

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 334 375**

51 Int. Cl.:

A61F 2/06 (2006.01)

A61L 27/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **05853635 .0**

96 Fecha de presentación: **08.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1827308**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Construcciones de revestimiento abluminal de múltiples capas para stents de administración de fármacos**

30 Prioridad:

16.12.2004 US 15313

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea:
09.03.2010

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI:
27.12.2012

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada:
27.12.2012

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.
(100.0%)
3200 LAKESIDE DRIVE
SANTA CLARA, CA 95054, US**

72 Inventor/es:

**PACETTI, STEPHEN, D.;
DESNOYER, JESSICA;
CHEN, YUNG-MING;
KLEINER, LOTHAR y
HOSSAINY, SYED, F., A.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 334 375 T5

DESCRIPCIÓN

Construcciones de revestimiento abluminal de múltiples capas para *stents* de administración de fármacos

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención versa acerca de dispositivos médicos implantables para la administración de fármacos, un ejemplo de los cuales es un *stent*. Más en particular, la invención versa acerca de construcciones de revestimiento abluminal de múltiples capas para *stents* de administración de fármacos.

Descripción de los antecedentes

- 10 La presente invención versa acerca de endoprótesis expansibles de forma radial, que están adaptadas para ser implantadas en un lumen del cuerpo. Una "endoprótesis" se corresponde con un dispositivo artificial médico implantable que se coloca dentro del cuerpo. Un "lumen" hace referencia a una cavidad de un órgano tubular como un vaso sanguíneo. Un *stent* es un ejemplo de estas endoprótesis. Los *stents* son dispositivos con forma generalmente cilíndrica, cuya función es mantener abierto y a veces expandir un segmento de un vaso sanguíneo u otro lumen anatómico como los tractos urinarios y los conductos biliares. Los *stents* se utilizan a menudo en el
- 15 tratamiento de estenosis aterosclerótica en los vasos sanguíneos. "Estenosis" hace referencia a un estrechamiento o a una constricción del diámetro de un paso u orificio corporal. En dichos tratamientos, los *stents* refuerzan los vasos sanguíneos y evitan la restenosis después de la angioplastia en el sistema vascular. "Restenosis" hace referencia a la reincidencia de la estenosis en un vaso sanguíneo o en una válvula coronaria después de que ha sido tratada (como mediante angioplastia con balón, implantación de *stents* o valvuloplastia) con éxito aparente.

- 20 El tratamiento de una ubicación enferma o lesión con un *stent* implica tanto una administración como un despliegue del *stent*. "Administración" hace referencia a la introducción y al transporte del *stent* a través de un lumen corporal hasta una región, tal como una lesión, en un vaso que requiere un tratamiento. "Despliegue" se corresponde con la expansión del *stent* en el lumen en la región del tratamiento. La administración y el despliegue de un *stent* se logra al colocar el *stent* en torno a un extremo de un catéter, insertar el extremo del catéter a través de la piel en un lumen corporal, avanzar el catéter en el lumen corporal hasta una ubicación deseada del tratamiento, expandir el *stent* en la ubicación del tratamiento, y extraer el catéter del lumen. En el caso de un *stent* expansible mediante balón, se
- 25 monta el *stent* en torno a un balón dispuesto en el catéter. Normalmente, el montaje del *stent* implica comprimir o pinzar el *stent* en el balón. Entonces, se expande el *stent* al inflar el balón. Entonces, se puede desinflar el balón y retirar el catéter. En el caso de un *stent* expansión automática, se puede fijar el *stent* al catéter por medio de una vaina o una media retráctil. Cuando el *stent* se encuentra en una ubicación deseada del cuerpo, se puede retirar la vaina, lo que permite que se expanda automáticamente el *stent*.

- Se han fabricado *stents* de muchos materiales incluyendo metales y polímeros. Los materiales poliméricos incluyen tanto materiales plásticos no bioerosionables como bioerosionables. La estructura cilíndrica de los *stents* está compuesta típicamente de un andamiaje que incluye un patrón o una red de elementos estructurales o tirantes que
- 35 se conectan entre sí. El andamiaje puede estar formado de hilos, varillas, tubos o películas planas de material enrollado en forma cilíndrica. Además, el patrón que forma el *stent* permite que el *stent* sea expansible de forma radial y flexible de forma longitudinal. La flexibilidad longitudinal facilita la administración del *stent*, y la rigidez necesaria para mantener abierto un lumen del cuerpo. El patrón debería estar diseñado para mantener la flexibilidad longitudinal y la rigidez requeridas del *stent*.

- 40 Los *stents* no se utilizan solo para una intervención mecánica sino también como vehículos para proporcionar una terapia biológica. Se puede conseguir una terapia biológica al medicar los *stents*. Los *stents* con medicación proporcionan una administración local de una sustancia terapéutica en la ubicación enferma. Para proporcionar una concentración eficaz a la ubicación tratada, la administración sistemática de dicha medicación a menudo produce efectos secundarios adversos o incluso tóxicos al paciente. La administración local es un procedimiento preferente del tratamiento en el sentido de que se administran niveles totales más bajos de medicación en comparación con las dosis sistemáticas, pero están concentrados en una ubicación específica. Por lo tanto, la administración local produce menos efectos secundarios y consigue resultados más favorables.

