

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 815**

51 Int. Cl.:

<b>A61L 29/04</b>	(2006.01)
<b>A61L 29/08</b>	(2006.01)
<b>A61L 29/16</b>	(2006.01)
<b>A61M 25/10</b>	(2013.01)
<b>A61L 29/14</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2013 PCT/US2013/058171**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14039626**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2013 E 13766750 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2892578**

54 Título: **Dispositivos, sistemas y métodos de revestimiento retráctil**

30 Prioridad:

**05.09.2012 US 201261697269 P**  
**15.03.2013 US 201361789949 P**  
**04.09.2013 US 201314018053**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.10.2019**

73 Titular/es:

**W. L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)**  
**555 Paper Mill Road**  
**Newark, DE 19711, US**

72 Inventor/es:

**CAMPBELL, CAREY, V.;**  
**CLEEK, ROBERT, L.;**  
**CULLY, EDWARD H.;**  
**HEICKSEN, PETER;**  
**HOLLAND, THERESA, A.;**  
**KRANZLER, THANE, L.;**  
**LI, MEI;**  
**STEINHAUS, BRUCE M.;**  
**TRAPP, BENJAMIN, M.;**  
**TRIEBES, THOMAS, G. y**  
**VONESH, MICHAEL J.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 726 815 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Dispositivos, sistemas y métodos de revestimiento retráctil

Antecedentes

5 La administración sistémica de agentes terapéuticos trata el cuerpo como un conjunto, aunque la enfermedad a tratarse pueda estar localizada. En algunos casos de enfermedad localizada, la administración sistémica puede no ser deseable dado que los fármacos pueden tener efectos no deseados en partes del cuerpo que no se tratarán o dado que el tratamiento de la parte enferma del cuerpo requiere una alta concentración de un fármaco que puede no ser alcanzable por la administración sistémica.

10 Es, por lo tanto, con frecuencia, deseable administrar agentes terapéuticos solamente a sitios localizados dentro del cuerpo. Ejemplos comunes de dónde se necesita esto incluyen casos de enfermedad localizada (p.ej., enfermedad coronaria) y oclusiones, lesiones u otra enfermedad en lúmenes corporales. Varios dispositivos y métodos para la administración localizada de fármacos son conocidos. En un ejemplo, dichos dispositivos son balones de administración de fármacos, y los métodos de su uso incluyen las etapas de recubrir un balón fijado a un catéter balón con un fármaco y una matriz portadora, insertar el catéter en un vaso sanguíneo, seguir el balón hasta una ubicación deseada y expandir el balón contra el tejido circundante para transferir el fármaco localmente en el sitio de tratamiento previsto.

20 Una de las potenciales desventajas de la administración localizada de fármacos es la posibilidad de liberación prematura o involuntaria del fármaco, la matriz portadora y/o la combinación fármaco/matriz portadora. Ello puede ocurrir durante el seguimiento y la colocación en el sitio de tratamiento de un dispositivo de administración de fármacos y posadministración mientras el dispositivo se retira del cuerpo. Dicha liberación involuntaria puede resultar de la difusión del fármaco, contacto del dispositivo con áreas próximas al sitio de tratamiento, o lavado del fármaco de la superficie del dispositivo de administración debido al flujo sanguíneo. Ello es de particular interés cuando el dispositivo comprende un agente terapéutico de un tipo o dosis que no se pretende liberar al tejido o sangre fuera del sitio de tratamiento.

25 Los fármacos o componentes de recubrimiento aplicados de esta manera no deseada pueden ser en forma particulada o pueden ser en solución. La liberación en sentido descendente de partículas indeseables se conoce como "particulación". Por ejemplo, la particulación de grandes partículas puede crear problemas como, por ejemplo, isquemia en tejidos, especialmente en tejidos suministrados por vasos sanguíneos de diámetro pequeño. Además, los efectos resultantes de la biodistribución de dichas partículas no se comprenden bien y pueden resultar en efectos adversos.

30 Cuando se combina un fármaco con un dispositivo implantable, el fármaco puede ser en una forma sólida (como un particulado o cristal) pero se libera, preferiblemente, del dispositivo como una molécula solubilizada (o como una partícula no soluble de tamaño conocido en una matriz solubilizada). Se cree que las ventajas de la administración localizada, solubilizada de fármacos son la distribución uniforme de fármacos en el sitio de tratamiento, la biodistribución conocida de fármacos y la evitación de la particulación.

40 El documento WO 03/015 677 se refiere a un dispositivo médico usado para contactar fluidos biológicos. El dispositivo incluye una capa preformada exterior e interior y una capa intermedia entre las capas interior y exterior. La capa intermedia incluye una sustancia bioactiva de permeado como, por ejemplo, un fármaco o profármaco. Una de las capas interior y exterior es permeable al fármaco o profármaco para permitir la liberación hacia el fluido biológico.

45 Según las potenciales desventajas de la administración localizada actual de fármacos, existe una necesidad de dispositivos y métodos que permitan la administración localizada y controlada de fármacos, en especial, agentes solubles o hidratados, a sitios de tratamiento específicos dentro de un cuerpo de mamífero que evite la liberación prematura o involuntaria de fármacos lejos del sitio de tratamiento previsto, mientras asegura que la dosificación deseada ocurre.

Compendio

La presente invención provee un dispositivo médico según se describe en las reivindicaciones anexas.

50 La presente descripción está dirigida a un dispositivo médico expansible que tiene un revestimiento exterior retráctil que permite la administración localizada, a petición, de un agente terapéutico a un vaso u otro lumen de cavidad, mientras que no administra o libera sustancialmente dicho agente terapéutico mientras el dispositivo se está siguiendo o posicionando en el sitio de tratamiento deseado.

La presente descripción está dirigida a un dispositivo médico que comprende un revestimiento exterior retráctil que tiene al menos un elemento de diámetro reducible que forma dicho revestimiento. Elementos de diámetro reducible

pueden ser selectivamente permeables o sustancialmente impermeables con el fin de limitar la liberación no deseada de un agente terapéutico y/o de evitar la particulación durante el seguimiento.

En una realización, se provee un dispositivo médico que comprende:

- a. un miembro expansible que tiene una superficie exterior;
- 5 un recubrimiento que comprende un agente terapéutico dispuesto alrededor de dicho miembro expansible; y
- b. un revestimiento que comprende un elemento de diámetro reducible que comprende una forma tubular aplanada, dicha forma tubular aplanada formada a partir de una cinta helicoidalmente enrollada que es aplanada y se dispone alrededor de dicho miembro expansible en una orientación longitudinal, circunferencial o helicoidal;
- 10 c. en donde, cuando dicho miembro expansible se expande, dicho elemento de diámetro reducible se alarga y reduce en ancho y, de esta manera, expone al menos una porción de dicho recubrimiento.

En una realización adicional, la forma tubular aplanada del dispositivo médico tiene un lumen. En una realización adicional, la forma tubular aplanada se enrolla helicoidalmente. En una realización adicional, la forma tubular aplanada además comprende un recubrimiento que comprende un agente terapéutico dispuesto dentro del lumen de dicha forma tubular.

- 15 En una realización adicional, el elemento de diámetro reducible del dispositivo médico es selectivamente permeable.

En una realización adicional, el revestimiento del dispositivo médico se cubre con un agente humectante.

En una realización adicional, el elemento de diámetro reducible del dispositivo médico comprende un material de diámetro reducible seleccionado de la membrana ePTFE, poliamida ePE, poliuretano, silicona o polietileno.

- 20 En una realización adicional, el elemento de diámetro reducible del dispositivo médico comprende una tira de película. En una realización adicional, el elemento de diámetro reducible comprende una tira de película que es de una hoja o de múltiples hojas.

En una realización adicional, el elemento de diámetro reducible del dispositivo médico tiene un ancho inicial de al menos 1  $\mu\text{m}$ . En una realización adicional, el elemento de diámetro reducible del dispositivo médico tiene un ancho inicial de al menos 1  $\mu\text{m}$  a 10 mm.

- 25 Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención se describirán en conjunto con los dibujos anexos. Los dibujos anexos se incluyen para proveer mayor comprensión de la invención y se incorporan a y constituyen una parte de la presente memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la invención y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la invención. Las figuras no se dibujan a escala.

- 30 La Figura 1A ilustra una vista lateral de un catéter balón general que tiene un cuerpo tubular alargado con un balón en un primer estado no expandido.

La Figura 1B ilustra una sección transversal del balón de administración de fármacos de la invención en su primer estado no expandido.

- 35 La Figura 1C ilustra una sección transversal del balón de administración de fármacos de la invención en su primer estado no expandido que tiene una capa estructural.

Las Figuras 2A y 2B muestran micrográficos de realizaciones de una microestructura selectivamente permeable.

Las Figuras 3A a 3C ilustran vistas en sección transversal de un dispositivo que no forma parte de la invención reivindicada, dicho dispositivo comprendiendo un revestimiento exterior que tiene una forma tubular acoplada a un miembro de retracción que se muestra en un estado cubierto (3A y 3B) y replegado (3C).

- 40 Las Figuras 4A y 4F ilustran vistas laterales de una realización que comprende un revestimiento exterior que tiene un elemento de diámetro reducible enrollado helicoidalmente alrededor de un miembro expansible que se muestra en un estado no expandido (4A, 4C y 4E) y expandido (4B, 4D y 4F).

- 45 Las Figuras 4G y 4J ilustran vistas laterales de una realización que comprende un revestimiento exterior que tiene al menos dos elementos anulares de diámetro reducible adyacentes entre sí que se muestran en un estado no expandido (4G y 4I) y expandido (4H y 4J).

Las Figuras 4K y 4L ilustran vistas laterales de una realización que comprende un revestimiento exterior que tiene al menos dos elementos de diámetro reducible longitudinalmente orientados y adyacentes entre sí en un estado no expandido (4K) y expandido (4L).

5 Las Figuras 5A a 5B ilustran un dispositivo que comprende un revestimiento exterior que tiene una cubierta divisible en un estado no expandido (5A) y expandido (5B).

Las Figuras 6A y 6B ilustran una realización que comprende un revestimiento exterior que tiene una cubierta de diámetro reducible con costuras estructuralmente debilitadas en un estado no expandido (6A) y expandido (6B).

10 Las Figuras 7A a 7B ilustran un dispositivo que no forma parte de la invención reivindicada, dicho dispositivo comprendiendo un revestimiento exterior que tiene una envoltura divisible en un estado no expandido (7A) y expandido (7B).

Las Figuras 7C a 7D ilustran una vista en sección transversal longitudinal de un dispositivo que no forma parte de la invención reivindicada, dicho dispositivo comprendiendo un revestimiento exterior que tiene una envoltura divisible en un estado no expandido (7C) y expandido (7D).

15 Las Figuras 8A a 8D ilustran un dispositivo que no forma parte de la invención reivindicada, dicho dispositivo comprendiendo un revestimiento exterior que tiene al menos una característica dilatada en un estado no expandido (8A y 8C) y expandido (8B y 8D).

Las Figuras 9A a 9B ilustran una realización de administración de fármacos de la presente descripción que comprende un catéter que puede seguirse hasta un área objetivo y también expandirse por un dispositivo expansible como, por ejemplo, un balón médico.

20 Las Figuras 10A a 10D ilustran las etapas procedimentales para un método de uso, que no forma parte de la invención, mediante el empleo de la realización que se muestra en las Figuras 9A a 9B.

Las Figuras 11A a 11C ilustran las etapas para llevar a cabo una construcción de administración de agentes que comprende un elemento de diámetro reducible helicoidalmente enrollado alrededor de un miembro expansible.

#### Descripción detallada de las realizaciones

25 Ciertas realizaciones de la presente descripción están dirigidas a un revestimiento humectable o selectivamente permeable que puede permitir al menos la hidratación parcial de un agente terapéutico subyacente mientras evita la liberación de dicho agente terapéutico en un estado no expandido. Los revestimientos retráctiles se construyen con elementos de diámetro reducible que se reducen en diámetro mientras el elemento se alarga y, de esta manera, exponen una superficie subyacente. Las presentes realizaciones pueden utilizarse con construcciones de administración de agentes como, por ejemplo, un catéter que comprende una construcción de administración de agentes para la transferencia de al menos un agente terapéutico a un sitio deseado dentro de un cuerpo de mamífero. La construcción de administración de agentes terapéuticos de la presente invención comprende estructuras adicionales que aseguran la administración de fármacos al sitio objetivo sin pérdida de fármacos significativa durante el seguimiento del dispositivo al sitio objetivo. La construcción de administración de agentes comprende un miembro expansible. En otra realización, dicho miembro expansible es un balón médico. (Según su uso en la presente memoria, balón y balón médico se usan de manera intercambiable, a menos que se especifique lo contrario).

40 En aras de la claridad, las figuras, la descripción y los ejemplos describen e ilustran una construcción de administración de agentes que comprende un balón médico. Sin embargo, la invención no pretende limitarse a la presente realización.

Ahora se hará referencia en detalle a realizaciones de la presente descripción, ejemplos de la cual se ilustran en los dibujos anexos.

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

45 El cuerpo tubular alargado 102 tiene un extremo de control proximal 106 y un extremo funcional distal 108. El catéter balón también tiene un lumen de alambre guía proximal 110 que se extiende a través de la longitud del cuerpo tubular alargado 102 y abandona el extremo distal en un puerto de alambre guía 112. El catéter balón que se muestra es en una configuración "Sobre el Alambre", como se conoce comúnmente en la técnica. De manera alternativa, el catéter puede tener un puerto de alambre guía ubicado a medio camino entre los extremos proximal y distal y, por lo tanto, puede tener una configuración de "Intercambio Rápido", como se conoce comúnmente en la técnica. El catéter balón 100 también incorpora un puerto de inflado proximal 114 que permite la comunicación fluida entre el puerto de inflado 114 y el lumen del balón 104. La longitud y el diámetro interior y exterior del cuerpo tubular se seleccionan según la aplicación deseada del dispositivo médico. El cuerpo tubular tiene, en general, una

configuración en sección transversal circular. Sin embargo, configuraciones ovaladas y otras en sección transversal también pueden usarse. En una realización, dicho catéter balón es compatible con alambres guía de 0,965, 0,889, 0,457 o 0,356 mm (0,038", 0,035", 0,018" o 0,014", 0,010"), o alambres guía convencionales similares.

5 El cuerpo tubular debe tener suficiente integridad estructural para permitir que el dispositivo médico avance a ubicaciones vasculares distales sin flexionarse o doblarse tras la inserción. Varias técnicas se conocen para la fabricación de los cuerpos tubulares. En una realización, el cuerpo tubular se fabrica mediante extrusión de un polímero biocompatible.

10 La invención también está dirigida a un dispositivo médico expansible que administra un agente terapéutico a un sitio vascular mediante el uso de la administración "a petición" coherente mientras no administra o libera sustancialmente el(los) agente(s) terapéutico(s) mientras el dispositivo se sigue hasta una ubicación deseada dentro de la vasculatura. El dispositivo médico de la invención actual comprende un miembro expansible con (o sin) una capa estructural o de sustrato en el miembro expansible, al menos un recubrimiento hidrofílico que comprende al menos un agente terapéutico dispuesto en el miembro expansible o capa estructural, y un revestimiento exterior que comprende una microestructura selectivamente permeable dispuesta alrededor del recubrimiento. Durante el uso, el recubrimiento hidrofílico subyacente se convierte en hidratado o parcialmente hidratado y facilita la transferencia de fluidos a lo largo del revestimiento exterior. Sin embargo, dicha microestructura del revestimiento exterior en el estado no expandido evita la liberación prematura y no deseada de dicho agente terapéutico.

20 Tras la expansión, el revestimiento exterior puede configurarse para replegar o de otra manera exponer la capa subyacente. Mientras la capa subyacente se expone, al menos una porción del recubrimiento se expone y administra al sitio de tratamiento. El recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado comprende un agente terapéutico, y una vez que el revestimiento exterior se repliega, el agente terapéutico se transfiere al tejido circundante. En una realización, dicho miembro expansible es un balón médico.

25 La construcción de administración de agentes de la invención comprende varios aspectos para ayudar a controlar la administración de agentes terapéuticos desde un miembro expansible. La Figura 1B es una sección transversal de una construcción de administración de agentes que comprende un balón en su primer estado no inflado. La construcción comprende un balón 204, un recubrimiento hidrofílico 250 sobre el balón 204 y un revestimiento exterior 220. El recubrimiento hidrofílico 250 además comprende al menos un agente terapéutico 230. También se ilustra un lumen de alambre guía 210 que se extiende a través de la longitud del balón. En una realización, dicho recubrimiento hidrofílico está sustancialmente deshidratado con anterioridad a la inserción del dispositivo en la vasculatura. En otra realización, el revestimiento exterior 220 se fabrica con un material que tiene una microestructura permeable. En otra realización, el revestimiento exterior 220 se enrolla o pliega sobre el recubrimiento hidrofílico 250 en un primer diámetro no inflado.

35 Tras la retracción, el recubrimiento 250 se expone al menos parcialmente al entorno circundante. Se comprenderá que el recubrimiento 250 puede, en algunas realizaciones, ser hidrofílico. En otra realización, tras la expansión del balón 204 y repliegue del revestimiento 220, el recubrimiento hidrofílico 250 migra al entorno circundante en un estado hidratado o parcialmente hidratado. En otra realización, el revestimiento exterior 220 se humedece antes de la expansión para permitir la hidratación o hidratación parcial del recubrimiento hidrofílico 250. En otra realización, dicho revestimiento se humedece al menos parcialmente antes de la expansión. En otra realización, el recubrimiento 250 es adherente al tejido y permanece adherido al tejido objetivo incluso después de que el dispositivo se retira. La presente realización permite la transferencia continuada de fármacos desde el recubrimiento adherente en la interfaz de tejido hasta que el recubrimiento adherente al tejido se disipa del tejido objetivo, según se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos 2010/0233266 copendiente y coasignada. En otra realización, el recubrimiento comprende un gel tixotrópico.

45 Los materiales que pueden exhibir microestructuras permeables se conocen en la técnica. Estos incluyen, pero sin limitación a, estructuras fibriladas como, por ejemplo, fluoropolímeros expandidos (por ejemplo, politetrafluoroetileno expandido (ePTFE)) o polietileno expandido (según se describe en la Patente de Estados Unidos 6,743,388); estructuras fibrosas (como, por ejemplo, telas tejidas o trenzadas; mallas no tejidas de fibras, microfibras, o nanofibras; materiales fabricados a partir de procesos como, por ejemplo, electrohilado o centrifugado; materiales de polímeros que consisten en materiales fundidos o procesables en solución como, por ejemplo, fluoropolímeros, poliamidas, poliuretanos, poliolefinas, poliésteres, ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), y carbonato de trimetileno (TMC), y similares; películas con aberturas creadas durante el procesamiento (como, por ejemplo, agujeros perforados con láser o mecánicamente); espumas de celda abierta; membranas microporosas fabricadas con materiales como, por ejemplo, fluoropolímeros, poliamidas, poliuretanos, poliolefinas, poliésteres, PGA, PLA, TMC, y similares; materiales porosos de poliglicólido-co-carbonato de trimetileno (PGA:TMC) (según se describe en la Patente de Estados Unidos 8,048,503); o combinaciones de los de más arriba. El procesamiento de los materiales de más arriba puede usarse para modular, mejorar o controlar la permeabilidad. Dicho procesamiento puede ayudar a cerrar la microestructura (por consiguiente, permeabilidad más baja) o ayudar a abrir la microestructura, o una combinación de ambos. Dicho procesamiento, que puede ayudar a cerrar la microestructura, puede incluir, pero sin limitación a ello: calandrado, recubrimiento (de manera discontinua o continua), compactación, densificación,

coalescencia, ciclo térmico o retracción y similares. Dicho procesamiento, que puede ayudar a abrir la microestructura, puede incluir, pero sin limitación a ello: expansión, perforación, corte en tiras, densificación con patrones y/o recubrimiento, y similares. En otra realización, dichos materiales comprenden microporos entre nodos interconectados por fibrillas como, por ejemplo, en ePTFE. En otra realización, dicho material comprende microporos en un ePTFE esencialmente sin nodos, según se describe en la Patente de Estados Unidos 5,476,589.

