere a realizaciones concretas de la presente invención, se entenderá que pueden realizarse muchas modificaciones sin apartarse del espíritu de la misma. Las reivindicaciones siguientes están destinadas a cubrir las modificaciones dentro del verdadero alcance y espíritu de la presente invención.

25

**REIVINDICACIONES**

1. Un stent radialmente expandible para su inserción en un vaso corporal con un cuerpo tubular (1), con una circunferencia, un extremo distal y un extremo proximal donde el cuerpo tubular comprende:  
5 una pluralidad de segmentos anulares (2) que definen un eje longitudinal donde cada segmento anular tiene una forma esencialmente en zigzag formando una serie de picos y valles donde la pluralidad de segmentos anulares comprende un segmento de extremo anular proximal y distal definiendo respectivamente los extremos distales y proximales del cuerpo tubular y al menos dos segmentos anulares posicionados internamente entre los dos segmentos anulares extremos; y,  
10 una pluralidad de segmentos conectores (3, 4) colocados paralelos al eje longitudinal y puenteando los segmentos anulares donde los segmentos conectores (3) entre los segmentos extremos anulares y sus segmentos internos anulares adyacentes son rectos, y al menos el 90% de los segmentos conectores (4) entre los segmentos anulares internos son arqueados;  
caracterizado porque los segmentos de conector entre los segmentos extremos anulares y sus segmentos internos anulares adyacentes son exactamente tres en número.
- 15 2. El stent de la reivindicación 1, donde los picos y valles de los segmentos anulares están desfasados 180° con el segmento anular adyacente a él de tal manera que los picos de un primer y un tercer segmento anular se extiendan hacia un segundo segmento anular posicionado entre el primer y tercer segmentos y están alineados longitudinalmente con los valles del segundo segmento anular.
- 20 3. El stent de la reivindicación 1, en donde los segmentos de conector recto entre segmentos extremos anulares y sus segmentos internos anulares adyacentes están situados equidistantes entre sí a lo largo de la circunferencia del cuerpo tubular.
- 25 4. El stent de la reivindicación 1, en donde los picos y valles de los segmentos anulares están en fase con el segmento anular adyacente a él de tal manera que los picos de un primer y un tercer segmento anular se extiendan hacia un segundo segmento anular posicionado entre el primer y el tercer segmento y están alineados longitudinalmente con los picos del segundo segmento anular.
5. El stent de la reivindicación 1, en donde los segmentos de conector entre el segmento final anular distal y los siguientes dos segmentos anulares posicionados internamente son rectos.
6. El stent de la reivindicación 1, en donde la fuerza de giro requerida para deformar catastróficamente el stent es mayor que 0,2 newtons.
- 30 7. El stent de la reivindicación 1, en donde el cuerpo tubular es un metal.
8. El stent de la reivindicación 7, en donde el metal es una aleación de cromo cobalto.
9. El stent de la reivindicación 1, que comprende además un recubrimiento que eluye el fármaco.
10. El stent de la reivindicación 9 que comprende rapamicina o un derivado 40-O de rapamicina.
11. El stent de la reivindicación 1, en donde el stent tiene dimensiones para soportar una arteria coronaria.
- 35 12. El stent de la reivindicación 1, en donde el stent tiene dimensiones para soportar una arteria periférica.
13. Un método para fabricar un stent expandible radialmente para su inserción en un vaso corporal, en el que el stent es como se define en cualquier reivindicación precedente, el método incluye:  
40 formar un cuerpo tubular del stent para tener una pluralidad de segmentos anulares que definen un eje longitudinal donde cada segmento anular tiene una forma esencialmente en zigzag formando una serie de picos y valles donde la pluralidad de segmentos anulares comprende un segmento de extremo anular proximal y distal definiendo respectivamente los extremos distales y proximales del cuerpo tubular y al menos dos segmentos anulares posicionados internamente entre los dos segmentos anulares extremos; y,  
una pluralidad de segmentos de conector colocados paralelos al eje longitudinal y puenteando los segmentos anulares donde los segmentos de conector entre los segmentos extremos anulares y sus segmentos internos

anulares adyacentes son rectos y son exactamente tres en número, y al menos el 90% de los segmentos de conector entre los segmentos anulares internos están arqueados.