- Se puede fabricar un *stent* con medicación al revestir la superficie de un andamiaje metálico o polimérico para producir una capa reservorio del fármaco en la superficie. Típicamente, la capa reservorio del fármaco incluye un
- 50 vehículo polimérico que incluye un agente o fármaco activo. Para fabricar un revestimiento, se puede aplicar un polímero, o una mezcla de polímeros sobre el *stent* utilizando técnicas utilizadas comúnmente conocidas por los que tienen un nivel normal de dominio de la técnica. Una composición para la aplicación de un *stent* puede incluir un disolvente, un polímero disuelto en el disolvente, y un agente activo disperso en la mezcla. Se puede aplicar la composición en el *stent* al sumergir el *stent* en la composición, mediante aplicación directa, mediante revestimiento
- 55 por laminación, o mediante la pulverización de la composición sobre el *stent*. Se permite que se evapore el disolvente, dejando en las superficies de tirante del *stent* un revestimiento del polímero y del agente activo impregnado en el polímero.

Un revestimiento de un *stent* de administración de fármacos debería cumplir varios criterios bien conocidos, incluyendo una integridad mecánica, una liberación controlada del fármaco, y una biocompatibilidad. Los agentes activos en las capas de revestimiento basadas en polímeros pueden interferir con la integridad mecánica de un revestimiento dado que los agentes activos impactan de forma negativa en las propiedades mecánicas del revestimiento, y en la capacidad de una matriz polimérica a adherirse de forma efectiva a la superficie del *stent*, aumentar la cantidad del agente activo reduce la efectividad de la adhesión. Una primera capa puede servir de capa intermediaria funcionalmente útil entre la superficie del dispositivo y un revestimiento reservorio o que contiene un agente activo, o entre múltiples capas de revestimiento reservorio. La capa de imprimación proporciona una unión adhesiva entre el revestimiento reservorio y el dispositivo. Además, el tratamiento con éxito de una ubicación enferma con un *stent* con medicación requiere a menudo que la tasa de liberación del agente activo o fármaco se encuentre en un intervalo prescrito. Una capa polimérica de barrera o superior por encima de la capa reservorio sirve el propósito de controlar la tasa de liberación de un agente activo o de un fármaco.

Además, dado que la presencia de polímeros extraños puede afectar de manera adversa al cuerpo, en normalmente deseable limitar la exposición del polímero en un revestimiento al cuerpo. Por lo tanto, un *stent* también puede incluir un revestimiento biobeneficioso sobre una capa reservorio y/o una capa superior para mejorar la biocompatibilidad del revestimiento. Sin embargo, en general, es apropiado no utilizar más polímero que el necesario para sujetar el fármaco en el *stent* y para controlar su liberación. Este es particularmente el caso para revestimientos que incluyen polímeros bioabsorbibles dado que el polímero se absorbe *in vivo*. Por lo tanto, sería ventajoso reducir la cantidad de material de revestimiento en un *stent* sin impactar de forma adversa las capacidades de tratamiento del *stent*.

Además, la presencia de una capa superior, tal como una capa de poli(éster amida) (PEA), en una superficie luminal del *stent* puede tener un impacto perjudicial en la implantabilidad del *stent* y en la integridad mecánica del revestimiento. Los revestimientos de PEA cambian el coeficiente de fricción entre el *stent* y el balón de administración. Además, algunos polímeros de PEA tienen estructuras que provocan que sean adhesivos o pegajosos. Si la PEA aumenta el coeficiente de fricción o bien se adhiere al balón del catéter, se pone en peligro la liberación uniforme del *stent* del balón después del inflado. Los revestimientos de PEA de *stents* también exhiben a menudo extensos daños de corte del balón después de un despliegue, que podrían tener como resultado una superficie trombogénica luminal del *stent*. Por lo tanto, sería deseable limitar la exposición del balón a la capa superior de PEA.

En el documento WO-A-96/33672 se da a conocer un injerto intraluminal doblemente soportado que comprende una capa flexible biocompatible encajada entre dos capas de soporte estructural. La realización preferente comprende un primer soporte estructural, como un *stent*, que está retenido de forma concéntrica en un injerto de PETE con forma tubular que está retenido de forma concéntrica en un segundo soporte estructural, como un *stent*. Los extremos del injerto de PFTE pueden ser doblados hacia atrás sobre la superficie externa del segundo soporte estructural, formando de ese modo aletas. Tras la expansión radial, el conjunto de *stent*/injerto/*stent* forma capas inseparables.

En el documento WO 03/099169 se da a conocer un dispositivo médico eluyente de fármacos para ser implantado en vasos o estructuras lumenales en el cuerpo de un paciente. El dispositivo médico revestido, como un *stent*, injerto vascular o sintético comprende un revestimiento que consisten en una matriz de liberación controlada de un material bioabsorbible, biocompatible, bioerosionable, biodegradable, no tóxico, como un polímero de poli(DL-lacturo-coglicoluro), y al menos una sustancia farmacéutica, o un agente bioactivo incorporado en la matriz o estratificado en las capas de la matriz. En particular, cuando se implanta el dispositivo médico eluyente de fármacos en un paciente, administra los fármacos o los agentes bioactivos en la matriz a los tejidos adyacentes a una ritmo controlado y deseado, dependiendo del fármaco y de la ubicación de la implantación.