En otra realización de la invención, la(s) superficie(s) o configuración hacia afuera del material de revestimiento puede(n) modificarse con texturas, salientes, puntas, alambres, hojas, marcadores, depresiones, ranuras, recubrimientos, partículas y similares. En otra realización de la invención, la(s) superficie(s) o configuración hacia afuera del material de revestimiento puede(n) modificarse con agujas, cánulas, y similares. Dichas modificaciones pueden servir varios propósitos como, por ejemplo, para modificar tejidos en los cuales se administrarán (o se han administrado) agentes terapéuticos, controlar la colocación del sistema de la invención, y dirigir la transferencia de fluidos. Dichas texturas pueden ayudar en la transferencia aumentada de un agente terapéutico a, más profundamente y/o hacia tejidos más profundos. De manera opcional, los recubrimientos pueden ayudar en la humectación microscópica o macroscópica de dicho material de revestimiento. En una realización, dicho recubrimiento de dicho material de revestimiento comprende alcohol de polivinilo reticulado (es preciso ver, p.ej., la Patente de Estados Unidos 7,871,659). En otra realización, dicho recubrimiento de dicho material de microestructura permeable comprende un recubrimiento de heparina como, por ejemplo, aquellos que se describen en las Patentes de Estados Unidos 4,810,784 y 6,559,131.

En otra realización de la invención, la(s) ubicación(es) de la microestructura permeable puede(n) variar. Por ejemplo, un revestimiento puede construirse de modo que solo una porción de su microestructura sea permeable. Dicha configuración puede ser deseable donde no se desea que la transferencia de fluidos ocurra, por ejemplo, en uno o ambos extremos del dispositivo médico expansible de la invención. Ello puede ser deseable donde múltiples dispositivos de administración de fármacos se usarán en una anatomía específica, y será indeseable superponer sitios de tratamiento, a saber, administrar demasiados fármacos a un sitio particular.

En otra realización, el revestimiento puede contener o puede marcarse con marcadores radiopacos o puede construirse para que sea radiopaco en su totalidad. Dichos indicadores radiopacos se usan por los médicos para seguir y colocar, de manera adecuada, un dispositivo médico expansible de la invención.

Según su uso en la presente memoria, el término "microestructura permeable" se refiere a una estructura o material que permite el flujo de entrada de un fluido, pero limita o restringe el flujo de salida de un recubrimiento hidratado o al menos parcialmente hidratado, cuando está en un estado no expandido. Una persona con experiencia en la técnica apreciará varios métodos de ensayo que caracterizan la permeabilidad. Dichos métodos incluyen, pero sin limitación a ello, caracterizaciones de flujo de aire o líquido a lo largo de la microestructura en un diferencial de presión dado, caracterización que determina el diferencial de presión en el cual diferentes fluidos penetran la microestructura como, por ejemplo, Presión de Entrada de Agua o Punto de Burbuja, caracterización de porosidad, y caracterización visual como, por ejemplo, espaciado inter-nodal o inter-fibrilla según se mide a partir de una imagen (p.ej., a partir de un microscopio electrónico de barrido o microscopio óptico).

Según su uso en la presente memoria, los términos "microporos" y "microporoso/a(s)" se refieren a aberturas en materiales, por ejemplo, el área entre nodos ePTFE y fibrillas. Normalmente, como en el caso de ePTFE, dichos microporos contienen aire cuando el material no está "humedecido".

Según su uso en la presente memoria, los términos "humedecer", "empapar" y "humedecido/a(s)" se refieren al desplazamiento de aire en un material microporoso por un fluido. La humectación de un material reduce la resistencia a la posterior transferencia de fluidos y facilita el flujo de fluidos a través del material microporoso. Además, dichos materiales microporosos pretenden ser estructuras de celda abierta, lo cual significa que los microporos están interconectados, y no estructuras de celda cerrada. Ello permite que el fluido fluya a través del material. Los efectos capilares pueden también jugar un papel importante en el flujo de fluidos a través del material mientras ocurre la humectación, en especial para materiales altamente porosos con pequeños poros interconectados. La microestructura del revestimiento exterior puede seleccionarse para maximizar los efectos capilares para producir una hidratación mejorada. La humectación puede lograrse con la ayuda de uno o más surfactantes añadidos al fluido. El surfactante puede absorberse en interfaces fluido-vapor, sólido-fluido y sólido-vapor, lo cual, a su vez, modifica el comportamiento humectante de materiales hidrofóbicos. La humectación también dependerá de la viscosidad con respecto al fluido.

Según su uso en la presente memoria, el término "recubrimiento" se refiere a uno o más materiales dispuestos sobre la superficie de un sustrato. En la presente descripción, el sustrato puede incluir la capa estructural o sustrato o miembro expansible o revestimiento exterior. Dicho recubrimiento puede residir completamente sobre la superficie o puede incorporarse, en todo o en parte, dentro de las aberturas o poros presentes en un sustrato. Comúnmente, se hace referencia en la técnica a la última configuración de recubrimiento como materiales "impregnados" o "rellenos".

Según su uso en la presente memoria, el término "recubrimiento seco" o "recubrimiento deshidratado" se refiere a la incapacidad del recubrimiento solo de humedecer de manera suficiente el revestimiento exterior por el

desplazamiento de aire en un material microporoso. Algunas realizaciones de recubrimiento seco pueden formularse con al menos un componente que está en un estado líquido en su forma pura que puede provocar el empapado, pero cuando se combina con componentes adicionales resulta en un recubrimiento seco. Por el contrario, según su uso en la presente memoria, el término "prehidratado" se refiere a un recubrimiento que se hidrata o se disuelve parcialmente con anterioridad a la introducción en un cuerpo. Los recubrimientos prehidratados pueden no requerir la humectación del revestimiento.

Según su uso en la presente memoria, el término "vaso" se refiere a cualquier estructura luminal o tubular dentro del cuerpo con respecto al cual dichas construcciones puedan utilizarse. Ello incluye, pero sin limitación a, vasos sanguíneos vasculares, defectos vasculares como, por ejemplo, malformaciones arteriovenosas, aneurisma, u otros, vasos del sistema linfático, esófago, anatomía intestinal, cavidad sinuosa, útero, u otro. Las realizaciones de la presente invención también son apropiadas para el tratamiento de una enfermedad maligna (a saber, cáncer) dentro de o asociada a un vaso.

Según su uso en la presente memoria, el término "reducir el diámetro" o "de diámetro reducible" se refiere al acto o capacidad de reducir en la dimensión transversal, p.ej., un ancho, la sección transversal o diámetro, cuando se alarga en una dimensión longitudinal. Con respecto a las realizaciones descritas en la presente memoria, tras la expansión de un miembro expansible, los elementos de diámetro reducible se alargan, lo cual provoca una reducción en una dimensión transversal, p.ej., su ancho, sección transversal o diámetro y, de esta manera, se expone una superficie o capa subyacente.

Según su uso en la presente memoria, el término "replegar" o "retráctil" se refiere al acto o capacidad de retirar, mover o no aumentar en el área de superficie durante la expansión de un miembro expansible subyacente o aumentar en una medida menor que el miembro subyacente y, de esta manera, hacer que una capa o superficie subyacente, p.ej., un recubrimiento y/o la superficie del miembro expansible y/o una capa estructural, se exponga al entorno circundante. Según se describe en la presente memoria, en varias realizaciones, "replegar" o "retráctil" pueden referirse al acto o capacidad de reducir el diámetro para exponer una capa o superficie subyacente. Los términos "replegar" o "retráctil" pueden también referirse al acto o capacidad de rasgar, romper o de otra manera separar para exponer una capa o superficie subyacente, sin embargo, estos no forman parte de la invención reivindicada.

Otra realización de la invención, según se ilustra en la Figura 1C, comprende una sección transversal de una construcción de administración de agentes en su primer estado no expandido. En la presente realización, la construcción comprende un balón 404, un sustrato o capa estructural o cubierta 440, un recubrimiento hidrofílico 450 sobre el balón 104 y un revestimiento exterior 420. El recubrimiento hidrofílico 450 además comprende al menos un agente terapéutico 430. También se ilustra un lumen de alambre guía 410 que se extiende a través de la longitud del balón. La capa estructural 440 puede cumplir muchas funciones. Una de sus funciones puede ser servir como un sustrato para aplicar, de manera uniforme, el recubrimiento hidrofílico 450 al balón 404 subyacente. Dado que algunos materiales de balón pueden no ser conducentes a cubrirse de manera uniforme, la capa estructural puede servir como un andamio para lograr un recubrimiento uniforme. Además, si la capa estructural comprende un elastómero, la capa estructural puede ayudar con la recompactación del balón subyacente (es preciso ver, p.ej., la Patente de Estados Unidos 6,120,477, Campbell, y otros). En otra realización, la capa estructural puede cubrirse con dicho recubrimiento hidrofílico y dicho agente terapéutico antes de la colocación sobre un miembro expansible. Con dicha construcción de recubrimiento prefabricada, cualquier balón puede convertirse en una construcción de administración de agentes de la invención. Por consiguiente, una realización de la invención comprende usar una capa estructural recubierta y colocarla en cualquier "balón disponible en el mercado" o balón OEM para hacer del balón un balón de administración de fármacos. En otra realización, el recubrimiento hidrofílico se recubre sobre una capa estructural 140 y luego se deshidrata o se deshidrata parcialmente. En otra realización, dicho recubrimiento hidrofílico deshidratado o parcialmente deshidratado comprende al menos un agente terapéutico. En otra realización, la capa estructural 140 y/o revestimiento exterior 120 se enrollan o pliegan en un primer diámetro no inflado.

Una capa estructural, por ejemplo, una fabricada según los ejemplos de más abajo, también provee un tubo uniforme que se recubrirá en un primer estado que se expandirá de manera concéntrica/uniforme hasta un segundo estado. Por el contrario, los balones convencionales de Angioplastia Transluminal Percutánea (PTA, por sus siglas en inglés) pueden cubrirse en un segundo estado (en su forma moldeada) y luego compactarse a un primer estado. Una capa estructural puede cubrirse separada del catéter o balón en un mandril, y luego montarse al balón con rendimientos de fabricación aumentados, costes más bajos y uniformidad más alta. Según se describe más arriba, el recubrimiento sobre dicha capa estructural se cubrirá por un revestimiento exterior. Ya sea tras la administración a la ubicación objetivo en un primer diámetro, o mientras el balón se infla a su segundo estado, el recubrimiento se convertirá en hidratado o parcialmente hidratado.

La capa estructural puede fabricarse con cualquier material que sea compatible con el recubrimiento y que pueda expandirse para alojar la expansión del balón. Dichos materiales incluyen, pero sin limitación a ello, ePTFE, fluoropolímeros, polietileno expandido, policloruro de vinilo, poliuretano, silicona, polietileno, polipropileno, poliuretano, ácido poliglicólico, poliésteres, poliamidas, elastómeros y sus mezclas, fusiones y copolímeros, son

todos apropiados. En una realización, dicha capa estructural comprende ePTFE. En otra realización, dicho ePTFE está impregnado con un elastómero como, por ejemplo, un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno y perfluoroalquilviniléter, que puede estar libre de monómeros de reticulación y agentes de curado según se describe en la Patente de Estados Unidos No. 8,048,440.

5 En otra realización de la invención, la(s) superficie(s) o configuración hacia afuera de la capa estructural (o miembro expansible si una capa estructural no se usa) pueden modificarse con texturas, pliegues, solapas, invaginaciones, corrugaciones, salientes de pliegues, puntas, marcadores, depresiones, ranuras, poros, recubrimientos, partículas, y similares o combinaciones de ellos. En otra realización, dichas depresiones, ranuras y/o poros pueden usarse para aumentar el área de superficie eficaz sobre la cual el recubrimiento puede colocarse. Dichas superficies pueden  
10 grabarse para aumentar el área de superficie eficaz. En otras realizaciones, la capa estructural puede comprender una microestructura fibrilada. Las fibrillas pueden comprender pliegues/micropliegues para aumentar el área de superficie eficaz. Ello puede ayudar a mejorar el ciclo de disolución o hidratación. También puede ayudar en la reducción de longitud o perfil del dispositivo médico general. En otra realización, la capa estructural puede comprender un material de mecha. El material de mecha puede facilitar la hidratación del recubrimiento. Mientras la  
15 microhumectación ocurre, el material de mecha puede distribuir el fluido. En realizaciones adicionales, el material de mecha puede exponerse parcialmente, a saber, no cubrirse por el revestimiento exterior, en uno o más sitios a lo largo del dispositivo médico. Los sitios expuestos permiten que los fluidos corporales migren hacia el material de mecha e hidraten el recubrimiento. En una realización, la capa de mecha puede comprender un material que tiene una membrana de poros abiertos de PTFE como, por ejemplo, aquella que se describe en la Patente de Estados  
20 Unidos No. 5,814,405 por Branca y otros, titulada "*Strong, Air Permeable Membranes of Polytetrafluoroethylene*". Otros materiales apropiados pueden incluir espuma de poliuretano de celda abierta, espuma de silicona de celda abierta, fluoropolímeros de celda abierta, o cualquier otro material flexible que comprenda micro o macrocanales para permitir la infusión. El material de mecha puede contener un agente humectante según se describe en la presente memoria para mejorar la distribución del fluido. El material de mecha puede también servir como una  
25 esponja que sostiene el agente terapéutico hasta que suficiente presión entre una superficie corporal y el miembro expansible expulsa el agente terapéutico del material de mecha a la superficie corporal circundante.

En otra realización de la invención y como una alternativa al recubrimiento de una capa estructural que se combina posteriormente con un miembro expansible, el material de recubrimiento puede formarse en un componente  
30 estructural que se combina con un miembro expansible. Dichas construcciones eliminan el requisito de una capa estructural *per se*, sin embargo, preservan totalmente las funciones clave provistas por los recubrimientos de la invención. Dichas construcciones pueden también mejorar la fabricabilidad y pueden combinarse con la mayoría de miembros expansibles como, por ejemplo, un balón. Por ejemplo, donde el miembro expansible comprende un balón, una forma tubular puede colarse o de otra manera formarse a partir de uno o más materiales del recubrimiento descrito y disponerse sobre el balón antes de la colocación del revestimiento exterior. En una  
35 realización, dichas formas tubulares se realizarán por la disolución del(de los) material(es) de recubrimiento en un estado viscoso y a través de procesos conocidos en la técnica como, por ejemplo, extrusión de gel, colada, moldeo o colada/formación de solución formados en la forma tubular deseada. El(los) disolvente(s) usado(s) se retira(n) posteriormente para secar o parcialmente secar el tubo y facilita(n) la disposición sobre el balón. Durante el uso, el tubo se rehidrata como los recubrimientos usados con la invención y descritos en la presente memoria.

40 En otra realización, la capa estructural se trata, cubre, impregna y/o llena con un agente humectante que puede reticularse para permitir la humectación instantánea (a saber, en menos de alrededor de 10 segundos) del revestimiento exterior después del contacto con un medio acuoso. Dichos agentes humectantes incluyen aquellos descritos en la Patente de Estados Unidos 7,871,659, y en la Patente de Estados Unidos 5,897,955. En una  
45 realización, dicho agente humectante incluye, pero sin limitación a ello, glicol de polietileno de alcohol poli(vinílico), heparina, recubrimientos de heparina (como, por ejemplo, aquellos descritos en la Patente de Estados Unidos 6,461,665), glicol de polipropileno, dextrano, agarosa, alginato, poli(acrilamida), poliglicidol, poli(vinilo alcohol-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), poli(vinilo acetato-co-vinilo alcohol), poli(tetrafluoroetileno-co-vinilo alcohol), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamida), ácido poliacrílico, polilisina, polietilenimina, polivinilpirrolidona, polihidroxietilmetacrilato, y polisulfona, y sus copolímeros, ya sean solos o en  
50 combinación. En otra realización, dicho agente humectante incluye glicoles, sales de ácido graso, y alcoholes grasos, y combinaciones de ellos.

El revestimiento exterior y/o la capa estructural pueden fabricarse con cualquiera de los materiales apropiados descritos en la presente memoria. Dichas estructuras pueden fabricarse por extrusión o por formación de capas de  
55 cualquiera de los materiales descritos más arriba, p.ej., ePTFE. Una capa se considera un grosor de un material que puede enrollarse, plegarse, disponerse o hilarse sobre, alrededor, al lado, o debajo de otro grosor. Una pasada longitudinal comprende una capa distintiva o serie de capas de material que se enrollan para formar una región o área distinta de partes circundantes o contiguas. Por ejemplo, una pasada puede comprender múltiples capas de un material enrollado en un ángulo deseado de 90° con respecto al eje longitudinal. La presente pasada a modo de  
60 ejemplo puede entonces estar flanqueada por capas de material de balón enrollado en ángulos diferentes en relación con el eje longitudinal y, por consiguiente, definen el límite de la pasada. Dichas capas pueden estar orientadas de manera helicoidal o circunferencial (o 90 grados del eje longitudinal). Además, el revestimiento o capa

estructural pueden enrollarse de manera helicoidal en un ángulo bajo o alto. Una envoltura de ángulo bajo de una membrana longitudinalmente orientada puede producir una construcción enrollada más dilatada que una envoltura de ángulo alto de una membrana de la misma orientación longitudinal, todas siendo iguales (depende de la orientación de resistencia de la membrana). El ángulo de la envoltura puede también variar la cantidad de longitud/reducción almacenada, radial o longitudinalmente. Un método para fabricar la capa estructural y revestimiento exterior se describe más abajo en los ejemplos. En una realización, dicha capa estructural puede variar en grosor a lo largo de sus ejes longitudinal. Ello permitirá diferentes formas en el segundo diámetro inflado. En otra realización, la construcción de la capa estructural y/o revestimiento exterior es discontinua a lo largo del eje longitudinal de los componentes, p.ej., una sección del revestimiento exterior es más gruesa o comprende un material diferente, o es más delgada que otra sección. En otra realización, los extremos de la capa estructural y/o revestimiento exterior se modifican para reducir el perfil del dispositivo de administración de agentes en los puntos en el catéter subyacente donde la capa estructural y/o revestimiento exterior se fijan. Por ejemplo, si la capa estructural y/o revestimiento exterior se construyen como tubos, una porción de la circunferencia de sus extremos puede cortarse para abrir el tubo, a saber, haciendo de los extremos del tubo solamente una porción de su circunferencia original completa. Dichas "lengüetas" de extremo se fijan entonces al catéter (mediante el uso de un método detallado más abajo). Dado que dichas lengüetas comprenden menos material, el perfil en la región de su fijación se reduce. En otra realización, perforaciones descritas se crean en el revestimiento extremo, modulando más su capacidad de administrar un recubrimiento y/o agente terapéutico al tejido circundante.

Con el fin de llevar a cabo la construcción de administración de agentes de la presente invención, una capa hidrofílica se forma sobre un miembro expansible o una capa estructural mediante la aplicación de una sustancia hidrofílica que comprende un agente terapéutico. La capa hidrofílica se aplica a la superficie del balón o a una capa estructural. La sustancia hidrofílica puede entonces, de manera opcional, unirse en el lugar como, por ejemplo, a través de la reticulación. Para una superficie porosa, la capa hidrofílica puede, de manera opcional, adsorberse dentro de los espacios vacíos porosos de la superficie. El recubrimiento de un balón o capa estructural se describe en detalle en los ejemplos de más abajo.