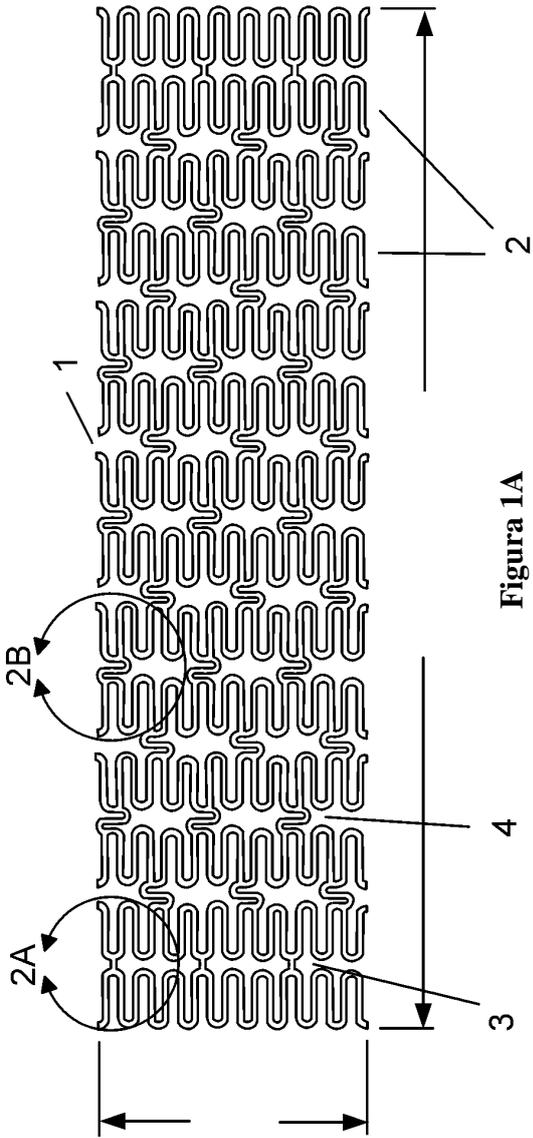


Figure 1A

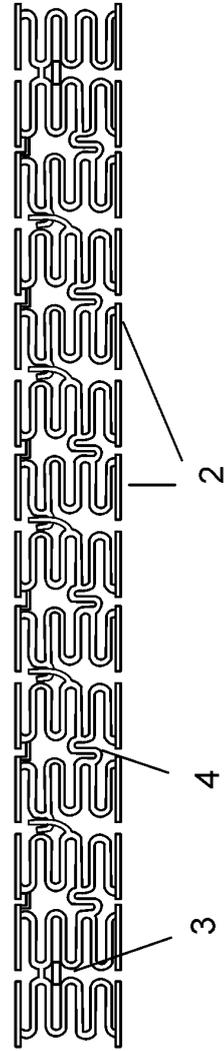


Figure 1B

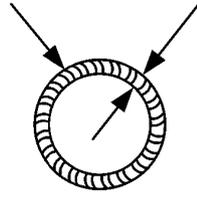
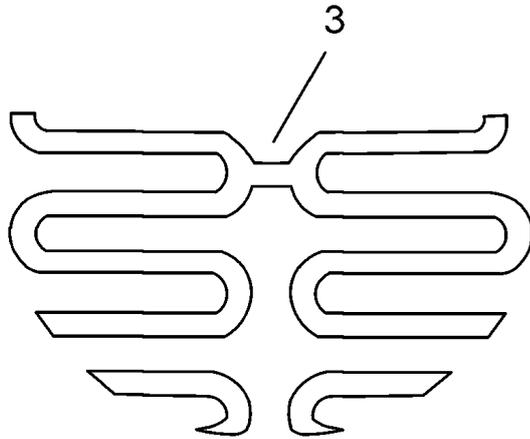
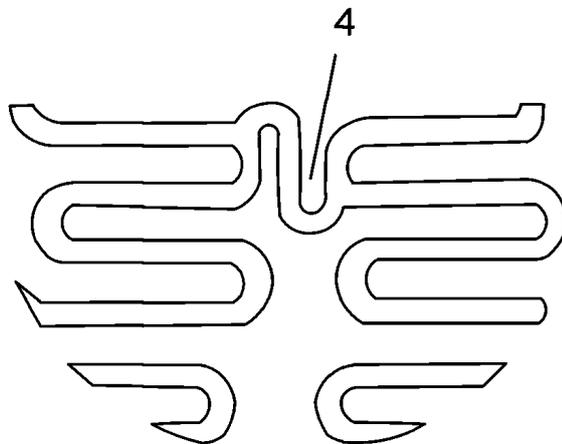