Resumen

Por el contrario, conforme a un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un dispositivo médico implantable que tiene un elemento estructural. El elemento estructural tiene una superficie con un lado abluminal, un lado luminal, y dos paredes laterales que se extienden entre el lado abluminal y el lado luminal. El elemento estructural tiene un revestimiento que comprende una primera capa continua dispuesta sobre todo el lado abluminal, o una mayoría del mismo, y sobre una porción de al menos una de las paredes laterales que se extienden desde el lado abluminal. El lado luminal y las porciones de las paredes laterales están libres de la primera capa. Una segunda capa continua cubre la primera capa de forma que no queda sin cubrir ninguna porción de la primera capa por la segunda capa. El lado luminal del elemento estructural está libre de la segunda capa. Además, la segunda capa cubre una porción del elemento estructural no cubierto por la primera capa.

Conforme a un segundo aspecto de la presente invención, el revestimiento para el elemento estructural comprende una primera capa continua dispuesta sobre todo el lado abluminal, o una mayoría del mismo, y sobre una porción de al menos una de las paredes laterales que se extienden desde el lado abluminal. El lado luminal y las porciones de las paredes laterales están libres de la primera capa. El revestimiento incluye además una segunda capa continua que cubre una porción de la al menos primera capa, de forma que la segunda capa no cubre al menos una porción de la primera capa. El revestimiento incluye también una tercera capa continua que cubre la segunda capa, de tal manera que no deja sin cubrir ninguna porción de la segunda capa.

Breve descripción de las figuras

- La FIG. 1 muestra un *stent*.
- La FIG. 2 muestra una proyección plana de una porción de un *stent*.
- La FIG. 3 muestra una porción de un elemento estructural de un *stent*.
- 5 La FIG. 4 muestra un corte transversal de un elemento estructural de un *stent* con un revestimiento.
- La FIG. 5 muestra una vista de corte transversal de un elemento estructural revestido de forma abluminal de un *stent*.
- La FIG. 6 muestra una vista tridimensional que muestra los bordes de las capas de revestimiento ilustradas en la FIG. 5.
- 10 La FIG. 7 muestra el revestimiento de la FIG. 5 con una capa biobeneficiosa.
- La FIG. 8 muestra una vista de corte transversal de un elemento estructural revestido de forma abluminal de un *stent*.
- La FIG. 9 muestra el revestimiento ilustrado en la FIG. 8 con una tercera capa.
- 15 La FIG. 10 muestra una vista de corte transversal de un elemento estructural revestido de forma abluminal de un *stent*.
- La FIG. 11 muestra el revestimiento ilustrado en la FIG. 10 con una tercera capa.
- La FIG. 12 muestra un revestimiento de múltiples capas reservorio y de imprimación con unidades repetidas del revestimiento ejemplificado en la FIG. 8.
- 20 La FIG. 13 muestra un revestimiento de múltiples capas reservorio y de imprimación con unidades repetidas del revestimiento ejemplificado en la FIG. 10.
- La FIG. 14A muestra un revestimiento de múltiples capas reservorio y de imprimación con el revestimiento ejemplificado en la FIG. 8 por debajo del revestimiento ejemplificado en la FIG. 10.
- La FIG. 14B muestra un revestimiento de múltiples capas reservorio y de imprimación con el revestimiento ejemplificado en la FIG. 10 por debajo del revestimiento ejemplificado en la FIG. 8.
- 25 La FIG. 15A muestra un revestimiento que incluye el revestimiento de la FIG. 5 por debajo del revestimiento ejemplificado en la FIG. 8.
- La FIG. 15B muestra un revestimiento que incluye el revestimiento de la FIG. 5 por debajo del revestimiento ejemplificado en la FIG. 10.
- 30 La FIG. 16 muestra una imagen SEM de una superficie abluminal de un *stent* revestido de forma electrostática después de una expansión húmeda.
- La FIG. 17 muestra una imagen SEM de una superficie luminal de un *stent* revestido de forma electrostática después de una expansión húmeda.
- La FIG. 18 muestra una imagen SEM de una superficie luminal de un *stent* revestido de forma electrostática después de una expansión húmeda.
- 35 La FIG. 19 muestra una imagen SEM de una superficie luminal de un *stent* revestido de forma convencional después de una expansión seca.
- La FIG. 20 muestra una imagen SEM de una superficie luminal de un *stent* revestido de forma convencional después de una expansión húmeda.