Componentes adecuados para el recubrimiento hidrofílico incluyen, pero sin limitación a, surfactantes iónicos, incluidos cloruro de bencetonio (p.ej., HYAMINE®), cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de cetalconio, bromuro de laurtrimonio, bromuro de miristil trimetil amonio, cetrimida, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearalconio, n,n-dietilnicotinamida, colesterol, salicilato de calcio, salicilato de metilo, salicilato de sodio, benzoato de sodio, ácido benzoico,  $\alpha$ -tocoferol, tiamina, niacinamida, sulfóxido de dimetilo, decil sulfóxido de metilo, poloxámeros (como, por ejemplo, 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 y 407), monolaurato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, octoxinol (como, por ejemplo, Tritón X-100 y Tritón X-405), polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona, glicol de polietileno (PEG, el peso molecular se encuentra en un rango de 400-50.000, con rango preferido de 700-15.000), PEG-amina, biofarmacéuticos y/o moléculas de PEG modificado, PEG aminas (que incluyen azido PEG aminas y PEG diaminas), JEFFAMINES® que son polioxialquileneaminas, compuestos de amonio cuaternario, 1,2-ditetradecanoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dimiristoil-*sn*-glicero-3-fosfo-*rac*-(1-glicerol), 1,2-dimiristoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina, polipropileno glicol, heparina, o derivados de la heparina, ácido láctico, ácido cítrico, palmitato ascorbilo, manitol, ácido palmítico, ácido poliacrílico (Carbomer), ácido gentísico, ácido deoxicólico, ácido glucurónico, aminoácidos (como, por ejemplo, histidina, lisina, arginina, glutamato, etc.), cadenas poliméricas de aminoácidos (como, por ejemplo, poliarginina, poliglutamato), gluconolactona, agarosa, ácido esteárico, estearil alcohol, edentato dihidratado de edetato disódico, hetastarch, fosfolípidos, colesterol, liposomas, complejos de inclusión como, por ejemplo, oligosacáridos cíclicos como ciclodextrina y sus derivados, incluidos hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD), Captisol® (una marca comercial de CyDex Pharmaceuticals, Inc.), dimetil- $\beta$ -ciclodextrina,  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ CD), alginato, poliacrilamida, poliglicidol, poli(vinil alcohol-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), poli(vinil acetato-co-vinil alcohol), poli(tetrafluoroetileno co-vinil alcohol), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamida), ácido poliacrílico, polilisina, polietilenimina, polivinilpirrolidona, polihidroxietilmetacrilato, ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, sulfobutileter- $\beta$ -ciclodextrina, y polisulfona, polisacáridos, y sus copolímeros, ácido shellolic, ipromida, urea, ya sea solos o en combinación. Otros recubrimientos se conocen en la técnica, es preciso ver, p.ej., la Publicación de Patente de Estados Unidos 20100233266, los cuales pueden también usarse como parte de la presente invención. En otra realización, dicho recubrimiento hidrofílico es un recubrimiento de heparina, como aquellos descritos en las Patentes de Estados Unidos 4,810,784 y 6,559,131.

En otra realización, sustancias higroscópicas pueden incorporarse al recubrimiento para acelerar la absorción de fluidos. Dichos materiales incluyen, pero sin limitación a, sacáridos, sulfóxido de dimetilo, decil metil sulfóxido, alcohol de polivinilo, glicerol, muchas sales, incluidos, pero sin limitación a ello, cloruro de sodio, cloruro de zinc, y cloruro de calcio. Dichas sustancias higroscópicas atraerán y mantendrán moléculas de agua del entorno circundante a través de la absorción o adsorción y ayudarán en la hidratación de dicho recubrimiento deshidratado. Dichas sustancias higroscópicas pueden combinarse con cualquiera de los excipientes descritos en la presente memoria y/o comúnmente conocidos en la técnica.

En otra realización, el recubrimiento puede comprender agentes aglutinantes de fármacos que actúan para unir partículas de fármacos entre sí.

En otra realización, el recubrimiento puede comprender un mejorador de absorción de tejido para aumentar el tiempo de parada del agente terapéutico en tejidos, absorción de tejido del agente terapéutico, o eficacia del fármaco. Los mejoradores de absorción de tejido incluyen integrinas, lectinas, agentes osmóticos, interruptores de membrana, vasodilatadores, o conjugados de polietileno glicol. Dichos mejoradores de absorción también pueden incluir, pero sin limitación a ello, manitol, decil metil sulfóxido, sulfóxido de dimetilo, histidina, lisina, lisina acetato, arginina, poliarginina, poliglutamato, poli(glutamato-PEG), monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, palmitato ascorbilo, ácido palmítico, ácido poliacrílico (Carbomer), ácido deoxicólico, ácido glucurónico. En otra realización, un agente terapéutico puede volverse complejo con o unirse a un mejorador de absorción de tejido.

En otras realizaciones, el recubrimiento puede comprender un agente tixotrópico, mucoadhesivo u otro agente para mejorar la cantidad de tiempo durante el cual el recubrimiento permanece en contacto con tejidos objetivo, a saber, "tiempo de parada". Dichos agentes tixotrópicos o agentes mucoadhesivos pueden incluir, pero sin limitación a ello, hetastarch, alginato, ácido poliacrílico (Carbomer), polivinilpirrolidona (PVP), complejos de inclusión de PEG y una ciclodextrina, y PEG bioquímicamente reactivo. En otra realización, los agentes pueden incorporarse al recubrimiento, lo cual sirve para unir partículas de un agente terapéutico a un tejido objetivo.

En otra realización, el recubrimiento puede comprender un agente estabilizante para extender el "período de validez" de un dispositivo como, por ejemplo, antioxidantes u otros conservantes conocidos.

La Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC, por sus siglas en inglés) puede usarse para identificar y caracterizar complejos y otros estados físicos del recubrimiento. La Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR, por sus siglas en inglés) o Resonancia Magnética Nuclear (NMR, por sus siglas en inglés) pueden también utilizarse para caracterizar más la formación de complejos, formación de micelas, hidrótopos, y otras formaciones, que alteran la morfología del agente terapéutico, y para caracterizar el recubrimiento.

Un "agente terapéutico", según su uso en la presente memoria, que se usa de manera intercambiable con el término "fármaco", es un agente que induce una respuesta bioactiva. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación a, cilostazol, everolimus, dicumarol, zotarolimus, carvedilol, agentes antitrombóticos como, por ejemplo, heparina, derivados de la heparina, uroquinasa, y dextrofenilalanina prolina arginina clorometilcetona; agentes antiinflamatorios como, por ejemplo, dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesónida, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina, sirolimus y everolimus (y análogos relacionados), agentes antineoplásicos/antiproliferativos/antimitóticos como, por ejemplo, fármacos de dominio de unión al taxano como, por ejemplo, paclitaxel y análogos, epotilona, discodermolida, docetaxel, partículas de proteínas de unión al paclitaxel como, por ejemplo, ABRAXANE® (ABRAXANE es una marca comercial registrada de ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC), paclitaxel acomplejado con una ciclodextrina apropiada (o molécula tipo ciclodextrina), rapamicina y análogos, rapamicina (o análogos de rapamicina) acomplejada con una ciclodextrina apropiada (o molécula tipo ciclodextrina), 17β-estradiol, 17β-estradiol acomplejado con una ciclodextrina apropiada, dicumarol, dicumarol acomplejado con una ciclodextrina apropiada, β-lapachona y análogos, 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina, angiopeptina, anticuerpos monoclonales de con capacidad de bloquear la proliferación de células musculares lisas, e inhibidores de timidina quinasa; agentes anestésicos como, por ejemplo, lidocaína, bupivacaína y ropivacaína; anticoagulantes como, por ejemplo, D-Phe-Pro-Arg clorometil cetona, un compuesto que contiene péptido RGD, AZX100, un péptido celular que imita a HSP20 (Capstone Therapeutics Corp., Estados Unidos), heparina, hirudina, compuestos de anti trombina, antagonistas del receptor plaquetario, anticuerpos de anti trombina, anticuerpos del receptor antiplaquetario, aspirina, inhibidores de prostaglandina, inhibidores plaquetarios y péptidos antiplaquetarios de garrapata; promotores del crecimiento de las células vasculares como, por ejemplo, factores de crecimiento, activadores transcripcionales, y promotores de traslación; inhibidores de crecimiento de células vasculares como, por ejemplo, inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas de receptores del factor de crecimiento, represores transcripcionales, represores de traslación, inhibidores de replicación, anticuerpos inhibitorios, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento, moléculas bifuncionales que consisten en un factor de crecimiento y una citotoxina, moléculas bifuncionales que consisten en un anticuerpo y una citotoxina; inhibidores de proteínas quinasas y tirosina quinasa (p.ej., tirfostinas, genisteína, quinoxalinas); análogos de prostaciclina; agentes reductores del colesterol; angiopoyetinas; agentes antimicrobianos como, por ejemplo, triclosán, cefalosporinas, aminoglicósidos y nitrofurantoína; agentes citotóxicos, agentes citostáticos y afectores de proliferación celular; agentes vasodilatadores; agentes que interfieren con mecanismos vasoactivos endógenos; inhibidores de reclutamiento de leucocitos como, por ejemplo, anticuerpos monoclonales; citocinas; hormonas o una combinación de ellos. En una realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrofílico. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrofóbico. En otra realización, dicho agente terapéutico es paclitaxel.

La mayoría de los materiales microporosos se impregnarán finalmente con fluidos corporales luego de la implantación. Sin embargo, el presente proceso puede requerir una cantidad de tiempo significativa (horas a días). En el caso de algunos fluoropolímeros como, por ejemplo, ePTFE, su naturaleza hidrofóbica puede enlentecer

ampliamente el proceso de reemplazar aire por fluido, lo cual puede enlentecer o completamente restringir la liberación de agentes terapéuticos de un miembro expansible recubierto, p.ej., balón, subyacente debajo del revestimiento exterior. Sin embargo, si el ePTFE se humedece demasiado rápidamente, lo cual puede ocurrir cuando los microporos son demasiado grandes, entonces la liberación prematura de fármacos puede ocurrir antes de que el catéter balón se posicione en la ubicación deseada.

En una realización, el revestimiento exterior comprende una porosidad ajustada que permite el flujo de entrada de fluidos y limita o restringe el flujo de salida de un recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado. Dicho de otra manera, el revestimiento exterior restringe la particulación, p.ej., la liberación de partículas mayores que alrededor de 5  $\mu\text{m}$  o 10  $\mu\text{m}$  o de alrededor de 25  $\mu\text{m}$ , de un recubrimiento durante el seguimiento. El mecanismo de hidratación resulta de la combinación innovadora de un material microporoso al menos parcialmente permeable en el revestimiento exterior con un recubrimiento hidrofílico deshidratado debajo o dentro del revestimiento exterior. En una realización, una vez que el recubrimiento hidrofílico comienza a hidratarse, o se hidrata totalmente, la porosidad ajustada del revestimiento exterior en su primer estado, como se muestra en las Figuras 2A y 2B, sirve como una barrera de transferencia de fluidos a granel con respecto al recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado y/o al agente terapéutico asociado a aquel. Las Figuras 2A y 2B son micrográficos electrónicos de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) de microestructuras permeables que comprenden ePTFE. Dichas microestructuras comprenden microporos que permiten, al menos parcialmente, el desplazamiento del aire dentro de los microporos. Cuando ello ocurre, el revestimiento exterior puede, al menos parcialmente, humedecerse y, por consiguiente, facilitar la hidratación o hidratación parcial del recubrimiento.

Al momento de o tras la expansión (a saber, inflado del balón médico), el revestimiento exterior se repliega y expone el recubrimiento o recubrimiento y agente terapéutico al entorno circundante. Dicha transferencia ocurre con particulación minimizada, siendo que el recubrimiento puede hidratarse con anterioridad a exponerse al entorno circundante.

En la realización en la cual el miembro expansible es un balón y el revestimiento exterior comprende ePTFE, cuando el balón se encuentra en su primer estado, el revestimiento exterior comprende ePTFE tiene una microestructura ajustada que permite al revestimiento exterior impregnarse, al menos parcialmente, y al recubrimiento hidrofílico hidratarse, al menos parcialmente, pero sirve como una barrera con respecto al flujo de fluidos a granel del recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado a través del revestimiento exterior. Una vez que el balón se posiciona en el sitio de tratamiento, el balón puede inflarse y el revestimiento puede replegarse y, por consiguiente, exponer el recubrimiento hidratado al tejido circundante. La presente realización permite la administración coherente y controlada de fármacos a petición a un sitio objetivo (p.ej., un vaso corporal).

En una realización, el revestimiento exterior selectivamente permeable puede configurarse para replegarse mediante reducción del diámetro.

En un dispositivo médico que no forma parte de la invención reivindicada, con referencia a las Figuras 3A a 3C, el revestimiento exterior 320 puede comprender una forma tubular que puede acoplarse a un miembro de retracción 322. El desplazamiento axial del miembro de retracción 322 provoca el desplazamiento axial de la forma tubular. La forma tubular puede comprender un miembro de una sola pared, un miembro de pared doble, u otras construcciones múltiples. La construcción de pared doble puede configurarse para replegarse mediante la eversión, como se ilustra en las Figuras 3A a 3C.

En una realización, con referencia a las Figuras 4A y 4L, el revestimiento exterior 420 puede comprender un elemento de diámetro reducible 423. Dicho elemento de diámetro reducible 423 es cualquier elemento alargado configurado para reducirse en la dimensión de ancho mientras se alarga. Mientras el miembro expansible 404 subyacente aumenta en área de superficie o circunferencia eficaz (si el miembro expansible se expande elásticamente o se despliega o desdobra), el revestimiento retráctil 420 que comprende elementos de diámetro reducible 423 no aumenta, por consiguiente, en área de superficie o circunferencia y, de esta manera, expone al menos una porción de la superficie subyacente, p.ej., un recubrimiento 450. Según se describe previamente, en una realización, el revestimiento exterior 420 puede recubrirse con un agente humectante para facilitar la humectación del revestimiento e hidratación del recubrimiento.

Dicho elemento de diámetro reducible 423 puede comprender una tira de película. Dicha tira puede ser de una hoja o de múltiples hojas. Dicha película puede comprender un material plástico y/o elástico. Materiales de diámetro reducible específicos pueden incluir membranas ePTFE, ePE, Poliamidas, Poliuretanos, Siliconas, Polietileno, o cualquiera otro material de hoja o película que posea las propiedades de diámetro reducible. Dicha película puede ser un material anisotrópico orientado a lo largo del miembro expansible 404 en donde la deformación puede aplicarse en la dirección más débil. Por otro lado, también pueden utilizarse materiales equilibrados. Los elementos de diámetro reducible 423 pueden tener un ancho inicial de, por ejemplo, al menos alrededor de 1  $\mu\text{m}$  a alrededor de 10 mm o más. El elemento de diámetro reducible 423 puede experimentar, por ejemplo, una reducción en el ancho de al menos 2, 5, 10, o 15 pliegues durante la expansión. Tras la expansión del miembro expansible 404, la superficie subyacente, p.ej., el recubrimiento 450, se expone debido a que los elementos de diámetro reducible 423

se deforman y reducen en diámetro. El elemento de diámetro reducible 423 puede ser selectivamente permeable según se describe en la presente memoria y, por consiguiente, proveer la hidratación de un recubrimiento 450 subyacente.

5 Dicho elemento de diámetro reducible 423 comprende una forma tubular aplanada. Dicha forma tubular se forma a partir de una cinta helicoidalmente enrollada que entonces se aplanan y dispone alrededor del miembro expansible, en una manera longitudinal, circunferencial o helicoidal, para formar el revestimiento exterior 420. El ángulo de envoltura puede contribuir al grado de reducción de diámetro. Por ejemplo, una forma tubular puede formarse en un ángulo de envoltura helicoidal alto y, tras la expansión, se aplica tensión a la forma tubular, lo cual hace que el ángulo helicoidal cambie a un ángulo inferior y que el diámetro de la forma tubular se reduzca. En una realización, el recubrimiento 450 puede también ubicarse dentro del lumen de la forma tubular.

10 En una realización, con referencia a las Figuras 4A y 4F, dicho elemento de diámetro reducible 423 o múltiples elementos de diámetro reducible 423 pueden enrollarse helicoidalmente alrededor de un miembro expansible. Por ejemplo, una forma tubular aplanada helicoidalmente enrollada puede enrollarse de manera helicoidal alrededor de un miembro expansible 404. Los elementos de diámetro reducible 423 pueden construirse para que tengan cualquier ancho apropiado para cubrir el miembro expansible 404 con el número deseado de giros helicoidales. Cuanto más pequeño sea el ancho y más alto sea el número de giros helicoidales, menor es la discontinuidad de contacto directo entre un agente terapéutico y un tejido circundante tras la retracción.

15 De manera similar, con referencia a las Figuras 4G y 4L, al menos dos elementos de diámetro reducible 423 pueden orientarse longitudinalmente y ser adyacentes entre sí a lo largo del miembro expansible 404 y fijarse en los extremos proximal y distal del miembro expansible 404. En otra realización, con referencia a las Figuras 4G y 4H, dicho revestimiento retráctil 420 puede comprender al menos dos elementos de diámetro reducible 423 anulares adyacentes. Los elementos de diámetro reducible 423 pueden construirse para que tengan cualquier ancho apropiado para cubrir el miembro expansible 404 no expandido con el número deseado de elementos 423 adyacentes. Cuanto más pequeño sea el ancho y más alto sea el número de elementos 423 adyacentes, más fácil es el contacto más directo de un agente terapéutico con respecto a un tejido circundante.

20 En una realización, el revestimiento 420 consiste en una red o tejido de elementos de diámetro reducible 423 donde los espacios intersticiales se abren tras el alargamiento. Dichos elementos de diámetro reducible 423 pueden ser filamentos de diámetro reducible. Dichos filamentos pueden ser submicrones en ancho si se desea, p.ej., 0,1 µm.

25 En un dispositivo médico que no forma parte de la invención reivindicada, con referencia a las Figuras 5A a 5B, el revestimiento exterior 520 puede comprender una cubierta divisible. Dicha cubierta divisible puede comprender un miembro de película 527 o múltiples miembros de película 527 que tienen una costura 525 alrededor de la cual la cubierta se separará y/o abrirá cuando el miembro expansible 504 se expanda. En un dispositivo médico, las costuras 525 pueden formarse en miembros de película 527 adyacentes. Un adhesivo puede usarse para mantener una costura 525 que no se separará o romperá hasta la expansión. En otros dispositivos médicos, las costuras 525 pueden formarse en áreas estructuralmente debilitadas del miembro de película 527. Las áreas estructuralmente debilitadas pueden comprender múltiples perforaciones o regiones delgadas que se rompen tras la expansión. Las costuras 525 pueden orientarse longitudinalmente o en un ángulo helicoidal bajo. El miembro de película 527 puede o puede no ser de diámetro reducible. En un dispositivo médico que comprende un balón que está plisado y plegado en una posición comprimida, el revestimiento retráctil 520 suprayacente puede comprender múltiples costuras 525 que coinciden con múltiples pliegues en el balón subyacente con el fin de facilitar la división. En un dispositivo médico, la hidratación de un recubrimiento 550 subyacente puede ocurrir en el sitio de las costuras 525 si se desea. En otro dispositivo médico, los miembros de película 527 pueden ser selectivamente permeables, según se describe en la presente memoria.

30 En un dispositivo médico, una cubierta divisible 525 puede comprender al menos dos elementos de cubierta 527, cada uno de los cuales tiene un borde 525, en donde los bordes 525 son adyacentes. Tras la expansión de un miembro expansible 504, los bordes 525 se separan y exponen una superficie subyacente. Los elementos de cubierta 527 pueden ser de diámetro reducible, lo cual además aumenta la distancia de separación entre dos elementos de cubierta 527 tras la expansión. En un dispositivo médico, la hidratación de un recubrimiento 550 subyacente puede ocurrir en el sitio de los bordes 525 adyacentes si se desea. En otro dispositivo médico, los miembros de cubierta 527 pueden ser selectivamente permeables, según se describe en la presente memoria.

35 En una realización, con referencia a las Figuras 6A y 6B, dicho revestimiento exterior 620 se forma por una manga de diámetro reducible que tiene costuras 625 estructuralmente debilitadas en al menos uno de un patrón circunferencial, longitudinal o helicoidal. Dichas costuras 625 estructuralmente debilitadas se romperán mientras el miembro expansible 604 se expande, lo cual reducirá el diámetro de secciones fragmentadas del revestimiento exterior 620 y expondrá el recubrimiento 650 subyacente. En una realización, la hidratación de un recubrimiento 650 subyacente puede ocurrir en el sitio de las costuras 625 si se desea. En otra realización, el revestimiento exterior 620 puede ser selectivamente permeable, según se describe en la presente memoria.

En un dispositivo médico que no forma parte de la invención reivindicada, con referencia a las Figuras 7A a 7B, el revestimiento exterior 720 puede comprender una envoltura divisible. Dicha envoltura comprende una construcción de dos capas, que tiene al menos una cara interior y una cara exterior y que define, al menos parcialmente, un espacio interior o lumen. La envoltura comprende una costura 725 configurada para dividirse o romperse a lo largo de una dimensión, p.ej., su longitud, y se posiciona sobre el miembro expansible 704 de modo que dicha costura 725 mira en una dirección hacia afuera. Un recubrimiento 750 que comprende un agente terapéutico puede ubicarse dentro del lumen 790 de la envoltura, como se muestra en la Figura 7C. Tras la expansión, dicha envoltura puede abrirse y/o romperse a lo largo de la costura 725 y, de esta manera, exponer el recubrimiento 750 al entorno circundante. Según se describe previamente, la costura 725 puede ser una sección estructuralmente debilitada. La envoltura puede orientarse de manera longitudinal, helicoidal o circunferencial con respecto al eje longitudinal del miembro expansible 704. En un dispositivo médico, la hidratación de un recubrimiento 750 subyacente puede ocurrir en el sitio de las costuras 725 si se desea. En otro dispositivo médico, la envoltura (que compone el revestimiento exterior 720) puede ser selectivamente permeable, según se describe en la presente memoria.