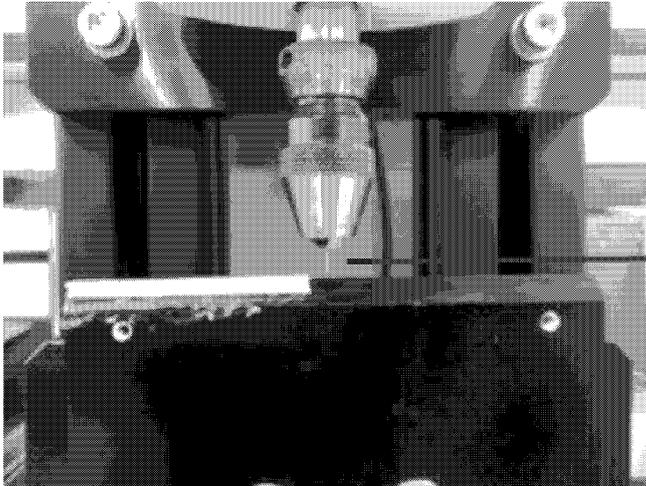
Figure 1C



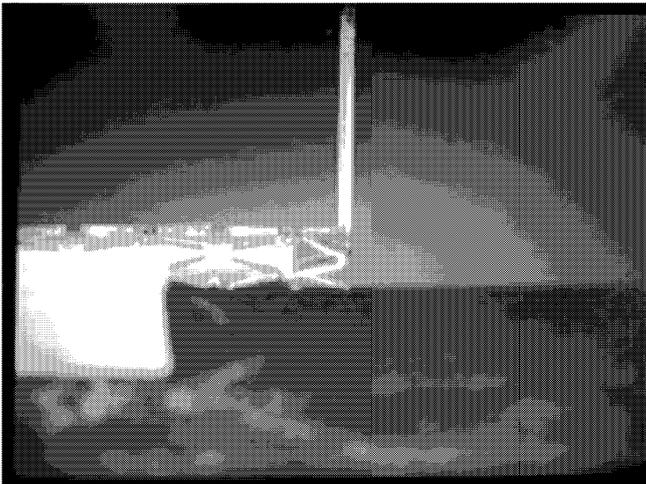
**Figura 2A**



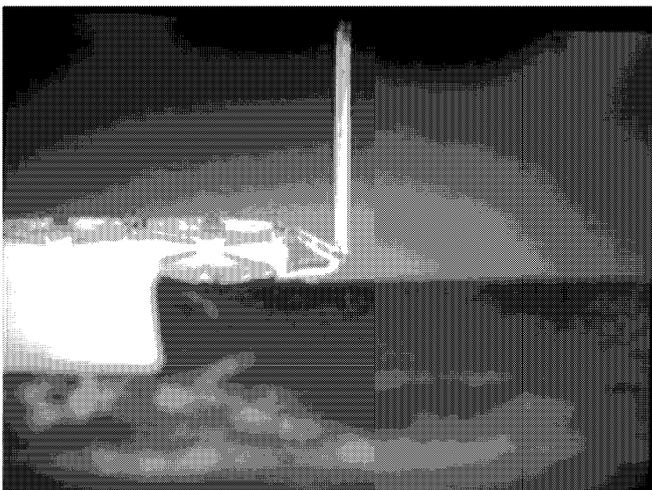
**Figura 2B**



**Figura 3A**



**Figura 3B**



**Figura 3C**