Descripción detallada

- 40 Las realizaciones de la invención descritas en el presente documento versan acerca de dispositivos médicos implantables de administración de fármacos. En particular, se describen diversas realizaciones de dispositivos con construcciones de revestimientos de múltiples capas abluminales para una administración de fármacos. Sin embargo la figuras 4-10, 12, 14A, 15A y 15B no dan a conocer stents comprendidos dentro del alcance de las reivindicaciones. Las realizaciones de los dispositivos descritos en el presente documento versan acerca de
- 45 dispositivos médicos implantables que incluyen un andamiaje o sustrato subyacente con un revestimiento tal como un revestimiento basado en polímeros. El revestimiento basado en polímeros puede contener, por ejemplo, un

agente activo o un fármaco para una administración local en una ubicación enferma. El agente activo puede ser cualquier sustancia capaz de ejercer un efecto terapéutico o profiláctico. El sustrato subyacente que está revestido puede ser polimérico, metálico, cerámico o estar fabricado de cualquier material adecuado. Se pretende que "dispositivo médico implantable" incluya *stents* de expansión automática, *stents* expansibles por balón, injertos-*stent*, injertos (por ejemplo, injertos aórticos), válvulas coronarias artificiales, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, electrodos de marcapasos, y derivaciones endocárdicas (por ejemplo, FINELINE y ENDOTAK, disponibles en Guidant Corporation, Santa Clara, California, EE. UU.). La estructura subyacente o el sustrato del dispositivo pueden tener virtualmente cualquier diseño.

La estructura subyacente o el sustrato de un dispositivo médico implantable, tal como un *stent*, pueden ser fabricados por completo o al menos en parte de un polímero biodegradable o de una combinación de polímeros biodegradables, de un polímero bioestable o de una combinación de polímeros bioestables, o de una combinación de polímeros biodegradables y bioestables. Además, un revestimiento basado en polímeros para una superficie de un dispositivo puede ser un polímero biodegradable o una combinación de polímeros biodegradables, de un polímero bioestable o de una combinación de polímeros bioestables, o una combinación de polímeros biodegradables y bioestables.

Para fabricar el revestimiento, se puede aplicar el polímero, o una mezcla de polímeros, sobre el *stent* utilizando técnicas utilizadas comúnmente conocidas por los que tienen un nivel normal de dominio de la técnica. Por ejemplo, se puede aplicar el polímero sobre el *stent* al disolver el polímero en un disolvente de revestimiento, o en una mezcla de disolventes, y al aplicar la disolución resultante sobre el *stent* por medio de pulverización, mediante procedimientos de deposición de "tipo chorro de tinta", mediante cepillado, mediante revestimiento por laminación, mediante deposición de plasma, y similares. Se define "disolvente" como una sustancia capaz de disolver o dispersar una o más sustancias distintas o capaz de disolver o dispersar al menos en parte la o las sustancias para formar una mezcla dispersa de manera uniforme a nivel de tamaño molecular o iónico. El disolvente debería ser capaz de disolver al menos 0,1 mg del polímero en 1 ml del disolvente, y más concretamente 0,5 mg en 1 ml a temperatura ambiente y a presión ambiente.

Los polímeros pueden ser bioestables, bioabsorbibles, biodegradables o bioerosionable. Bioestable hace referencia a polímeros que no son biodegradables. Los términos biodegradable, bioabsorbible y bioerosionable se utilizan de forma intercambiable y hacen referencia a polímeros que son capaces de ser degradados y/o erosionados completamente cuando son expuestos a fluidos corporales como la sangre y pueden ser reabsorbidos, absorbidos y/o eliminados gradualmente del cuerpo. Los procesos de descomposición y la absorción final y la eliminación del polímero pueden ser causados, por ejemplo, por medio de hidrólisis, procesos metabólicos, erosión generalizada o superficial, y similares. Para aplicaciones del revestimiento, se comprende que después de que se haya completado el proceso de degradación, de erosión, de absorción y/o de reabsorción, no quedará ningún polímero en el dispositivo. En algunas realizaciones, pueden quedar trazas o un residuo muy insignificante. Para *stents* fabricados de un polímero biodegradable, se pretende que el *stent* permanezca en el cuerpo durante una duración de tiempo hasta que se logra su función pretendida de mantener, por ejemplo, la permeabilidad vascular y/o la administración de fármacos.

Los ejemplos representativos de los polímeros que pueden ser utilizados en las realizaciones del sustrato de dispositivos o revestimientos médicos implantables dados a conocer en el presente documento incluyen, pero no está limitado a, poli(N-acetilglucosamina) (quitina), quitosa, poli(hidroxivalerato), poli(lacturo-co-glicoluro), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poliortoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(glicoluro), poli(L-ácido láctico), poli(L-lacturo), poli(D,L-ácido láctico), poli(D,L-lacturo), poli(D-ácido láctico), poli(D-lacturo), poli(D,L-lacturo-co-L-lacturo), poli(caprolactona), poli(carbonato de trimetileno), poliéster amida, poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), co-poli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), polifosfacenos, biomoléculas (como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno-alfaolefina, polímeros acrílicos y copolímeros distintos de los poliacrílatos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo (como cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (como éter de polivinilo metilo), haluros de polivinilideno (como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo, aromáticos de polivinilo (como el poliestireno), ésteres de polivinilo (como el acetato de polivinilo), poli(metacrílatos), poli(acrílatos), copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS, poliamidas (como el Nailon 66 y el policaprolactamo), policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres, poliuretanos, rayón, triacetato de rayón, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, y celulosa de carboximetilo. Ejemplos representativos adicionales para su uso en realizaciones del sustrato de dispositivos médicos implantables o revestimientos para los dispositivos médicos implantables dados a conocer en el presente documento incluyen copolímero de alcohol de etileno vinilo (conocido comúnmente por el nombre genérico de EVOH o por el nombre registrado de EVAL), poli(butil metacrilato), poli(vinilideno fluoruro-co-hexafluoro-propeno) (por ejemplo, SOLEF 21508, disponible en Solvay Solexis PVDF, Thorofare, Nueva Jersey, EE. UU.), fluoruro de polivinilideno (conocido también como KYNAR, disponible en ATOFINA Chemicals, Filadelfia, Pensilvania, EE. UU.), copolímeros de etileno-acetato de vinilo, y polietilenglicol.