Por ejemplo, en un dispositivo médico, la envoltura puede ser una forma que tiene un lumen 790 y una costura 725 rompible a lo largo de su longitudinal, según se muestra en las Figuras 7C y 7D, tomadas en sentido longitudinal en sección transversal en las Figuras 7A y 7B, respectivamente. También se muestran en las Figuras 7C y 7D el miembro expansible 704 y un catéter 770. Dicha forma tubular puede ser aplanada y disponerse alrededor del miembro expansible 704 para formar un revestimiento exterior 720 en una manera donde la costura 725 mira hacia afuera. Dicha forma tubular puede enrollarse helicoidalmente alrededor del miembro expansible para formar el revestimiento exterior. En otros dispositivos médicos, dicha forma tubular puede formarse en una forma de anillo y puede disponerse de manera circunferencial alrededor del balón. En otro dispositivo médico, dicha forma tubular puede orientarse longitudinalmente alrededor del balón, p.ej., fijarse en un extremo proximal y distal de un catéter y montarse a lo largo de la longitud del miembro expansible.

En un dispositivo médico que no forma parte de la invención reivindicada, con referencia a las Figuras 8A a 8D, el revestimiento exterior 820 puede comprender al menos una característica dilatada 826 como, por ejemplo, un poro o hendidura dilatada. Tras la expansión del miembro expansible 804, la característica dilatada 826 formará una abertura 827 a través de la cual la capa o superficie subyacente, p.ej., recubrimiento 850, se expone. En un dispositivo médico, el material del revestimiento exterior 820 no puede estirarse en una medida suficientemente alta sin la propagación de rasgaduras o "aberturas" que ocurren en características dilatadas 826 predefinidas. En un dispositivo médico, un tubo microporoso de una microestructura que permite la hidratación en un primer diámetro puede usarse como un revestimiento exterior 820. Dicho tubo puede solo ser capaz de distensión hasta un diámetro intermedio. Dicho mismo tubo con características dilatadas 826 como, por ejemplo, hendiduras cortadas con láser, puede permitir que la cubierta se distienda hasta el segundo diámetro previsto. Tras la expansión, la superficie subyacente se expondrá en el área de superficie recientemente descubierta. En un dispositivo médico, la hidratación de un recubrimiento 850 subyacente puede ocurrir en el sitio de la característica dilatada 826 si se desea. En otro dispositivo médico, el revestimiento exterior 820 puede ser selectivamente permeable, según se describe en la presente memoria. En otro dispositivo médico, el revestimiento exterior 820 puede cubrirse con un agente humectante para facilitar la humectación del revestimiento e hidratación del recubrimiento.

En otra realización, un recubrimiento hidrofílico o un recubrimiento hidrofílico en combinación con un agente terapéutico puede aplicarse solamente a una porción de un miembro expansible, p.ej., la superficie del balón, en una manera discontinua. Tras la retracción, el recubrimiento y/o agente terapéutico se administran a un sitio discreto o más localizado. Por el contrario, cuando el recubrimiento y/o agente terapéutico se aplican en una distribución uniforme a toda la superficie del miembro expansible, una administración más uniforme del recubrimiento y/o agente terapéutico desde toda la circunferencia del miembro expansible puede lograrse.

Por consiguiente, una realización de la invención comprende el sistema de administración de fármacos que comprende un miembro expansible como, por ejemplo, un balón, que puede comprender una capa estructural y/o un sustrato, al menos un recubrimiento hidrofílico deshidratado o parcialmente deshidratado que contiene al menos un agente terapéutico, dicho recubrimiento ubicado sobre el miembro expansible o capa estructural y/o sustrato, y un revestimiento exterior con una microestructura permeable que es expansible por el miembro expansible. En su estado no expandido, el revestimiento es permeable a fluidos corporales, pero limita el pasaje del recubrimiento y agente terapéutico a través del revestimiento. En una realización, el recubrimiento hidrofílico se convierte en al menos parcialmente hidratado antes de que el revestimiento se expanda, pero el recubrimiento y el agente terapéutico no pasan (o pasan sustancialmente) a través del revestimiento exterior no expandido. Tras la expansión, el revestimiento se repliega mediante la reducción del diámetro según se describe en la presente memoria, y el agente terapéutico en el recubrimiento se administra al sitio de tratamiento. En otra realización de la invención, la reducción de la presión de entrada de fluidos del revestimiento se efectúa mediante la humectación del revestimiento exterior por un agente humectante aplicado a dicho revestimiento exterior. En otra realización, el agente humectante sobre dicho revestimiento exterior comprende un recubrimiento de poli(vinil alcohol) (PVA) o heparina.

En otra realización de la invención, la presión de entrada de fluidos del revestimiento puede adaptarse mediante la selección de un material hidrofílico poroso apropiado que no requiere un agente humectante para funcionar según la

invención. Por ejemplo, las membranas hidrofílicas que comprenden un copolímero TFE funcional expandido pueden usarse para construir el revestimiento. Dichas membranas se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos 2012/0035283.

5 En otra realización de la invención, un fármaco hidrofóbico se aísla por o se acompleja con uno o más agentes solubilizantes de modo que cuando se administra al sitio de tejido previsto, el fármaco se disocia del agente solubilizante y se une al tejido. Dichos agentes solubilizantes son conocidos en la técnica (es preciso ver, p.ej., la Publicación de Patente de Estados Unidos 20080118544).

10 En otra realización, dicho recubrimiento comprende un componente hidrofílico. En otra realización, dicho recubrimiento comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en cloruro de bencetonio, poloxámero-188, glicol de polietileno, salicilato de sodio, e hidroxipropil-β-ciclodextrina. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrofílico. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrofóbico. En otra realización, dicho agente terapéutico es paclitaxel o un fármaco de dominio de unión al taxano. En otra realización, dicho miembro expansible además comprende una capa estructural. En otra realización, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico.

15 Según su uso en la presente memoria, los términos "rápido/a(s)" y "rápidamente" se refieren a un período de tiempo clínicamente relevante, p.ej., menos de alrededor de 5,0 minutos. En otra realización, los términos "rápido/a(s)" y "rápidamente" se definen en la presente memoria con el significado de alrededor de 90, alrededor de 60, alrededor de 50, alrededor de 45, alrededor de 30, alrededor de 20, o alrededor de 10 segundos.

20 En algunas realizaciones, el revestimiento exterior no se impregnará totalmente. Como se describe en mayor detalle más abajo, áreas microscópicas muy pequeñas del revestimiento exterior pueden impregnarse. Según su uso en la presente memoria, el término "humectación microscópica" se refiere a áreas pequeñas del revestimiento exterior que se humedecen (a saber, el aire se reemplaza por fluidos líquidos) pero dichas áreas húmedas son tan pequeñas que dicha humectación, que puede indicarse mediante la translucidez del material humedecido (dependiendo del material), no será visible a simple vista. En una realización, el revestimiento exterior se compone de ePTFE que puede experimentar la humectación microscópica y, por consiguiente, el revestimiento exterior no será translúcido. La humectación microscópica puede ocurrir cuando el revestimiento exterior está en su primer diámetro y puede contribuir a la prehidratación del recubrimiento. Como se describirá en mayor detalle más abajo, ello ocurre en áreas del revestimiento exterior donde los microporos son suficientemente grandes para permitir el desplazamiento de aire por fluidos.

30 Según su uso en la presente memoria, el término "humectación macroscópica" se refiere a la situación en la que el revestimiento exterior se humedece y la humectación puede detectarse a simple vista, por ejemplo, por al menos una porción de un revestimiento exterior que comprende ePTFE que se convierte en translúcido. La humectación macroscópica puede ser

35 En algunas instancias, el revestimiento exterior, por diseño o debido a variaciones en la fabricación, puede tener poros que permiten la humectación microscópica por fluidos. Ello permite que los fluidos entren a través del revestimiento exterior y al recubrimiento y, por consiguiente, el recubrimiento se prehidrata. Por lo tanto, dado que la construcción de administración de agentes de la invención se sigue hasta la ubicación deseada, los fluidos corporales pueden prehidratar el recubrimiento hidrofílico deshidratado o parcialmente deshidratado. Por consiguiente, una realización de la invención provee la prehidratación del recubrimiento hidrofílico provisto por fluidos corporales dado que la construcción de administración de agentes de la invención se sigue hasta el sitio objetivo. Según su uso en la presente memoria, el término "prehidratación" significa que el recubrimiento hidrofílico se hidrata o se hidrata parcialmente mientras el miembro expansible y el revestimiento exterior se encuentran en su primer estado no expandido. En la presente realización, en su primer estado no expandido, el recubrimiento y/o agente terapéutico no se liberarán a un área externa al revestimiento exterior en cantidades significativas. Una persona con experiencia en la técnica apreciará que la prehidratación puede lograrse en todo o en parte durante la preparación del dispositivo con anterioridad a la introducción en un paciente.

45 Dependiendo de la naturaleza de la microestructura o recubrimiento y de la formulación del agente terapéutico, la dependencia solamente de una microestructura microporosa puede ser insuficiente para lograr la prehidratación deseada debido a la variabilidad en la fabricación de una estructura microporosa como, por ejemplo, ePTFE. Por consiguiente, en una realización, una porción del revestimiento exterior (área exterior) se trata con un agente humectante. Agentes humectantes apropiados incluyen un recubrimiento hidrofílico u otros conocidos en la técnica. Dicha porción del revestimiento "impregnada", "llena" o tratada por el agente humectante se impregnará instantáneamente (a saber, en menos de alrededor de 10 segundos) cuando esté en contacto con fluidos corporales ("humectación en el punto"). A su vez, ello permite que dichos fluidos corporales atraviesen el revestimiento y hacia el recubrimiento hidrofílico y, por consiguiente, se provoca que dicho recubrimiento se hidrate o hidrate parcialmente. En otra realización, el recubrimiento hidrofílico se hidratará totalmente, incluso si dicha "humectación en el punto" se emplea. Ello se debe a que incluso cantidades pequeñas de fluidos corporales en contacto con el recubrimiento se transportan rápidamente a lo largo del recubrimiento y, de esta manera, se hidrata el recubrimiento en cierta medida.

Dado que el resto del revestimiento permanece no expandido y/o no humedecido, el recubrimiento ahora hidratado o parcialmente hidratado permanece sustancialmente en el interior del revestimiento exterior hasta que se expanda por mecanismos descritos más arriba. En otra realización, dicho fluido es un vapor que puede atravesar el revestimiento exterior y condensarse sobre el recubrimiento deshidratado. En la presente realización, el revestimiento exterior puede no humedecerse, pero permite la hidratación del recubrimiento. En otra realización, el acondicionamiento del revestimiento exterior con un agente humectante puede variar y/o constar de patrones a lo largo de la longitud y área de superficie del revestimiento exterior de modo que la humectación de dicho revestimiento exterior es irregular. Ello puede ayudar a ajustar la velocidad de humectación, la velocidad de administración y/o la cantidad de dicho agente terapéutico/recubrimiento administrado. En una realización, el revestimiento exterior se acondiciona parcialmente con un agente humectante en un patrón a lo largo de la superficie del revestimiento exterior para permitir la humectación "casi instantánea" (a saber, en menos de alrededor de 20 segundos).

En otras realizaciones, todo el revestimiento exterior se trata, impregna y/o llena con un agente humectante que puede reticularse para permitir la humectación instantánea (a saber, en menos de alrededor de 10 segundos) del revestimiento exterior luego del contacto con un medio acuoso, según se describe en la Patente de Estados Unidos 7,871,659, y en la Patente de Estados Unidos 5,897,955. En una realización, dicho agente humectante incluye, pero sin limitación a ello, glicol de polietileno de alcohol de poli(vinilo), heparina, recubrimientos de heparina (como, por ejemplo, aquellos descritos en la Patente de Estados Unidos 6,461,665), glicol de polipropileno, dextrano, agarosa, alginato, poli(acrilamida), poliglicidol, poli(vinil alcohol-co-etileno), poli(etilenglicol-co-propilenglicol), poli(vinil acetato-co-vinil alcohol), poli(tetrafluoroetileno-co-vinil alcohol), poli(acrilonitrilo-co-acrilamida), poli(acrilonitrilo-co-ácido acrílico-co-acrilamida), ácido poliacrílico, polilisina, polietilenimina, polivinilpirrolidona, polihidroxietilmetacrilato, y polisulfona, y sus copolímeros, ya sea solos o en combinación. Sin embargo, el recubrimiento y/o agente terapéutico hidratados o parcialmente hidratados no se transferirán sustancialmente (o solamente una cantidad pequeña puede transferirse) a través del revestimiento exterior en su primer estado no expandido dado que el revestimiento exterior tiene una microestructura cerrada y/o dado que no hay contrapresión que fuerce al recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado para que se transfiera (p.ej., empuje) hacia afuera.

En otra realización de la invención, la presión de entrada de fluidos del revestimiento puede adaptarse mediante la selección de un material hidrofílico poroso apropiado que no requiere un agente humectante para funcionar según la invención. Por ejemplo, las membranas hidrofílicas que comprenden un copolímero TFE funcional expandido pueden usarse para construir el revestimiento. Dichas membranas se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos 2012/0035283.

En una realización, las porciones de dicho revestimiento exterior retráctil pueden permitir que dicho recubrimiento atraviese la microestructura durante la expansión. Sin limitarse a una teoría particular, la transferencia a través de la microestructura puede facilitarse por un número de factores, p.ej., la presión del miembro expansible subyacente, el recubrimiento hidrofílico que actúa como un agente humectante, la presión hacia abajo del revestimiento exterior deformado, las fuerzas de cizallamiento en las interfaces del revestimiento exterior y recubrimiento mientras la expansión ocurre, y la apertura de la microestructura ajustada. De esta manera, la selectividad de la membrana selectivamente permeable puede variar por dichos factores. En una realización, una vez que el recubrimiento hidrofílico comienza a hidratarse, o se hidrata totalmente, la porosidad ajustada del revestimiento exterior en su primer estado, como se muestra en las Figuras 2A y 2B, servirá como una barrera de transferencia de fluidos a granel con respecto al recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado y/o agente terapéutico asociados a aquel. Sin embargo, tras la expansión (a saber, inflado del balón médico), la combinación de la apertura de los microporos, como se muestra en las Figuras 2C y 2D, con expansión accionada por presión, el recubrimiento hidrofílico hidratado o parcialmente hidratado que rápidamente desplaza aire dentro de al menos una porción del revestimiento exterior (a saber, el recubrimiento impregna el revestimiento exterior), la transferencia del recubrimiento o recubrimiento y agente terapéutico ocurre a través de las porciones del revestimiento exterior que aún cubren una porción del miembro expansible después de la expansión. En la presente realización, el recubrimiento hidrofílico se selecciona de un grupo que mientras es hidrofílico también es compatible con el material de revestimiento para afectar la humectación del revestimiento y posteriormente proveer la transferencia de recubrimiento eficaz hacia y a través de la microestructura del revestimiento. Dicha compatibilidad de recubrimiento con respecto al(a los) material(es) de revestimiento puede adaptarse para satisfacer las características de humectación deseadas (es preciso ver, p.ej., la Patente de Estados Unidos 5,874,165).

Se comprenderá que la construcción de elución de agentes de la invención no es binaria en su operación. En su lugar, mientras la transferencia de fluidos puede iniciarse en un punto discreto en el tiempo, las velocidades de transferencia variarán según el grado (y período) en el cual la microestructura del revestimiento exterior cambia, p.ej., se abre y/o se cierra, se humedece, o permanece parcialmente humedecida, etc. Dichos cambios pueden controlarse, por ejemplo, mediante la variación de la presión de un miembro expansible semiconforme. Dichas velocidades de transferencia pueden también distribuirse de manera variable a lo largo de la superficie del revestimiento exterior. Por ejemplo, mediante la selección de un material de revestimiento exterior que ofrezca diferentes tamaños de poro o densidades de poro en una región en comparación con otro, las velocidades de transferencia entre cada región serán diferentes. En otro ejemplo, el revestimiento exterior puede comprender un

compuesto o combinación de materiales, cada uno con sus propias características de poro. Un revestimiento exterior con tamaño y densidad de poro esencialmente uniformes puede también modificarse para proveer una transferencia distribuida de manera variable, por ejemplo, mediante la formación de microboros en una región de superficie del revestimiento mientras deja las regiones restantes sin modificaciones. Los microboros, según su uso en la presente memoria, son agujeros formados que van directo a través del revestimiento y pueden formarse por cualquier técnica conocida, p.ej., perforación con láser.

En otra realización, dicho revestimiento exterior tiene pequeñas perforaciones, agujeros, hendiduras, poros más grandes, o cualquier otra imperfección que permite que los fluidos corporales prehidraten el recubrimiento hidrofílico, sin permitir sustancialmente que cualquier agente terapéutico o partículas de recubrimiento se liberen hacia la corriente sanguínea mientras el balón se encuentra en el primer estado. Por ejemplo, un revestimiento exterior puede comprender múltiples microboros reforzados. Los microboros reforzados pueden formarse mediante perforación con láser de un revestimiento exterior que comprende ePTFE con una capa discontinua de etileno propileno fluorado (FEP) en su superficie. ePTFE recubierto con FEP según se describe en la Patente de Estados Unidos No. 5,735,892. El calor de la capa no fundirá el FEP a lo largo del perímetro del microboro. El FEP fundido puede servir como un refuerzo, de modo que el poro puede solamente aumentar, mínimamente o de manera insignificante, en tamaño mientras el miembro expansible se expande. En una realización, los microboros pueden ser canales o pasajes a través de los cuales un recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado puede administrarse al tejido circundante tras la expansión. Los microboros, según su uso en la presente memoria, son agujeros formados que van directo a través del revestimiento y pueden formarse por cualquier técnica conocida, p.ej., perforación con láser. En comparación, los microporos pueden ser normalmente en zigzag y son parte de la microestructura del material.

En una realización, la liberación controlada de los medios de inflado del balón subyacente, mediante perfusión, puede también servir para prehidratar el recubrimiento. En otra realización, la prehidratación ocurre debido a la pérdida deliberada de un sello entre el miembro expansible y el revestimiento exterior.

En otra realización, la naturaleza microporosa y/o "humectabilidad" del revestimiento exterior pueden distribuirse en solamente una porción o porciones del revestimiento exterior. Por ejemplo, ciertas ubicaciones en la superficie del material de revestimiento microporoso pueden llenarse con otro material (p.ej., silicona y/o poliuretano) y ser no microporosas y/o no humectables, pero dejando las áreas no llenas microporosas. De manera similar, cambios en la estructura de la superficie de revestimiento (p.ej., de "patrones" de la superficie) pueden también ubicarse de forma selectiva para crear regiones del revestimiento que no son humectables. Dichas modificaciones al revestimiento pueden ser útiles en instancias que controlan la velocidad a la que dicho revestimiento exterior se convierte en húmedo. Por consiguiente, dicho revestimiento exterior puede modificarse para tener permeabilidad diferencial a lo largo de todo el revestimiento exterior o puede ser presentarse en patrones de manera tal que permita la permeabilidad diferencial en diferentes ubicaciones a lo largo del revestimiento exterior.

En otra realización, el revestimiento exterior se impregna por un procedimiento preparatorio prescrito antes de insertarse en el paciente. En la presente realización, dicha construcción de administración de agentes se prehumedece en un líquido estéril (p.ej., solución salina) suministrado con dicha construcción o en la propia sangre del paciente.

En otra realización de la invención, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrofílico que eleva el punto de solubilidad de un agente terapéutico hidrofóbico. Según su uso en la presente memoria, la frase "eleva el punto de solubilidad de un agente terapéutico hidrofóbico" significa que hay un aumento de concentración de un agente terapéutico hidrofóbico al menos 10% por encima de la solubilidad máxima para dicho agente terapéutico en agua desionizada limpia a temperatura ambiente y en condiciones atmosféricas estándares. Ello se debe normalmente a la presencia de un agente adicional que permite la solubilidad mejorada (a saber, un componente hidrofílico en dicho recubrimiento). Ello incluso permite que una porción del agente terapéutico no se disuelva en el agua. Por ejemplo, paclitaxel a temperatura ambiente en agua desionizada limpia tiene un límite de solubilidad de alrededor de 0,4  $\mu\text{M}$  en agua. La incorporación de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina en una concentración del 60% (peso/volumen en agua) eleva la concentración solubilizada de paclitaxel en solución a aproximadamente 4 mM, por encima de un aumento del 10% en solubilidad (Sharma y otros, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 84, 1223 (1995)).

Según su uso en la presente memoria, el porcentaje en peso (% en peso) es el peso seco de un recubrimiento y/o agente terapéutico después de la retirada del disolvente. En una realización, las formulaciones comprendiendo cloruro de bencetonio y un agente hidrofóbico como, por ejemplo, paclitaxel, el rango preferido para dicho agente hidrofóbico se encuentra en un rango de alrededor de 1% en peso a alrededor de 70% en peso. En otra realización, dicho agente hidrofóbico como, por ejemplo, paclitaxel, se encuentra en un rango de alrededor de 40% en peso a alrededor de 70% en peso. En otra realización, dicho agente hidrofóbico como, por ejemplo, paclitaxel, se encuentra en un rango de alrededor de 20% en peso a alrededor de 40% en peso. En otra realización, dicho agente hidrofóbico como, por ejemplo, paclitaxel, se encuentra en un rango de alrededor de 1% en peso a alrededor de 20% en peso. En otra realización, dichas formulaciones de cloruro de bencetonio y un agente hidrofóbico como, por ejemplo,

paclitaxel, son de menos del 20% en peso de dicho agente hidrofóbico como, por ejemplo, paclitaxel. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico se selecciona del grupo que consiste en fármacos de dominio de unión al taxano como, por ejemplo, paclitaxel y rapamicina.

5 En otra realización, las formulaciones de poloxámero y de un agente hidrofóbico como, por ejemplo, paclitaxel, se encuentran en un rango de alrededor de 1% en peso a alrededor de 70% en peso, de alrededor de 1% en peso a alrededor de 50% en peso, de alrededor de 1% en peso a alrededor de 40% en peso, de alrededor de 10% en peso a alrededor de 20% en peso de dicho agente hidrofóbico como, por ejemplo, paclitaxel.

10 En otra realización, las formulaciones de poloxámero, PEG y de un agente hidrofóbico como, por ejemplo, paclitaxel, se encuentran en un rango de: alrededor de 1% en peso a alrededor de 70% en peso, de alrededor de 1% en peso a alrededor de 50% en peso, o de alrededor de 8% en peso a alrededor de 40% en peso de un agente hidrofóbico como, por ejemplo, paclitaxel; de alrededor de 1% en peso a alrededor de 55% en peso, de alrededor de 1% en peso a alrededor de 40% en peso, o de alrededor de 5% en peso a alrededor de 30% en peso de PEG; y de alrededor de 1% en peso a alrededor de 70% en peso, de alrededor de 20% en peso a alrededor de 70% en peso, de alrededor de 20% en peso a alrededor de 60% en peso de poloxámero, p.ej., poloxámero-188. En otra  
15 realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico se selecciona del grupo que consiste en fármacos de dominio de unión al taxano como, por ejemplo, paclitaxel y rapamicina.

20 En una realización, la construcción de administración de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende cloruro de bencetonio, y un agente terapéutico hidrofóbico, en donde dicho agente terapéutico hidrofóbico es de menos de 40% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 20% en peso del recubrimiento seco y el cloruro de bencetonio es de alrededor de 80% en peso a alrededor de 90% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico se selecciona del grupo que consiste en fármacos de dominio de unión al taxano como, por ejemplo, paclitaxel y rapamicina.

25 En otra realización, la construcción de administración de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende poloxámero-188, y un agente terapéutico hidrofóbico, en donde dicho agente terapéutico hidrofóbico es de menos de 60% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 30% en peso del recubrimiento seco y dicho poloxámero-188 es de alrededor de 60% en peso a alrededor de 75% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico se selecciona del grupo que consiste en fármacos de dominio de unión al taxano como, por  
30 ejemplo, paclitaxel y rapamicina.

35 En otra realización, la construcción de administración de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende poloxámero-188 y PEG y un agente terapéutico hidrofóbico, en donde dicho agente terapéutico hidrofóbico es de menos de 50% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico es de menos de 50% en peso del recubrimiento seco y PEG es de menos de 30% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 30% en peso del recubrimiento seco y PEG es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 20% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 20% en peso, PEG es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 20% en peso, y poloxámero-188 es de alrededor de 50% en peso a alrededor de 65% en peso del recubrimiento seco. En otra  
40 realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico se selecciona del grupo que consiste en fármacos de dominio de unión al taxano como, por ejemplo, paclitaxel y rapamicina.

45 En otra realización, la construcción de administración de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende cloruro de bencetonio y PEG, y un agente terapéutico hidrofóbico, en donde dicho PEG es de menos de 30% en peso del recubrimiento seco y dicho agente terapéutico hidrofóbico es de menos de 50% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho PEG es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 20% en peso del recubrimiento seco y dicho agente terapéutico hidrofóbico es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 25% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho PEG es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 20% en peso del recubrimiento seco, dicho agente terapéutico hidrofóbico es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 25% en peso del recubrimiento seco, y el cloruro de bencetonio es de alrededor de 50% en peso a alrededor de 65%  
50 en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico se selecciona del grupo que consiste en fármacos de dominio de unión al taxano como, por ejemplo, paclitaxel y rapamicina.

55 En otra realización, la construcción de administración de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende cloruro de bencetonio y poloxámero-188, y un agente terapéutico hidrofóbico, en donde el poloxámero-188 es de menos de 30% en peso y dicho agente terapéutico hidrofóbico es de menos de 50% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, el poloxámero-188 es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 20% en peso del recubrimiento seco y dicho agente terapéutico hidrofóbico es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 35% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho poloxámero-188 es de alrededor de 10% en peso a alrededor de 20% en peso, dicho agente terapéutico hidrofóbico es de alrededor de 10% en peso a alrededor de

25% en peso, y el cloruro de bencetonio es de alrededor de 50% en peso a alrededor de 65% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico se selecciona del grupo que consiste en fármacos de dominio de unión al taxano como, por ejemplo, paclitaxel y rapamicina.

5 En otra realización, la construcción de administración de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, y un agente terapéutico hidrofóbico, en donde dicho hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina es igual a menor que 98% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina es menor que 80% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico se selecciona del grupo que consiste en fármacos de dominio de unión al taxano como, por ejemplo, paclitaxel y rapamicina.

10 En otra realización, la construcción de administración de agentes de la invención comprende un recubrimiento que comprende salicilato de sodio, y un agente terapéutico hidrofóbico, en donde dicho salicilato de sodio es de alrededor de 75% en peso a alrededor de 95% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho salicilato de sodio es menor que 80% en peso del recubrimiento seco. En otra realización, dicho agente terapéutico hidrofóbico se selecciona del grupo que consiste en fármacos de dominio de unión al taxano como, por ejemplo,  
15 paclitaxel y rapamicina.

Los agentes terapéuticos útiles en conjunto con el sistema de la invención pueden administrarse al tejido en varias formas estructurales, incluidas, pero sin limitación a ello, micelas, liposomas, microagregados, nanoesferas, microesferas, nanopartículas, micropartículas, cristalita, complejos de inclusión, emulsiones, geles, espumas, cremas, suspensiones, líquidos, y soluciones o cualquier combinación de ellos. En una realización, el agente se  
20 administra al tejido en una forma solubilizada. En otra realización, el agente se administra al tejido en un gel. En otra realización, el agente se administra al tejido en una forma solubilizada que se precipita de la solución hacia una forma sólida. En otra realización, el agente se administra al tejido como una combinación de formas solubilizada y sólida.

El "miembro expansible" según la presente invención puede ser un balón, catéter expansible, *stent*, injerto de *stent*, una construcción autoexpansible, una construcción expansible por balón, una combinación de construcciones autoexpansible y expansible por balón, un injerto de vaso sanguíneo o un dispositivo mecánico que se expande radialmente que puede expandirse, por ejemplo, mediante la aplicación de una fuerza de torsión o longitudinal. Los miembros expansibles pueden también incluir aquellos que se expanden debido a la presión neumática o hidráulica, aquellos que se expanden debido a fuerzas magnéticas, aquellos que se expanden debido a la aplicación de energía (por ejemplo, energía eléctrica o ultrasónica (piezoeléctrica)), y aquellos que se expanden debido a ósmosis. Los miembros expansibles pueden colocarse temporalmente en cualquier lumen (p.ej., un vaso) mediante la expansión de dicho dispositivo y luego retirarse mediante la compresión de dicho dispositivo por una fuerza de torsión o longitudinal. En una realización, una capa estructural y un revestimiento exterior se colocan en el dispositivo de modo que cuando este se expande, el revestimiento exterior se repliega y un agente terapéutico se administra. En  
35 otra realización, dicho miembro expansible permite la perfusión sanguínea a la vasculatura corriente abajo mientras se implanta en dicho vaso. La presente característica puede permitir duraciones de implantación más largas. En una realización, los miembros expansibles pueden separarse *in vivo* y, de manera opcional, recuperarse, de dispositivos de colocación (p.ej., catéteres). Ejemplos pueden encontrarse en las Patentes de Estados Unidos 3,996,938, 4,650,466, 5,222,971, y 6,074,339.

40 En una realización, el miembro expansible es un balón médico. Los balones útiles en la invención pueden moldearse por soplado, pueden ser conformes, o semiconformes o no conformes y pueden ser de varias formas, por ejemplo, los así llamados balones "conformables" o "conformes" o "dirigibles". Las características físicas de dichos miembros expansibles pueden también modificarse; por ejemplo, pueden tener valores de módulo que difieren entre sí. En otras realizaciones, los miembros expansibles pueden comprender balones que se construyen con películas enrolladas, que son de fibra enrollada, que son de longitud variable, que están segmentados y/o que tienen perfiles de inflado controlados y variables. Dichos perfiles de inflado pueden ser, por ejemplo, medio-afuera, donde el medio del balón aumenta en diámetro primero, seguido por el inflado hacia y que finalmente incluye los extremos; distal a proximal donde el extremo distal se infla primero y el inflado avanza proximalmente; proximal a distal donde el extremo proximal del balón se infla primero y el inflado avanza distalmente; o extremos a medio donde ambos extremos del balón se inflan primero y el inflado avanza hacia el medio del balón. Dicha construcción tiene la ventaja de bloquear o limitar el flujo a través del vaso antes de que una porción sustancial del agente terapéutico atraviese el revestimiento. (En otras palabras, un entorno de "no flujo" o "flujo limitado" se crea una vez que la porción central del balón se conecta al tejido circundante). Por ejemplo, un balón que se infla primero en su región central longitudinal, seguido por los extremos proximal y distal, la región central hará que el recubrimiento o recubrimiento y agente terapéutico contacten al tejido circundante primero en la región central del balón. En otras realizaciones, un balón puede inflarse preferiblemente en la región distal o proximal, la región opuesta inflándose posteriormente. Otras ventajas de perfiles de inflado variables pueden realizarse con el uso en lúmenes cónicos, para la administración controlada de endoprótesis, para el inflado con balón de lesiones focales con exactitud mejorada, o para el control del flujo sanguíneo durante la administración de un agente terapéutico.  
55

Los balones con perfiles de inflado controlados o variables pueden construirse de la siguiente manera. En una realización, una cubierta puede crearse mediante la envoltura de una membrana de película alrededor del balón. El número de capas enrolladas varía a lo largo de la longitud del balón con menos capas posicionadas sobre el balón donde se desea que la expansión ocurra primero. Por ejemplo, un inflado medio-afuera se logra mediante la envoltura de un número mayor de películas sobre los extremos distal y proximal del balón, dejando menos capas en el medio del balón. La tensión ejercida por el balón sobre las capas de cubierta durante el inflado con balón satisface una resistencia menor en el medio del balón en el presente caso, lo cual permite que el medio se expanda primero. Este mismo concepto puede aplicarse para controlar el inflado en las direcciones distal a proximal, proximal a distal, o extremos a medio simplemente mediante la variación de las capas que comprenden la cubierta de manera acorde de modo que menos capas se usen donde el inflado preferencial se desea.

En otra realización, el control del perfil de expansión por balón puede lograrse mediante el preacondicionamiento de una porción del balón. El preacondicionamiento puede ocurrir mediante el moldeo por soplado repetido en moldes de diferente tamaño o puede ocurrir mediante uno o más inflados parciales o completos de una porción del balón. Las regiones preacondicionadas del balón preferiblemente se inflan antes que las regiones no preacondicionadas dado que el preacondicionamiento reduce la fuerza requerida para iniciar un aumento de diámetro. Pueden usarse restricciones (por ejemplo, anillos metálicos rígidos) dado que la fabricación ayuda a inhibir el preacondicionamiento de inflado en regiones seleccionadas del balón.

Dicha construcción de administración de fármacos puede configurarse de modo que el control del perfil de expansión por balón puede ser independiente del diámetro final (nominal) del balón. En una realización, la capa estructural puede construirse de modo que, aunque porciones del balón pueden inflarse en secuencias variables, todas las regiones del balón alcanzarán finalmente el mismo diámetro final. Por ejemplo, una construcción de administración de fármacos con un perfil de inflado medio-fuera puede diseñarse de modo que la porción media del balón comienza a inflarse en dos atmósferas de presión. Los extremos de la misma construcción de administración de fármacos pueden diseñarse para aumentar en diámetro en cuatro atmósferas de presión. En ocho atmósferas, el balón puede construirse de modo que los extremos de balón alcanzan un diámetro esencialmente igual al diámetro del medio. A dicha presión de inflado, el balón tiene esencialmente un diámetro igual a lo largo de su longitud. Ello puede lograrse, por ejemplo, mediante el control del perfil de expansión mediante la capa estructural, pero mediante el uso del balón subyacente para controlar el diámetro final en el inflado completo.

La construcción de administración de agentes de la invención comprende una capa estructural y/o el miembro expansible que comprenden un recubrimiento (que puede o puede no comprender al menos un agente terapéutico) sobre dicha superficie de dicha capa estructural y/o miembro expansible. Dicho recubrimiento puede convertir dicha construcción de administración de agentes en muy rígida. Debido a su rigidez, dicha construcción de administración de agentes puede ser difícil de seguir a través de la anatomía tortuosa. Por consiguiente, en una realización, después de aplicar el recubrimiento a dicha capa estructural y/o miembro expansible, el revestimiento exterior se desliza sobre dicha capa estructural y/o miembro expansible y luego el recubrimiento se agrieta por la pre-tensión como, por ejemplo, a través del inflado, flexión y/o giro de dicha capa estructural y/o miembro expansible- construcción de revestimiento exterior. El sustrato de recubrimiento, p.ej., la capa estructural, puede diseñarse para facilitar el agrietamiento mediante la provisión de una superficie áspera o una superficie que ayuda a concentrar la tensión en áreas localizadas del recubrimiento como, por ejemplo, una cubierta con pequeñas regiones o áreas no dilatadas de distensión más alta. Ello permite que dicha construcción de administración de agentes sea más conformable, mientras que no permite que particulados se escapen del revestimiento exterior antes del tratamiento. En otra realización, en lugar de cubrir totalmente la capa estructural y/o miembro expansible, dicho recubrimiento se aplica como "anillos" de recubrimiento de modo que entre dichos "anillos" de recubrimientos, la capa estructural y/o el miembro expansible son conformables y permiten que dicha capa estructural y/o miembro expansible se doble en la región no cubierta (permite la flexión). Dichos anillos pueden también reducir el tiempo de hidratación del recubrimiento mediante la maximización del área de superficie del recubrimiento en contacto con un fluido hidratante. El tiempo de hidratación reducido puede mejorar el rendimiento total del sistema (p.ej., tiempo para efectuar la administración, grado de absorción del fármaco, etc.). En otra realización, antes que "anillos", el recubrimiento y/o agente terapéutico se aplican a la capa estructural y/o al miembro expansible como un reborde continuo, extruido, helicoidalmente en posición horizontal. En otra realización, antes que "anillos", el recubrimiento y/o agente terapéutico se aplican a la capa estructural y/o al miembro expansible como puntos discretos u otras formas o patrones discretos. En otra realización, dichos anillos de recubrimiento pueden comprender el mismo agente terapéutico y/o agente terapéutico diferente y/o diferentes recubrimientos.

En otra realización, el recubrimiento y/o agente terapéutico se aplican a la capa estructural y/o al miembro expansible en una manera discontinua. Por ejemplo, la cantidad o el grosor de recubrimiento pueden variar en la superficie del sustrato. En instancias donde la administración de fármacos solo se desea en los extremos proximal y distal de un *stent*, por ejemplo, los recubrimientos aplicados a solamente las porciones proximal y distal de la capa estructural, miembro expansible y/o revestimiento exterior (dejando la porción media no recubierta) pueden ser deseables, especialmente para el tratamiento o la prevención de estenosis en extremos del *stent*. Los compuestos de recubrimiento y/o agente terapéutico pueden, de manera similar, variar en grosor y/o en el área de la capa estructural y/o miembro expansible.

En otra realización, la viscosidad del recubrimiento y/o agente terapéutico puede modificarse para mejorar el tiempo de parada del agente con respecto al sitio de tratamiento. En una realización, el recubrimiento puede comprender un agente de engrosamiento, p.ej., un agente gelificante.

5 En otra realización, dicha construcción de administración de agentes comprende un balón médico subyacente, una capa estructural (opcional), un recubrimiento que comprende un agente terapéutico, y un revestimiento exterior en donde dichos componentes se montan sobre un catéter. En una realización, el diámetro expandido de dicho balón es de alrededor de 1 mm, de alrededor de 2 mm, de alrededor de 4 mm, de alrededor de 5 mm, de alrededor de 6 mm, de alrededor de 7 mm, de alrededor de 8 mm, de alrededor de 9 mm, o de alrededor de 10 mm de diámetro con longitudes que se encuentran en un rango de alrededor de 30 a alrededor de 150 mm. En otra realización, dicho catéter balón tendrá una longitud de alrededor de 90 a alrededor de 150 cm. En otra realización, dicho balón de administración de la invención es de alrededor de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 French (Fr) de tamaño antes de la introducción en un vaso, cavidad o conducto corporal.

10 En otra realización, dicha construcción de administración de agentes comprende un balón médico subyacente, una capa estructural (opcional), un recubrimiento que comprende un agente terapéutico, y un revestimiento exterior en donde dichos componentes se montan sobre un catéter, pero pueden separarse del catéter para la implantación a corto o largo plazo.

Según la presente invención, dicho balón puede formarse mediante el uso de cualquier material conocido para las personas con experiencia en la técnica. Los materiales comúnmente empleados incluyen los polímeros elastoméricos y no elastoméricos termoplásticos y los termoestables.

20 Ejemplos de materiales apropiados incluyen, pero sin limitación a, poliolefinas, poliésteres, poliuretanos, poliamidas, poliéter bloque amidas, poliimididas, policarbonatos, sulfuros de polifenileno, óxidos de polifenileno, poliéteres, siliconas, policarbonatos, polímeros estirénicos, copolímeros de ellos, y mezclas de ellos. Algunas de dichas clases se encuentran disponibles tanto en polímeros termoplásticos como termoestables. Es preciso ver la Patente de Estados Unidos No. 5,500,181, por ejemplo. Según su uso en la presente memoria, el término "copolímero" se usará para hacer referencia a cualquier polímero formado por dos o más monómeros, p.ej., 2, 3, 4, 5, etc.

Las poliamidas útiles incluyen, pero sin limitación a, nylon 12, nylon 11, nylon 9, nylon 6/9 y nylon 6/6. El uso de dichos materiales se describe en la Patente de Estados Unidos No. 4,906,244, por ejemplo.

30 Ejemplos de algunos copolímeros de dichos materiales incluyen las poliéter-bloque-amidas, comercializadas por Elf Atochem North America en Philadelphia, Pa., bajo el nombre comercial de PEBAX®. Otro copolímero apropiado es una polieteresteramida.

Los copolímeros de poliéster apropiados incluyen, por ejemplo, tereftalato de polietileno y tereftalato de polibutileno, éteres de poliéster y copolímeros de elastómero de poliéster como, por ejemplo, aquellos comercializados por DuPont en Wilmington, Del., bajo el nombre comercial de HYTREL®.