Además, también se pueden utilizar polímeros que contienen restos derivados de poli(ácido láctico) además de poli(ácido láctico), o en vez del mismo, para fabricar los dispositivos de revestimiento. Los polímeros basados en poli(ácido láctico) incluyen derivados de poli(ácido láctico), por ejemplo, poli(ácido láctico) hidrolizado o carboxilado, o una mezcla de los mismo. Se espera que el uso de poli(ácido láctico) hidrolizado o carboxilado tenga como resultado una mayor tasa de degradación del revestimiento. Otro tipo de polímero basado en el poli(ácido láctico) que puede ser utilizado para fabricar y revestir dispositivos médicos implantables incluyen copolímeros de injerto, y copolímeros de bloque, tal como copolímeros de bloque AB ("copolímeros de dibloque") o copolímeros de bloque ABA ("copolímeros de tribloque"), o mezclas de los mismos.

Ejemplos de agentes activos incluyen sustancias antiproliferativas como la actinomicina D, o derivados y análogos de la misma (fabricados por Sigma-Aldrich 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, Wisconsin 53233; o COSMEGEN disponible en Merck). Los sinónimos de actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I₁, actinomicina X₁ y actinomicina C₁. El agente bioactivo también puede encontrarse bajo el género de sustancias antineoplásicas, antiinflamatorias, antiplaquetas, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antimitóticas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes. Ejemplos de dichos antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen el paclitaxel, (por ejemplo TAXOL[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Connecticut), el docetaxel (por ejemplo, Taxotere[®], de Aventis S.A., Fráncfort, Alemania), el metotrexato, la azatioprina, la vincristina, la vinblastina, el fluorouracil, el hidroclicloruro de doxorrubicina (por ejemplo, Adriamycin[®] de Pharmacia & Upjohn, Peapack, Nueva Jersey), y la mitomicina (por ejemplo, Mutamycin[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Connecticut). Ejemplos de dichos antiplaquetas, anticoagulantes, antifibrina, y antitrombinas incluyen la aspirina, la heparina de sodio, las heparinas de bajo peso molecular, los heparinoides, la hirudina, el argatroban, la forskolina, el vapiprost, la prostaciclina y los análogos de prostaciclina, el dextrano, la D-fe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), el dipiridamol, el anticuerpo antagonista receptor de la glucoproteína IIb/IIIa de membrana plaquetaria, la hirudina recombinante, y los inhibidores de trombina como el Angiomax a (Biogen, Inc., Cambridge, Massachusetts). Ejemplos de dichos agentes citostáticos o antiproliferativos incluyen la angiopeptina, los inhibidores enzimáticos de conversión de angiotensina como el captopril (por ejemplo, Capoten[®] y Capozide[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Connecticut), el cilazapril o el lisinopril (por ejemplo, Prinivil[®] y Prinzide[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey, EE. UU.), los bloqueadores del canal de calcio (como la nifedipina), la colchicina, las proteínas, los péptidos, los antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), los antagonistas de la histamina, la lovastatina (un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un fármaco de reducción del colesterol, de nombre comercial Mevacor[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey), los anticuerpos monoclonales (como los específicos para los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el nitroprusiato, los inhibidores de fosfodiesterasa, los inhibidores de prostaglandina, la suramina, los bloqueadores de serotonina, los esteroides, los inhibidores de tioproteasa, la triazolpirimidina (un antagonista del PDGF), y óxido nítrico. Un ejemplo de un agente antialérgico es el potasio de permirolast. Otras sustancias o agentes que pueden ser agentes apropiados incluyen el cisplatino, los sensibilizantes de insulina, los inhibidores de receptores de la tirosina quinasa, la carboplatina, el alfa-interferón, las células epiteliales manipuladas genéticamente, los agentes antiinflamatorios esteroideos, los agentes antiinflamatorios no esteroideos, los antivirales, los fármacos anticáncer, los agentes anticoagulantes, los depuradores de radicales libres, el estradiol, los antibióticos, los donantes de óxido nítrico, las súper óxido dismutasas, los imitadores de las súper óxido dismutasas, el 4-amino-2,2',6,6'-tetrametilpiperidin-1-óxido (4-amino-TEMPO), el tacrolimus, la dexametasona, el ABT-578, el clobetasol, los agentes citostáticos, los profármacos de los mismos, los cofármacos de los mismos, y una combinación de los mismos. Otras sustancias o agentes terapéuticos pueden incluir rapamicina y derivados estructurales o análogos funcionales de los mismos, como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (conocida por el nombre comercial de EVEROLIMUS), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, y 40-O-tetrazol-rapamicina.

Se puede fabricar un sustrato no polimérico del dispositivo de un material metálico o de una aleación como, pero no limitada a, la aleación de cobalto cromo (ELGILOY), el acero inoxidable (316L), el acero inoxidable rico en nitrógeno, por ejemplo, BIODUR 108, la aleación de cobalto cromo L-605, el "MP35N", el "MP20N", el ELASTINITE (Nitinol), el tántalo, la aleación de níquel-titanio, la aleación de platino-iridio, el oro, el magnesio o combinaciones de los mismos. "MP35N" y "MP20N" son nombres comerciales para las aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno disponibles en Standard Press Steel Co., Jenkintown, Pensilvania, EE. UU. "MP35N" consiste en un 35% de cobalto, un 35% de níquel, un 20% de cromo y un 10% de molibdeno. "MP20N" consiste en un 50% de cobalto, un 20% de níquel, un 20% de cromo y un 10% de molibdeno.

Las realizaciones de los dispositivos descritos en el presente documento pueden ser ilustradas por un *stent*. La FIG. 1 muestra un ejemplo de una vista tridimensional de un *stent* 10. El *stent* puede estar compuesto de un patrón de un número de elementos estructurales o tirantes 15 interconectados. Las realizaciones dadas a conocer en el presente documento no están limitadas a *stents* ni al patrón de *stent* ilustrado en la FIG. 1. Las realizaciones son fácilmente aplicables a otros patrones y a otros dispositivos. Las variaciones en la estructura de los patrones son virtualmente ilimitadas.

Además, también se puede caracterizar una superficie de un dispositivo médico implantable por la ubicación relativa de la superficie con respecto a un lumen corporal. El dispositivo puede incluir superficies lumbinales o porciones internas, superficies ablumbinales o porciones externas, y superficies entre las superficies lumbinales y ablumbinales o superficies de pared lateral. Por ejemplo, los tirantes 15 de un *stent* 10 incluyen superficies lumbinales 35, superficies

abluminales 40 y superficies 45 de pared lateral. También se puede describir un tirante mediante ejes, un eje longitudinal y un eje latitudinal. La FIG. 2 muestra una proyección plana de una superficie luminal o abluminal 52 de una porción 50 de un tirante que muestra un eje longitudinal 55 y un eje latitudinal 60 a lo largo de una sección recta de la porción 50. Se puede definir un eje longitudinal 65 en una sección curvada de un tirante como una tangente a una curvatura en una ubicación en la sección curvada. Un eje latitudinal 70 correspondiente es perpendicular al eje longitudinal 65.

La FIG. 3 muestra una porción 80 tridimensional cortada de un elemento estructural o tirante de un *stent*. La porción 80 ilustra una superficie abluminal 85 y una superficie 90 de pared lateral. La superficie luminal y una superficie opuesta de pared lateral se encuentran ocultas. Un corte transversal 95 de la porción 80 es rectangular con esquinas redondeadas 100. La porción 80 solo se muestra con el fin de ilustrar las realizaciones descritas en el presente documento. Las realizaciones no se encuentran limitadas a la geometría particular de la porción 80 y son aplicables fácilmente a otras geometrías de tirante. El corte transversal de un elemento estructural puede tener esquinas afiladas que delinean claramente un borde o un límite entre las superficies abluminales/luminales y las superficies de pared lateral. Además, es aplicable virtualmente cualquier forma de corte transversal, por ejemplo, circular, cuadrada, elíptica, trapezoidal, etc.

Como se ha indicado anteriormente, se puede diseñar un revestimiento para la administración de fármacos para un *stent* con un elemento estructural como el mostrado en la FIG. 3 para que cumpla con varios criterios, incluyendo la integridad mecánica (por ejemplo, la adhesión), la liberación controlada del fármaco, y la biocompatibilidad. Las configuraciones de revestimiento diseñadas para cumplir estos criterios pueden incluir cualquier número y combinación de capas. En algunas realizaciones, los revestimientos pueden incluir uno o una combinación de los siguientes cuatro tipos de capas:

- (a) una primera capa, que puede mejorar la adhesión de capas subsiguientes en el sustrato implantable o en una capa formada con anterioridad;
- (b) una capa reservorio o de agente, que puede incluir un polímero y un agente o, de forma alternativa, un agente libre de polímeros;
- (c) una capa superior, que puede servir como una forma de controlar la tasa de liberación de un agente de una capa reservorio; y
- (d) una capa de acabado biobeneficiosa o biocompatible que contiene un agente biobeneficioso, que puede mejorar la biocompatibilidad del revestimiento.