35 Los elastómeros de copolímero en bloque como, por ejemplo, los copolímeros que tienen bloques de extremo de estireno, y bloques medio formados a partir de butadieno, isopreno, etileno/butileno, etileno/propeno, etc., pueden emplearse en la presente memoria. Otros copolímeros en bloque estirénico incluyen copolímeros en bloque de acrilonitrilo-estireno y acrilonitrilo-butadieno-estireno. Asimismo, los copolímeros en bloque en donde los elastómeros termoplásticos de copolímeros en bloque particulares en los cuales el copolímero en bloque está conformado por segmentos duros de un poliéster o poliamida y segmentos suaves de poliéter también pueden emplearse en la presente memoria.

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

45 Los materiales apropiados que pueden emplearse en la formación del balón se describen además en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 6,406,457; Patente de Estados Unidos No. 6,284,333; Patente de Estados Unidos No. 6,171,278; Patente de Estados Unidos No. 6,146,356; Patente de Estados Unidos No. 5,951,941; Patente de Estados Unidos No. 5,830,182; Patente de Estados Unidos No. 5,556,383; Patente de Estados Unidos No. 5,447,497; Patente de Estados Unidos No. 5,403,340; Patente de Estados Unidos No. 5,348,538; y Patente de Estados Unidos No. 5,330,428.

50 Los materiales de más arriba son en aras de la ilustración solamente, y no una limitación al alcance de la presente invención. Los materiales poliméricos apropiados disponibles para su uso son vastos y demasiado numerosos para enumerarlos en la presente memoria y son conocidos por las personas con experiencia ordinaria en la técnica.

La formación del balón puede llevarse a cabo en cualquier manera convencional mediante el uso de la extrusión conocida, moldeo por soplado y otras técnicas de moldeo. Normalmente, hay tres etapas principales en el proceso

que incluyen la extrusión de una preforma tubular, el moldeo del balón y el recocido del balón. Dependiendo del material de balón empleado, la preforma puede estirarse axialmente antes del soplado. Las técnicas para la formación del balón se describen en la Patente de Estados Unidos No. 4,490,421, en los documentos RE32,983, RE33,561 y en la Patente de Estados Unidos No. 5,348,538.

5 El balón puede fijarse al cuerpo tubular por varios medios de unión conocidos para la persona con experiencia en la técnica. Ejemplos incluyen, pero sin limitación a ello, unión por disolvente, soldadura con láser, unión con adhesivos térmicos y retracción por calor o sellado. La selección de la técnica de unión depende de los materiales con los cuales el elemento expansible y cuerpo tubular se preparan. Es preciso remitirse a la Patente de Estados Unidos No. 7,048,713 de Wang para enseñanzas generales relacionadas con la unión de un balón a un catéter.

10 En otra realización, antes que un balón que actúa como el elemento de expansión para realizaciones de la presente invención, otros dispositivos expansibles pueden usarse. Por ejemplo, un tubo de gel hinchable puede ubicarse rodeando un catéter. Un recubrimiento y/o agente terapéutico pueden entonces aplicarse a la superficie exterior del tubo de gel. De manera opcional, una cubierta estructural puede ubicarse entre el tubo de gel y el recubrimiento y/o agente terapéutico. Un revestimiento exterior se aplica entonces sobre la construcción y se fija, de manera sellante, al catéter. Se provee un sistema para hidratar el tubo de gel en el momento apropiado durante el tratamiento. Tras la hidratación, el tubo de gel se expande en diámetro y dirige el recubrimiento y/o agente terapéutico hidratado hacia el contacto con el tejido que se tratará. En otra realización, la hidratación del tubo de gel también hidrata (o ayuda en la hidratación de) el recubrimiento y/o agente terapéutico.

20 Las construcciones de administración de agentes provistas por la presente invención son apropiadas para un amplio rango de aplicaciones incluidas, por ejemplo, un rango de aplicaciones de tratamiento médico dentro del cuerpo. Dicho tratamiento médico no forma parte de la invención. Aplicaciones a modo de ejemplo incluyen el uso como un balón catéter para el fármaco transferido a o colocación o "contacto" de injertos vasculares implantados, *stents*, injertos de *stent*, una prótesis permanente o temporal, u otro tipo de implante médico, para tratar un tejido objetivo dentro del cuerpo, y para tratar cualquier cavidad, espacio o pasaje corporal de órgano hueco como, por ejemplo, vasos sanguíneos, el tracto urinario, el tracto intestinal, cavidad nasal, vaina neural, regiones intervertebrales, cavidades óseas, esófago, espacios intrauterinos, conductos pancreático y biliar, recto, y espacios corporales previamente intervenidos que tienen injertos vasculares, *stents*, prótesis implantadas, u otro tipo de implantes médicos. Ejemplos adicionales incluyen un dispositivo de construcción de administración de agentes para la extracción de obstrucciones como, por ejemplo, émbolos y trombos de vasos sanguíneos, como un dispositivo de dilatación para restablecer la permeabilidad a un pasaje corporal ocluido, como un dispositivo de oclusión para administrar, de forma selectiva, un medio para obstruir o llenar un pasaje o espacio, y como un mecanismo de centrado para instrumentos transluminales como catéteres. En una realización, las construcciones de administración de agentes provistas por la presente invención pueden usarse para tratar reestenosis de *stent* o tratar sitios de tejido donde construcciones de administración de fármacos previamente colocadas han fallado. En otra realización, las construcciones de administración de agentes según se describe en la presente memoria pueden usarse para establecer o mantener sitios de acceso arteriovenoso, p.ej., aquellas usadas durante la diálisis renal. En una realización, dicha construcción de administración de agentes comprende un balón médico usado para la Angioplastia Transluminal Percutánea (PTA) en pacientes con enfermedad obstructiva de las arterias periféricas. En otra realización, las construcciones de administración de agentes provistas por la presente invención pueden usarse para tratar la estenosis u obstrucciones coronarias.

45 Otra realización de la invención comprende un catéter balón que comprende, un balón que comprende un recubrimiento y un agente terapéutico dispuestos alrededor de la superficie exterior de dicho balón, un revestimiento dispuesto alrededor de dicho balón en donde dicho revestimiento tiene una microestructura compuesta de nodos interconectados por fibrillas que permiten la humectación microscópica o macroscópica de dicho revestimiento en el estado no expandido, en donde dicho recubrimiento y agente terapéutico se disponen entre la superficie del balón y el revestimiento. Dicho revestimiento es retráctil. En una realización, el revestimiento exterior es una barrera sustancial a la transferencia del agente terapéutico a través del revestimiento antes de la expansión. En otra realización, dicho recubrimiento permanece sustancialmente adherido al tejido objetivo durante más de 1 minuto después del desinflado del balón. En otra realización, dicho revestimiento contiene el agente humectante alcohol de polivinilo para facilitar la humectación del revestimiento. En otra realización, dicho revestimiento comprende un fluoropolímero. En otra realización, dicho revestimiento comprende ePTFE. En otra realización, dicho recubrimiento comprende un componente hidrofílico. En otra realización, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrofílico seleccionado del grupo que consiste en cloruro de bencetonio, PEG, poloxámero, salicilato de sodio, e hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrofílico. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrofóbico. En otra realización, dicho agente hidrofóbico se selecciona del grupo que consiste en fármacos de dominio de unión al taxano como, por ejemplo, paclitaxel y rapamicina. En otra realización, dicho balón además comprende una capa estructural. En otra realización, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra realización, el revestimiento exterior se pliega mientras dicho balón se expande.

También se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, un método de administración de un agente terapéutico a una ubicación deseada dentro de un vaso que comprende insertar un catéter en un vaso, dicho catéter comprendiendo un miembro expansible que comprende un recubrimiento con un agente terapéutico, un revestimiento dispuesto alrededor de dicho miembro expansible, en donde dicho revestimiento tiene una microestructura selectivamente permeable que limita y restringe la transferencia a granel de dicho recubrimiento con respecto a su transporte a través de dicho revestimiento pero permite que dicho recubrimiento esté al menos parcialmente hidratado, y en donde dicho recubrimiento y agente terapéutico se disponen en el interior de la capa más exterior del revestimiento (o entre la superficie del miembro expansible y el revestimiento), haciendo avanzar dicho catéter hasta una ubicación deseada dentro de dicho vaso, y expandiendo el miembro expansible en la ubicación deseada dentro de dicho vaso, y en donde dicho revestimiento se repliega y expone un recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado. En una realización, dicho miembro expansible es un balón médico. En otra realización, dicho revestimiento comprende un fluoropolímero. En otra realización, el revestimiento comprende una microestructura conformada por nodos interconectados por fibrillas. En otra realización, dicho revestimiento comprende ePTFE. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrofílico. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrofóbico. En otra realización, dicho agente terapéutico es paclitaxel. En otra realización, dicho recubrimiento es hidrofílico. En otra realización, dicho miembro expansible además comprende una capa estructural. En otra realización, dicha capa estructural comprende dicho recubrimiento y agente terapéutico. En otra realización, el recubrimiento hidrofílico hidratado o parcialmente hidratado que contiene un agente terapéutico es adherente al tejido y, por consiguiente, incluso después de que el miembro expansible se retira del sitio, el fármaco continúa absorbiéndose en el tejido hasta que el recubrimiento y fármaco se disipan del sitio. El presente enfoque aumenta, de manera eficaz, el tiempo total de administración del fármaco al tejido.

En otra realización de la invención, la construcción de administración de agentes de la invención puede aplicarse en configuraciones diferentes de aquellas que son radialmente circulares. Por ejemplo, la presente invención puede usarse en conjunto con dispositivos planos como, por ejemplo, apósitos, parches implantables (incluidos parches vasculares y de hernia), parches transdérmicos, filtros, varios componentes de administración del dispositivo, oclusores e implantes ortopédicos. En una realización, el sistema de la invención puede incorporarse a una derivación implantable (p.ej., una derivación cardíaca o neuroestimulación), siempre que la derivación sea compatible con un miembro expansible, p.ej., presenta un lumen o bolsillo en el cual un miembro expansible es posicionable.

Otras realizaciones de la invención comprenden un recubrimiento hidrofílico que comprende al menos un agente terapéutico aplicado a al menos una porción de la superficie exterior de un *stent* de catéter expansible, injerto de *stent*, un injerto de vaso sanguíneo sobre el cual se coloca un revestimiento exterior con una microestructura selectivamente permeable. Durante la administración o cuando el catéter expansible, *stent*, injerto de *stent*, o injerto de vaso sanguíneo se expone a un fluido corporal, la microhumectación del recubrimiento ocurre. Tras la expansión del catéter, *stent*, injerto de *stent* o injerto, el revestimiento exterior dispuesto sobre el dispositivo expansible se repliega para exponer un recubrimiento hidratado o parcialmente hidratado. En una realización, el recubrimiento puede ubicarse en las secciones proximal y distal del catéter expansible, *stent*, injerto de *stent* o injerto de vaso sanguíneo, p.ej., para ayudar a reducir la incidencia de o prevenir la reestenosis de bordes.

En otra realización, el dispositivo médico expansible de la invención se combina con un dispositivo de oclusión como, por ejemplo, un balón ubicado próximo al dispositivo. Dicho dispositivo de oclusión puede mitigar el movimiento del fármaco lejos del sitio de tratamiento. En una realización, los fluidos corporales aislados por el presente sistema pueden extraerse del cuerpo mediante aspiración con anterioridad a la retirada del sistema.

Se contempla que múltiples realizaciones descritas pueden fijarse a un solo catéter para facilitar que múltiples episodios de administración de fármacos o dosificaciones puedan administrarse con el uso de un solo dispositivo. En el caso de la realización de un balón, un catéter puede comprender lúmenes de inflado discretos para cada balón, o algún otro mecanismo para limitar y controlar el inflado de un balón particular.

De manera opcional, las realizaciones descritas pueden configurarse para aplicar energía vibracional terapéutica, energía de radiofrecuencia, o similares para mejorar la administración de fármacos. De manera similar, la iontoforesis puede usarse para ayudar en la transferencia del agente terapéutico a lo largo del revestimiento exterior y hacia el tejido circundante. En varias realizaciones, los niveles de presión dentro del miembro expansible pueden pulsarse para crear múltiples episodios de presión aumentada, lo cual puede facilitar la transferencia del agente terapéutico y/o crear múltiples episodios de administración de fármacos.

Otro dispositivo médico descrito en la presente memoria comprende un conjunto que comprende una capa estructural que comprende un recubrimiento deshidratado o parcialmente deshidratado (que además comprende un agente terapéutico) y un revestimiento exterior sobre dicha capa estructural. Dicho conjunto puede convertir un catéter balón o catéter comercialmente disponible en una construcción de administración de agentes de la invención. En otro dispositivo médico, dicho conjunto comprende un adhesivo (incluidas cintas y adhesivos líquidos) para unir dicha capa estructural y revestimiento exterior a un catéter balón. En otro dispositivo médico, dicha capa estructural, revestimiento exterior y adhesivo son estériles, colocados en un contenedor con un panfleto de instrucciones que

explica cómo aplicar dicha capa estructural y revestimiento exterior a dicho catéter balón. En otro dispositivo médico, dicho catéter balón también es estéril.

5 Otra realización de la invención comprende un revestimiento de catéter balón PTA o PTCA que se extiende a lo largo de una longitud sustancial del catéter. El revestimiento en una porción distal comprende una capa estructural, recubrimiento de fármaco, y un revestimiento exterior alrededor del revestimiento de catéter balón PTA o PTCA en la ubicación del balón PTA o PTCA.

10 Otra realización de la invención comprende un dispositivo médico que comprende una barrera de transporte de masa y un agente terapéutico solubilizado, en donde dicha barrera de transporte de masa tiene una primera configuración que es sustancialmente permeable a fluidos corporales e impermeable al agente terapéutico solubilizado. En una realización, dicha barrera de transporte de masa se trata con un agente humectante, según se describe más arriba.

15 También se describe, pero no forma parte de la invención reivindicada, un método para administrar un agente bioactivo al objetivo biológico a través de una barrera de transporte de masa, dicho método comprendiendo una barrera de transporte de masa y un agente terapéutico solubilizado, en donde dicha barrera de transporte de masa tiene una primera configuración que es sustancialmente permeable a fluidos corporales e impermeable al agente terapéutico solubilizado, en donde después de la aplicación de fuerza mecánica a la barrera de transporte de masa, al menos una porción de dicha barrera se repliega y, de esta manera, se permite la administración del agente terapéutico solubilizado. Dicha barrera de transporte de masa puede tratarse con un agente humectante, según se describe más arriba.

20 Debido a la toxicidad de algunos de los fármacos administrados, es importante administrar agentes terapéuticos a un objetivo específico. Además, si varias áreas serán objetivo para la administración de agentes terapéuticos, el problema de superponer el tratamiento (a saber, áreas que pueden obtener varias dosis de un agente terapéutico) y la necesidad de intercambiar múltiples catéteres balón de administración de fármacos puede ser de interés significativo. Una manera de superar dichas deficiencias se muestra en las Figuras 9A y 9B. La Figura 9A ilustra un catéter que puede seguirse hasta un área objetivo y también expandirse por un dispositivo expansible como, por ejemplo, un balón médico. El catéter 2000 comprende una punta 2003 que interactúa con el alambre guía 2011. El alambre guía 2011 puede además comprender un tope de alambre guía 2007. El tope de alambre guía 2007 puede conectarse con la punta 2003 y permitir al catéter tensionarse para un mejor seguimiento del balón. El catéter 2000 además comprende una sección no cubierta 2100, una sección cubierta 2200 y una sección de tubo más rígida 2300. La Figura 9A además ilustra un catéter balón con un balón 2004 en el extremo distal de dicho catéter balón. Dicho catéter balón con balón 2004 puede colocarse dentro de dicho catéter 2000. La sección de tubo más rígida 2300 permite que dicho catéter balón se inserte más fácilmente en el catéter 2000.

35 La Figura 9B ilustra una sección transversal en la línea A-A de la sección cubierta 2200. La Figura 5B ilustra una capa dilatada 2040 (similar a la capa estructural descrita más arriba), un recubrimiento (que comprende un agente terapéutico) 2050, revestimiento exterior 2020 y alambre guía 2011.

40 Las Figuras 10A a 10D ilustran las etapas del procedimiento para un método de uso mediante el empleo de la presente realización, en la cual el método no es parte de la invención. El catéter 2000 se sigue y coloca en un vaso objetivo para el tratamiento. Luego, el balón 2004 se sigue hacia el catéter 2000 hasta una ubicación deseada dentro del catéter 2000, según se ilustra en la Figura 10A. El balón 2004 puede seguirse e inflarse en una sección no cubierta 2100 para administrar un tratamiento estándar de Angioplastia Transluminal Percutánea (PTA), según se ilustra en la Figura 10B. Entonces, el balón 2004 se desinfla después de PTA, el catéter 2000 avanza distalmente hasta una sección de posición cubierta 2200 en el sitio PTA y el balón 2004 se reposiciona debajo de la sección cubierta 2200, según se ilustra en la Figura 10C. Luego, el balón se infla en la sección cubierta 2200, según se ilustra en la Figura 10D. Ello puede facilitar la retracción del revestimiento y la administración de un agente terapéutico y/o recubrimiento al vaso. Dicho balón puede desinflarse y el revestimiento exterior se mueve otra vez a su estado no replegado. Dicho balón se reposiciona en otra área, y el balón puede reinflarse para administrar otra dosis de un agente terapéutico. En otra realización, para ayudar a la visualización por el médico, marcadores radiopacos u otras imágenes se incorporan al catéter 2000 y/o catéter balón 2004. Varias dosis pueden administrarse a diferentes áreas en un vaso mediante el reposicionamiento del balón 2004 y/o catéter 2000. Los mecanismos por los cuales el catéter se realiza, y por los cuales el recubrimiento y agente terapéutico se cargan y administran se describen más arriba. En otra realización, dicho catéter comprende un elemento elastomérico (según se describe más arriba) de modo que después del inflado del balón, el catéter 2000 puede volver a compactarse a o casi a su diámetro de administración.

55 Por consiguiente, una realización de la invención comprende un sistema de administración de un agente terapéutico que comprende un catéter que comprende una capa dilatada, un recubrimiento que comprende un agente terapéutico dispuesto alrededor de dicha capa dilatada, y un revestimiento exterior sobre dicha capa dilatada y dicho recubrimiento; en donde dicho revestimiento exterior tiene una microestructura permeable que sustancialmente previene la transferencia de distensión del agente terapéutico a través de dicho revestimiento exterior, un catéter

balón médico, en donde dicho balón médico se encuentra en el extremo distal de un catéter; en donde dicho balón médico puede colocarse con dicho catéter; y en donde dicho balón médico se infla en dicho catéter, este dilatará dicha capa dilatada y replegará el revestimiento exterior y, de esta manera, se permite la administración de dicho recubrimiento y agente terapéutico a un área externa a dicho revestimiento exterior. En otra realización, dicho revestimiento experimenta la humectación microscópica o macroscópica en un vaso mientras dicho balón y revestimiento se encuentran en el estado no expandido y se administran a una ubicación deseada dentro de un vaso. En otra realización, dicho revestimiento comprende un agente humectante y se impregnará completamente cuando esté en contacto con fluido en un primer diámetro. En otra realización, dicho recubrimiento se hidrata cuando dicho revestimiento exterior está en un primer diámetro. En otra realización, dicho revestimiento exterior comprende un fluoropolímero. En otra realización, dicho revestimiento exterior comprende ePTFE. En otra realización, dicho agente hidrofóbico se selecciona del grupo que consiste en fármacos de dominio de unión al taxano como, por ejemplo, paclitaxel y rapamicina. En otra realización, dicho recubrimiento comprende al menos un componente hidrofílico seleccionado del grupo que consiste en cloruro de bencetonio, PEG, poloxámero, salicilato de sodio, e hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Mientras las realizaciones particulares de la presente invención se han ilustrado y descrito en la presente memoria, la presente invención no debe limitarse a dichas ilustraciones y descripciones. Debe ser aparente que pueden incorporarse y realizarse cambios y modificaciones como parte de la presente invención dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Los siguientes ejemplos se ofrecen además para ilustrar la presente invención.