Se puede aplicar la capa reservorio directamente en una superficie, o en al menos una parte de la misma, de un dispositivo médico implantable como un agente puro para servir de reservorio para al menos un agente activo. Se puede combinar el agente con un polímero biodegradable como una matriz, en la que el agente puede estar unido al polímero o no. La capa de imprimación puede aplicarse entre la superficie del dispositivo y la capa del agente para mejorar la adhesión de la capa del agente a la superficie o entre las capas y puede incluir, opcionalmente, un agente. Se puede intercalar una capa de agente activo puro o sustancialmente puro entre las capas que incluyen polímero biodegradable. Por ejemplo, se ha observado que una capa reservorio que contiene principalmente EVEROUMUS tiene una adhesión muy mala a los tirantes metálicos. Una capa de imprimación, incluyendo, por ejemplo, poli(butil metacrilato) (PBMA) permite que una capa reservorio de EVEROLIMUS permanezca en el *stent*. Se puede aplicar la capa superior sobre al menos una porción de la capa reservorio para servir de membrana para controlar la tasa de liberación del agente activo y puede comprender, opcionalmente, un agente.

La capa de acabado biobeneficiosa también puede ser aplicada para aumentar la biocompatibilidad del revestimiento al aumentar, por ejemplo, la hemocompatibilidad aguda y puede incluir también un agente activo. Un "agente biobeneficioso" es un agente ligado a un polímero que proporciona un beneficio biológico en un mamífero sin ser liberado necesariamente del polímero. Un beneficio biológico puede ser que se modifique el polímero o el revestimiento con el agente biobeneficioso para que sea no trombogénico, de forma que se inhiba o se evite la absorción de proteínas para evitar la formación de un tromboembolismo; para promover la curación, de forma que la endotelización de las superficies lumbinales del *stent* es rápido y forma una capa endotelial sana y funcional; o para que sea no inflamatorio, de forma que el agente biobeneficioso actúe como un bioimitador para evitar atraer monocitos y neutrófilos de forma pasiva, lo que lleva a la cascada de acontecimientos que crean la inflamación. También se puede combinar, mezclar o juntar el agente biobeneficioso con un polímero. Los ejemplos representativos de los agentes biobeneficiosos incluyen, pero no están limitados a, poli(alquilenglicoles), poli(N-vinil pirrolidona), poli(ácido acrilamida metil propano sulfónico), poli(sulfonato de estireno), dextrano sulfonado, polifosfacenos, poli(ortoésteres), poli(carbonato de tirosina), ácido hialurónico, heparina y cualquier derivado, hirudina, análogos, homólogos, congéneres, sales, copolímeros y combinaciones de los mismos.

Las configuraciones del revestimiento en *stents* con uno o más de los anteriores tipos de capas son normalmente conformes, que es un revestimiento que cubre todas o la mayoría de las superficies de los tirantes, incluyendo la superficie abluminal, la superficie luminal y las superficies de pared lateral. La FIG. 4 ilustra un revestimiento ejemplar conforme de administración de fármacos. En la FIG. 4 se muestra un corte transversal 110 de un tirante

115 de un *stent*. El tirante 115 tiene un revestimiento de múltiples capas en los cuatro lados de sus superficies, una superficie abluminal 120, una superficie luminal 125 y ambas superficies laterales 130. El revestimiento de múltiples capas tiene una capa 135 de imprimación más interna por debajo de una capa reservorio 140. Una capa que está encima de todas las demás es una capa superior 145 para controlar la liberación de agente activo o de fármaco de la capa reservorio 140. También se puede incorporar agente activo en la capa superior 145 para modular la tasa inicial de liberación del agente activo o para reducir la adhesión de la capa superior al balón de un catéter durante la administración y el despliegue de un *stent*.

Sería deseable tener un revestimiento de administración de fármacos restringido completa o sustancialmente a una superficie abluminal de un *stent* que también aborda uno o más de los criterios mencionados anteriormente, incluyendo la integridad mecánica, la liberación controlada, y la biocompatibilidad. Existen varias ventajas de tener un revestimiento de administración de fármacos restringido completamente a una región de superficie abluminal de un tirante. Desde un punto de vista terapéutico, un revestimiento abluminal puede ser tan eficaz como un revestimiento conforme. Además, un revestimiento abluminal permite una reducción en la carga total del polímero en un *stent*, lo que puede mejorar la biocompatibilidad del *stent*. Una menor carga de polímeros reduce el factor de forma del *stent*, lo que reduce la alteración del flujo sanguíneo local, y por lo tanto, la trombogenicidad del *stent*. Además, una menor carga de polímeros para los revestimientos biodegradables reduce la probabilidad de una embolización debida a las partículas de polímero que se degradan en el torrente sanguíneo.

Otra ventaja de un revestimiento restringido completa o sustancialmente a la superficie abluminal es que se reducen o se elimina las interacciones entre una capa superior y el balón del catéter. Se ha observado que el uso de una capa superior más externa, en particular de poli(éster amida), en una superficie luminal del *stent* puede tener un impacto perjudicial en la implantabilidad del *stent* y en la integridad mecánica del revestimiento. El revestimiento de PEA cambia el coeficiente de fricción entre el *stent* y el balón de administración. Además, algunos polímeros de PEA tienen estructuras que provocan que sean adhesivos o pegajosos. Si el PEA aumenta el coeficiente de fricción o se adhiere al balón del catéter, se pone en peligro la liberación uniforme del *stent* del balón después del desinflado. Se ha observado que los revestimientos de PEA del *stent* también exhiben muchos daños de corte del balón posterior al despliegue, lo que podría aumentar el trombogenicidad de la superficie luminal del *stent*.