### Ejemplos

#### 20 Ejemplo 1: Preparación de una cubierta estructural

Una cubierta estructural se ha preparado mediante el uso de los métodos según se enseña esencialmente en la Patente de Estados Unidos 6,120,477 (Campbell, y otros). Un tubo de película se ha fabricado enrollando de forma helicoidal 20 capas de una película ePTFE de 5 micrones de grosor altamente fibrilada (Patente de Estados Unidos 5,476,589 de Bacino) en un ángulo de 83,4° con respecto al eje tubular en un mandril de acero inoxidable de 7 mm. Diez capas del ePTFE se han enrollado en una dirección y diez capas se han enrollado en la dirección opuesta. El mandril se ha cocido en un horno establecido a 380°C durante 6 minutos para fundir las capas juntas. El tubo resultante se ha retirado del mandril y su "diámetro se ha reducido" (alargado) hasta un diámetro por debajo de 2,2 mm. Dicho tubo de diámetro reducido se ha colocado en un mandril de acero inoxidable de 2,2 mm y se ha sobrenvuelto con aproximadamente 5 capas de una película ePTFE sacrificial para evitar que el tubo se arrugue en las etapas posteriores. A continuación, la construcción de tubo se ha comprimido de manera uniforme a aproximadamente 65% de su longitud original. La construcción se ha colocado en un horno establecido a 380°C durante 1 minuto y luego la capa ePTFE sacrificial se ha retirado. Dicha construcción se ha retirado del mandril y se ha cortado en una longitud de 65,0 mm. En realizaciones alternas, dicha capa estructural puede comprender un elastómero para ayudar en la recompactación del balón subyacente (es preciso ver, p.ej., la Patente de Estados Unidos 6,120,477, Campbell, y otros).

#### Ejemplo 2: Montaje de una cubierta estructural a un catéter balón

Un catéter balón semiconforme se ha adquirido de Bavaria Medizin Technologie, Oberpfaffenhofen, Alemania (modelo # BMT-035, artículo# 08PL-604A, con dimensiones de balón de 6,0 mm x 40 mm). El balón tiene las siguientes especificaciones: un balón de nylon con una presión de inflado nominal de 6 atmósferas (atm) y una presión de ráfaga clasificada de 14 atm, un diámetro nominal de 6 mm, longitud de funcionamiento de balón de 40 mm, montado en un catéter de 0,9 mm compatible con el alambre guía.

El tubo estructural, según se describe en el Ejemplo 1, se ha centrado en el balón semiconforme y los extremos se han humedecido con una imprimación Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania). Los extremos se han fijado luego, de manera fija, al catéter mediante el uso de cinco capas de un ancho de 6,4 mm de película ePTFE que se han enrollado de manera circunferencial alrededor de los extremos de balón mientras Loctite 4981 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) se ha aplicado a la película.

La cubierta estructural se ha coloreado con negro mediante el uso de un marcador permanente Sharpie® (Sanford Corporation, Oak Brook, IL). El coloreado de la cubierta estructural se ha usado para mostrar la extensión de humectación de revestimiento exterior, según se describe en mayor detalle más abajo. El tubo estructural también se conoce en la presente memoria como la "cubierta estructural", en especial cuando se coloca y asegura sobre un balón.

#### Ejemplo 3: Aplicación de un recubrimiento hidrofílico a una cubierta estructural

Una solución acuosa de 5% (en peso) de alcohol de polivinilo (PVA, grado USP, Spectrum Chemicals & Laboratory Products, Gardena, CA) se ha preparado. Se hace referencia, en la presente memoria, a la presente solución como la Solución 3. Un tubo estructural se ha montado sobre un catéter balón según se describe en el Ejemplo 2, y se ha cubierto por inmersión con la Solución 3 durante 30 segundos mientras rotaba. Después de 30 segundos, el

dispositivo se ha retirado de la Solución 3. Mientras se rotaba el dispositivo, una pistola de calentamiento se ha usado para soplar aire cálido (de alrededor de 40°C) sobre el dispositivo durante aproximadamente 3 minutos. El presente proceso se ha repetido luego dos veces. A continuación, el dispositivo se ha colocado en un horno establecido a 60°C durante aproximadamente 10 minutos.

- 5 La estructura recubierta resultante presentaba un diámetro exterior (OD) de menos de 3,2 mm.

**Ejemplo 4: Preparación de un revestimiento exterior que comprende un elemento de diámetro reducible**

Una capa de revestimiento exterior se ha preparado mediante el uso del siguiente método. Según se ilustra en la Figura 11A, un tubo de película se ha creado mediante la envoltura helicoidal de al menos una pasada con superposición del 50% de una película fina ePTFE (según se describe en la Patente de Estados Unidos 5,814,405 Branca y otros) en un ángulo de ~45° con respecto al eje tubular en un mandril de acero inoxidable de 6 mm. El mandril que comprende las capas ePTFE se ha cocido en un horno establecido a 380°C durante 3 minutos para fundir las capas juntas. El tubo resultante se ha retirado del mandril, según se ilustra en la Figura 11B. Después de retirar el mandril, la capa estructural aplanada y helicoidalmente enrollada alrededor de un balón, y un recubrimiento para formar la capa de revestimiento exterior, fijado en extremos distal y proximal del balón, la longitud en exceso se ha recortado. De manera específica, las áreas unidas se han humedecido con una imprimación Loctite 7701 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania). Los extremos de la capa de revestimiento exterior se han fijado entonces, de manera fija, al balón mediante el uso de cinco capas de un ancho de 6,4 mm de película ePTFE. De manera específica, las capas de película ePTFE se han enrollado de manera circunferencial alrededor de los extremos de balón mientras Loctite 4981 (Henkel AG & Co. KgaA, Düsseldorf, Alemania) se ha aplicado a la película. El balón de administración de fármacos se ilustra en la Figura 11C en su estado no expandido.

Numerosas características y ventajas de la presente invención se han establecido en la anterior descripción, incluidas realizaciones preferidas y alternas junto con detalles de la estructura y función de la invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo médico que comprende:
- a. un miembro expansible que tiene una superficie exterior;
- un recubrimiento que comprende un agente terapéutico dispuesto alrededor de dicho miembro expansible; y
- 5 b. un revestimiento que comprende un elemento de diámetro reducible que comprende una forma tubular aplanada, dicha forma tubular aplanada formada a partir de una cinta helicoidalmente enrollada que es aplanada y se dispone alrededor de dicho miembro expansible en una orientación longitudinal, circunferencial o helicoidal;
  - c. en donde cuando dicho miembro expansible se expande, dicho elemento de diámetro reducible se alarga y reduce en ancho y, de esta manera, expone al menos una porción de dicho recubrimiento.
- 10 2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde dicha forma tubular aplanada tiene un lumen.
3. El dispositivo médico de la reivindicación 2, en donde dicha forma tubular aplanada se enrolla de manera helicoidal.
4. El dispositivo médico de la reivindicación 2, que además comprende un recubrimiento que comprende un agente terapéutico dispuesto dentro del lumen de dicha forma tubular.
- 15 5. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde dicho elemento de diámetro reducible es selectivamente permeable.
6. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde dicho revestimiento se cubre con un agente humectante.
7. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde dicho elemento de diámetro reducible comprende un material de diámetro reducible seleccionado de la membrana ePTFE, ePE, poliamida, silicona de poliuretano o polietileno.
- 20 8. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde dicho elemento de diámetro reducible comprende una tira de película.
9. El dispositivo médico de la reivindicación 8, en donde dicha tira de película es de una hoja o de múltiples hojas.
10. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en donde dicho elemento de diámetro reducible tiene un ancho inicial de al menos 1  $\mu\text{m}$ .
- 25 11. El dispositivo médico de la reivindicación 10, en donde dicho elemento de diámetro reducible tiene un ancho inicial de al menos 1  $\mu\text{m}$  a 10 mm.

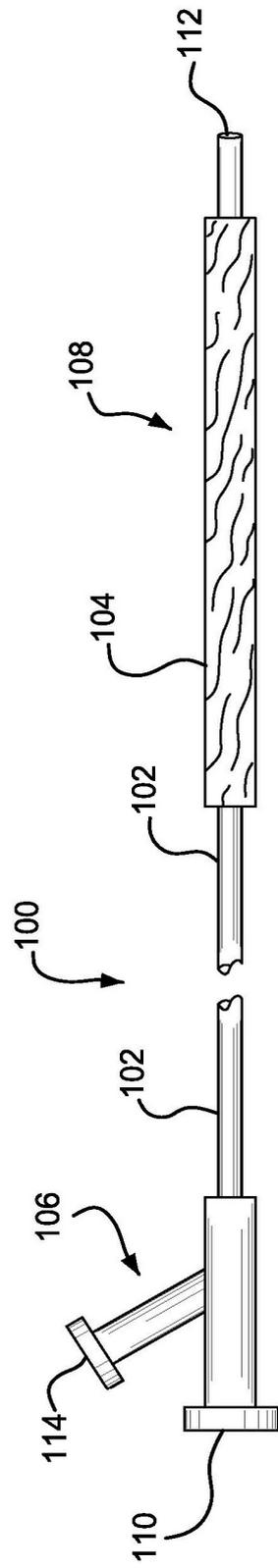


FIG. 1A

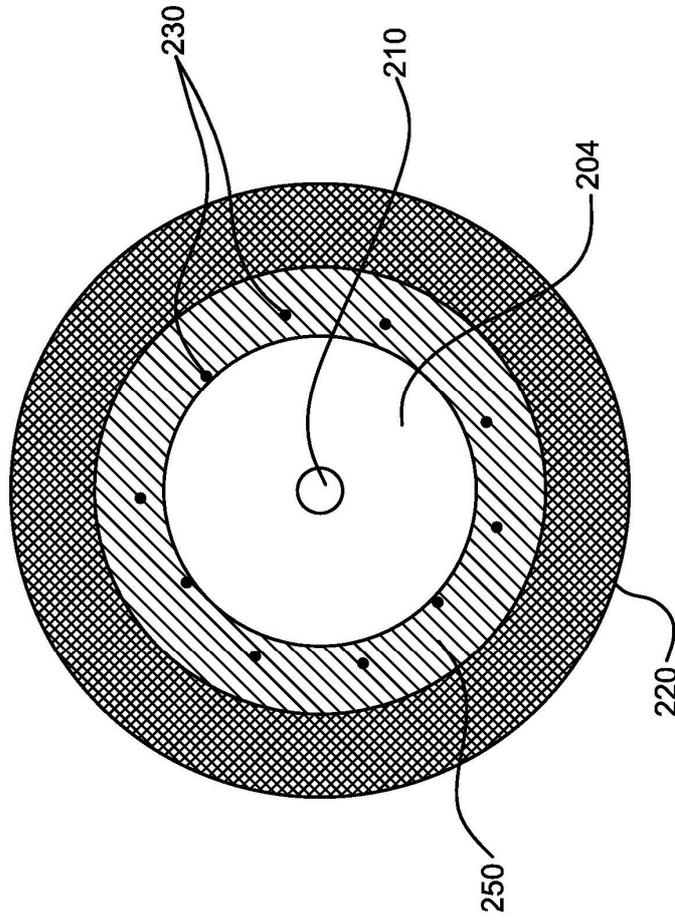


FIG. 1B

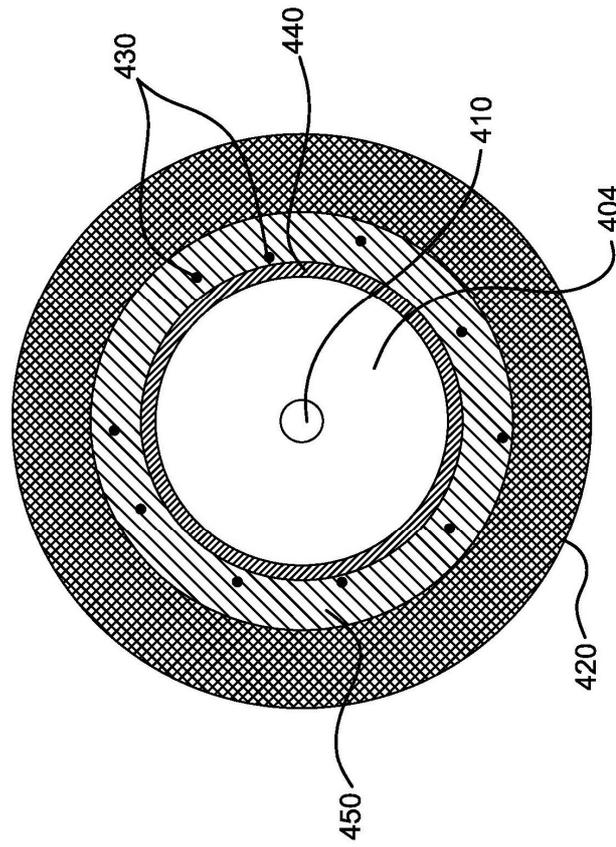


FIG. 1C

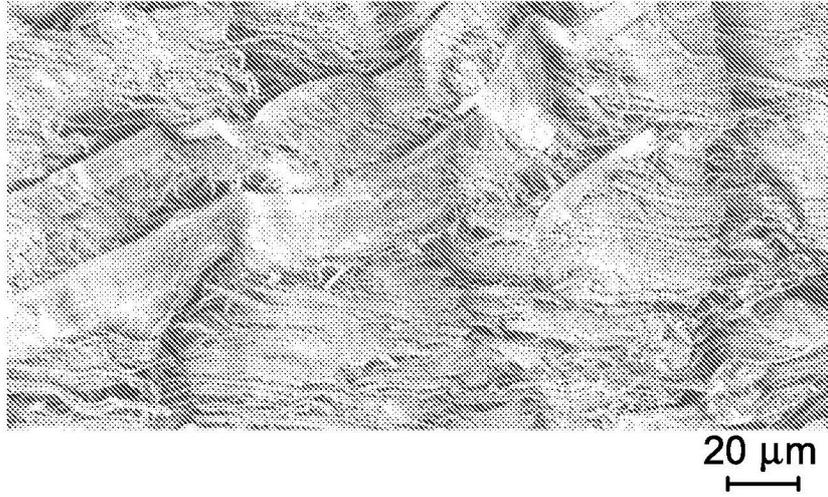


FIG. 2A

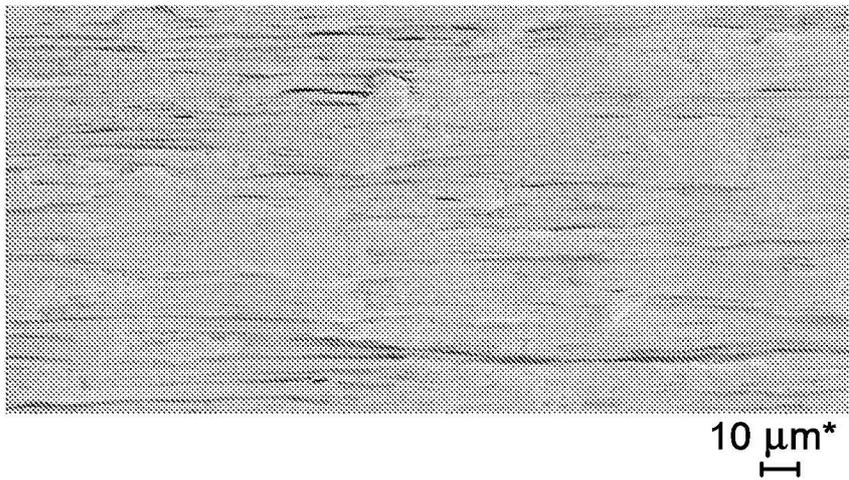


FIG. 2B

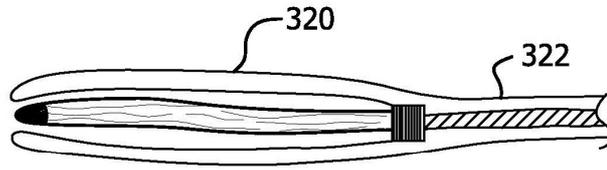


FIG. 3A

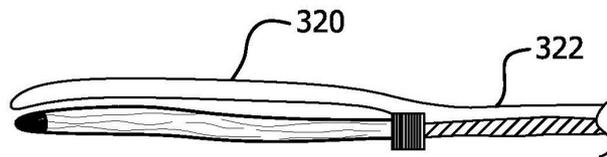


FIG. 3B

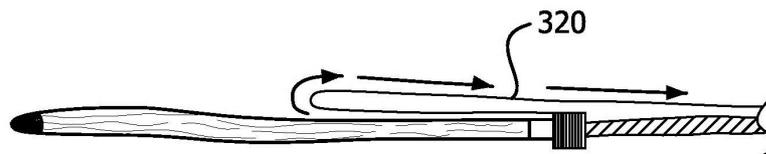


FIG. 3C

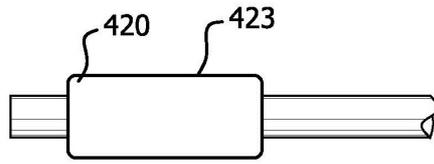


FIG. 4A

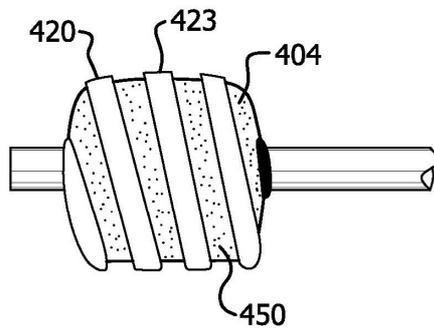


FIG. 4B

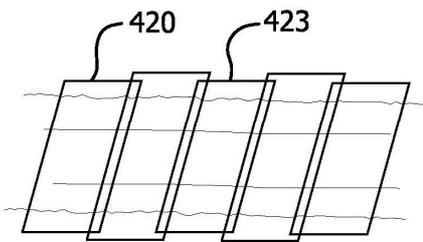


FIG. 4C

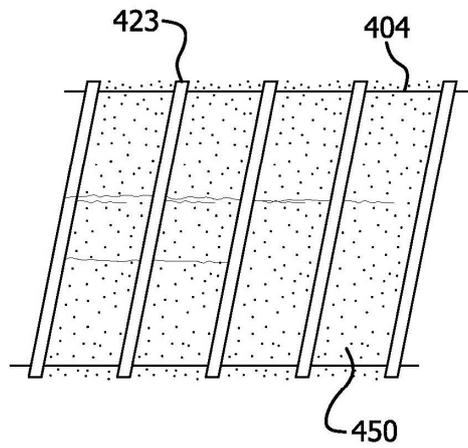
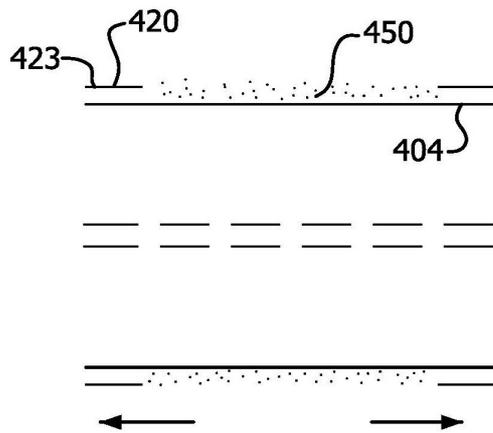
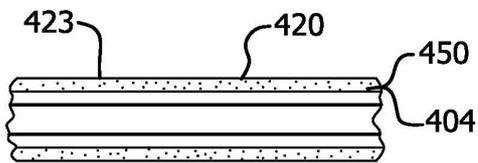
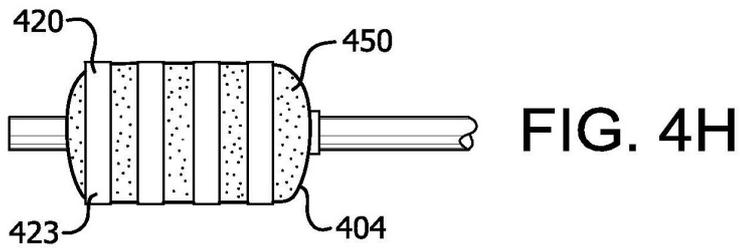
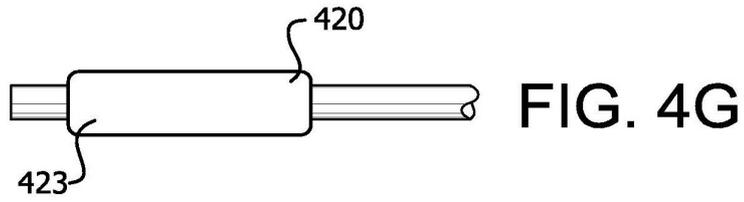
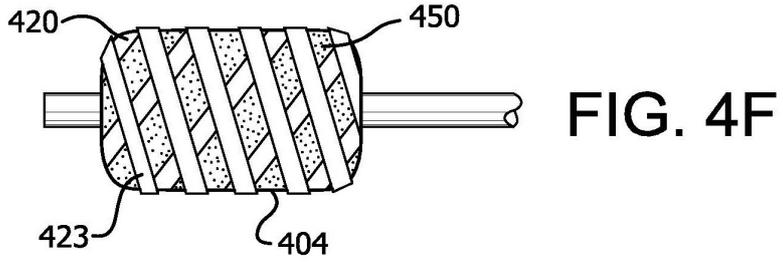
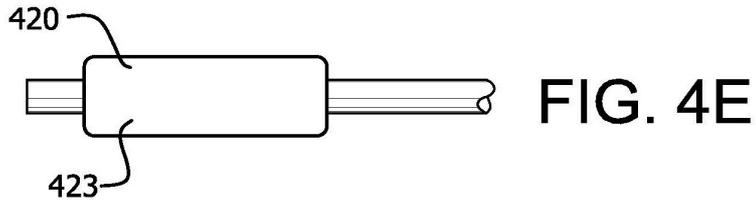


FIG. 4D



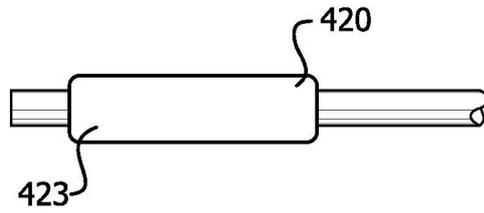


FIG. 4K

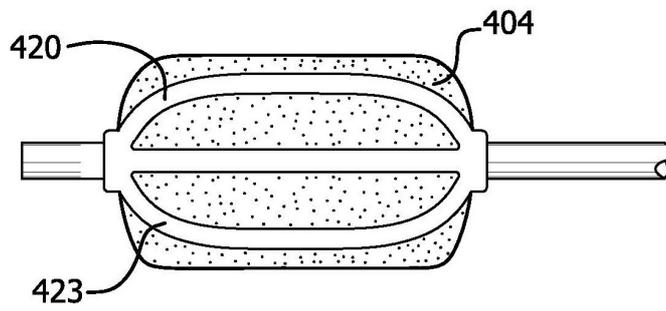


FIG. 4L

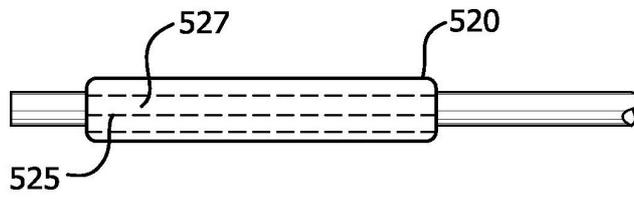


FIG. 5A

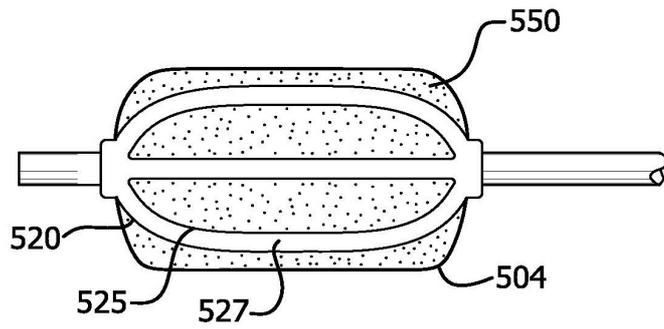


FIG. 5B

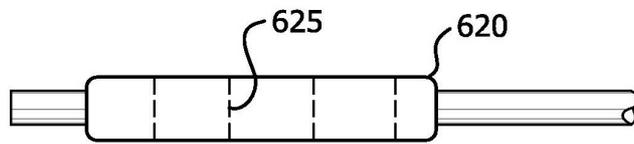


FIG. 6A

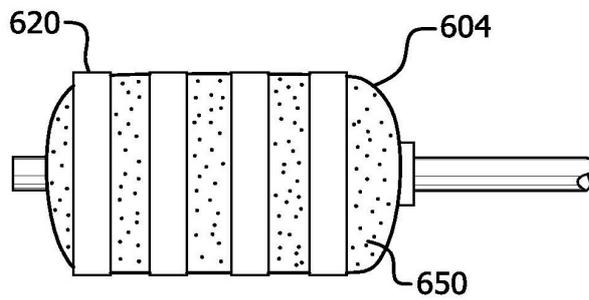


FIG. 6B

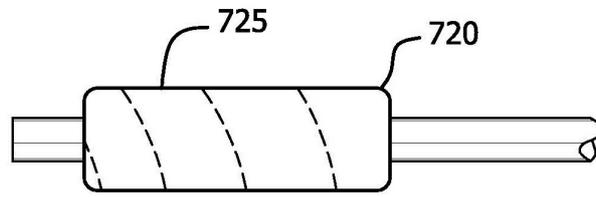


FIG. 7A

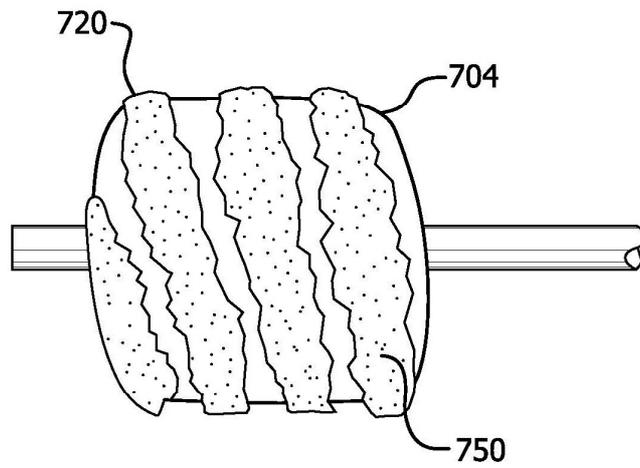


FIG. 7B

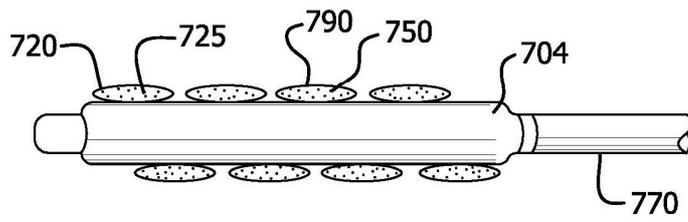


FIG. 7C

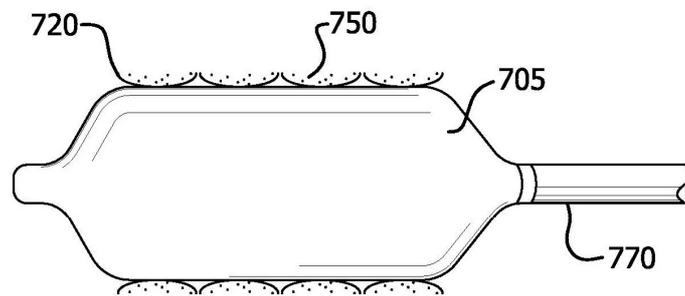


FIG. 7D

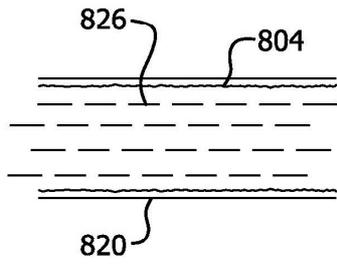


FIG. 8A

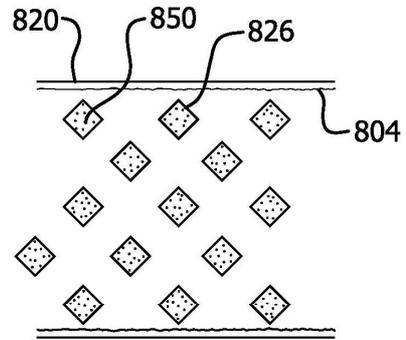


FIG. 8B

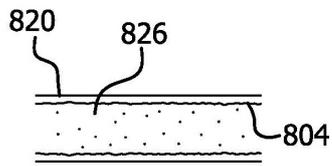


FIG. 8C

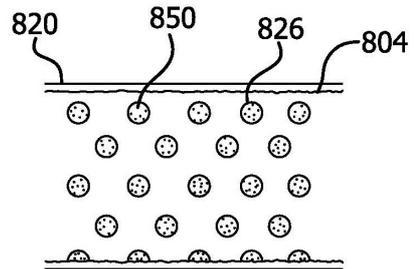


FIG. 8D

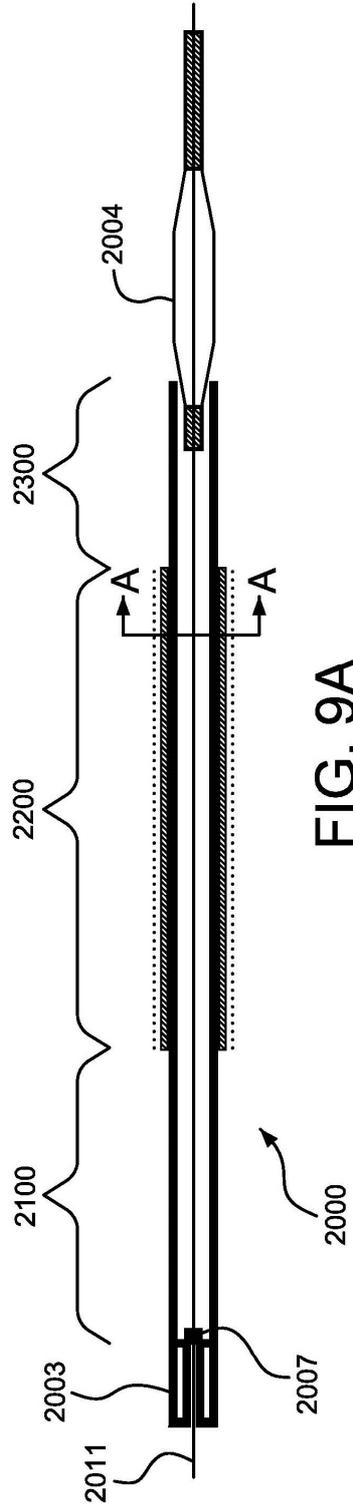


FIG. 9A

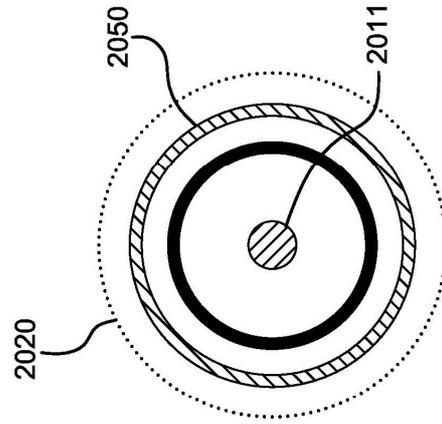


FIG. 9B

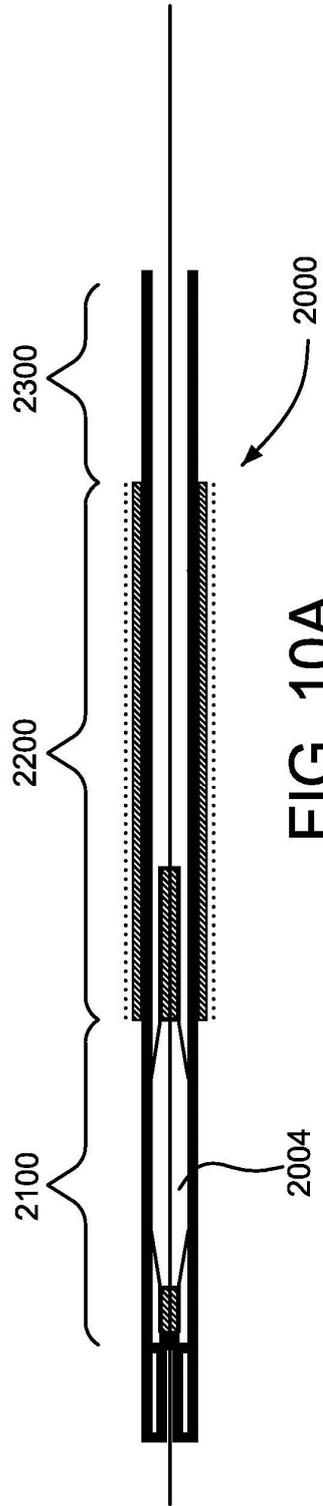


FIG. 10A

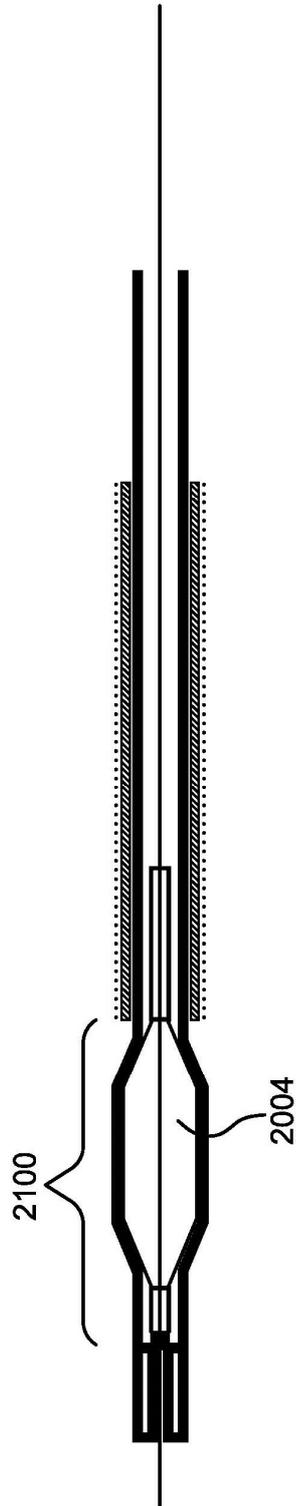
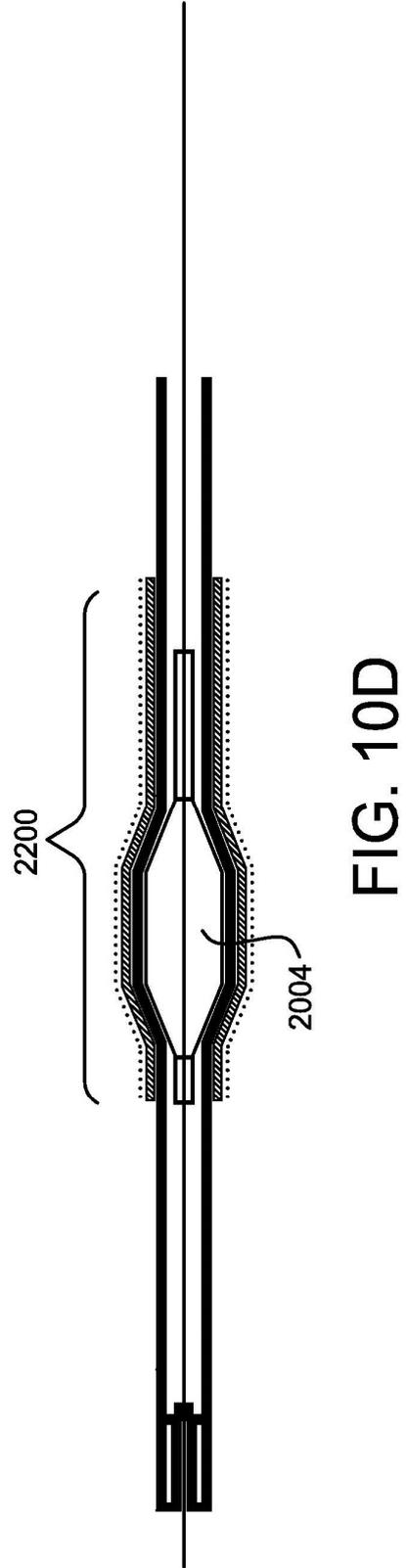
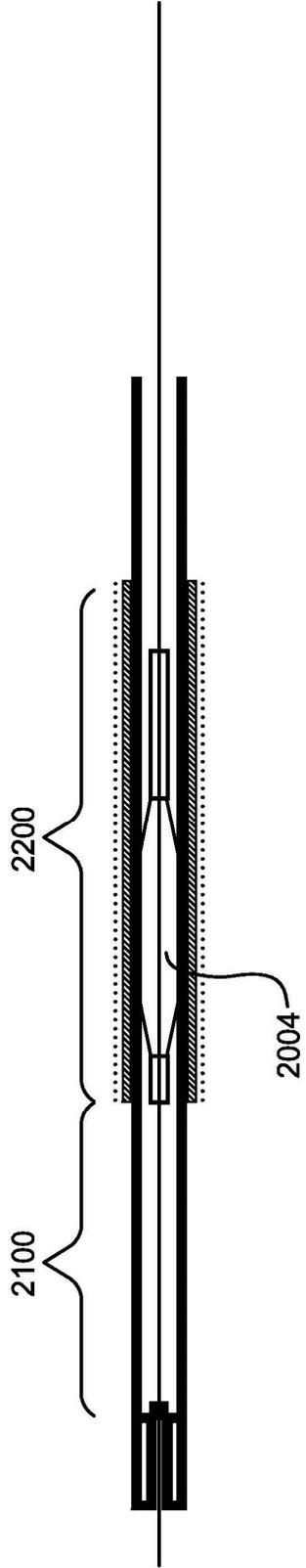


FIG. 10B



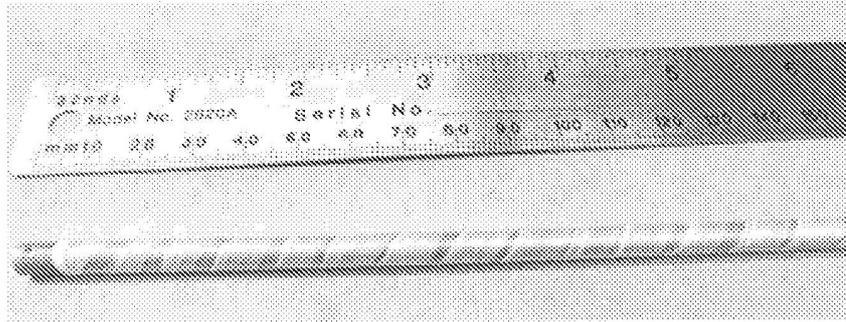


FIG.11A

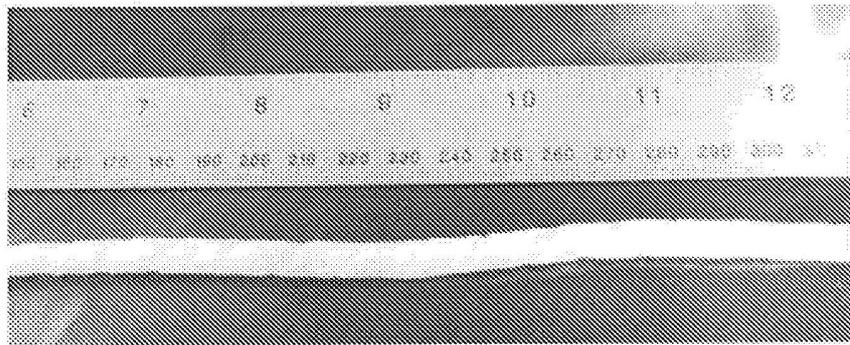


FIG.11B

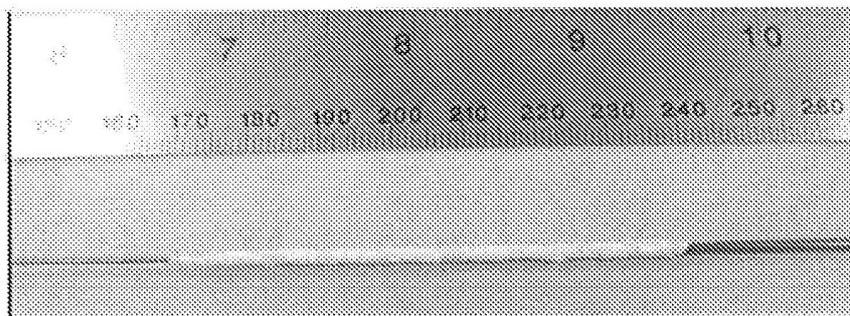


FIG.11C