Las configuraciones de múltiples capas abluminas del revestimiento descritas en el presente documento poseen las ventajas mencionadas anteriormente y cumplen uno o más de los criterios de integridad mecánica, liberación controlada y biocompatibilidad. Además, los revestimientos permiten una liberación controlada de una capa reservorio abluminal sin el uso de reservorios incrustados en cavidades o en hendiduras en la superficie abluminal. Las superficies de los miembros estructurales o de los dispositivos médicos implantables utilizadas para los revestimientos de conformación son idénticas a las utilizadas en las realizaciones de revestimiento abluminal descritas en el presente documento.

Las FIGURAS 5-15A-B ilustran ejemplos de revestimientos poliméricos. Las figuras no han sido dibujadas a escala, y el grosor de las diversas capas ha sido resaltado en más o en menos con fines ilustrativos. Los polímeros utilizados para el material de imprimación deberían tener una gran capacidad de adherencia a la superficie de un dispositivo implantable, como una superficie metálica de un *stent*, o una gran capacidad de adherencia a una superficie polimérica como la superficie de un *stent* fabricado de polímero, o una capa aplicada con anterioridad de material polimérico. El polímero en las capas de imprimación puede ser un homopolímero, un copolímero, un terpolímero, etc. El polímero también puede incluir variaciones aleatorias, alternas, de bloque, reticuladas, mezclas y de injerto del mismo. Por ejemplo, una capa de imprimación puede incluir PEA, poli(butilo metacrilato), o un poli(ácido láctico). El agente activo puede ser, por ejemplo, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, conocido por el nombre comercial de EVEROLIMUS, disponible en Novartis como Certican™. El agente activo puede dispersarse en un polímero como poli(vinilideno fluoruro-co-hexafluoropropeno) (Solef). Una capa superior o de barrera puede ser cualquier polímero que controla la migración del agente activo. Por ejemplo, la capa superior puede incluir PEA.

A modo de ejemplo, y no de limitación, una capa de imprimación puede tener cualquier grosor adecuado, ejemplos de lo cual pueden encontrarse en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 micrómetros, o más concretamente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2 micrómetros. Una capa reservorio puede tener un grosor desde aproximadamente 0,1 micrómetros hasta aproximadamente 20 micrómetros, o más concretamente desde aproximadamente 0,5 micrómetros hasta 15 micrómetros. La cantidad de agente activo que se debe incluir en un dispositivo médico implantable puede ser aumentada adicionalmente al aplicar una pluralidad de capas reservorio encima unas de otras. Una capa superior puede tener cualquier grosor, ejemplos de lo cual pueden encontrarse en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 20 micrómetros, o más concretamente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 micrómetros.

“Encima” de una superficie o de una capa está definido como por encima o sobre una superficie o capa medido a lo largo de un eje normal a una superficie, pero no necesariamente en contacto con la superficie o la capa. “Debajo” está definido como lo opuesto a “encima”. “Cubrir” está definido como encima y en contacto con. “Continuo” está definido como marcado por una extensión no interrumpida en el espacio. Según se utiliza en el presente documento, un “borde” de una capa hace referencia a una línea o a una región en una superficie que delinea dónde acaba la capa.

Un elemento estructural de un dispositivo médico implantable, tal como un *stent*, adecuado para las realizaciones de revestimiento dadas a conocer en el presente documento puede incluir una superficie que tiene un lado abluminal, un lado luminal y dos paredes laterales que se extienden entre el lado abluminal y el lado luminal. Varias realizaciones incluyen capas de revestimiento por encima del lado abluminal, y opcionalmente sobre una porción menor de una o de ambas paredes laterales adyacentes al lado abluminal. Algunas de estas realizaciones de revestimiento abluminal o sustancialmente abluminal incluyen una liberación controlada de agentes activos desde una capa reservorio y/o una adhesión mejorada debido a una o más capas de imprimación. En las realizaciones de los revestimientos descritas a continuación, la superficie del elemento estructural por debajo del revestimiento está libre de cavidades.

Una realización de un revestimiento en un elemento estructural de un dispositivo médico implantable puede incluir una primera capa continua dispuesta encima de una mayoría del lado abluminal. La primera capa continua está también dispuesta encima de una porción de al menos una de las paredes laterales que se extienden desde el lado abluminal. El lado luminal y las porciones de las paredes laterales están libres de la primera capa.

El revestimiento incluye, además, una segunda capa continua que cubre la primera capa de forma que la segunda capa no deja sin cubrir ninguna porción de la primera capa. El lado luminal del elemento estructural está libre de la segunda capa. Además, la segunda capa cubre una porción del elemento estructural no cubierta por la primera capa. En una realización del revestimiento, una mayoría de las paredes laterales puede estar libre de la primera capa y de la segunda capa.

Puede ser ventajoso tener una tercera capa encima de la capa reservorio que puede funcionar como una capa superior, una capa de imprimación y/o una capa biobeneficiosa. Una capa superior puede controlar la liberación de agente activo de la capa reservorio. Además, una tercera capa que funcione como una capa de imprimación puede mejorar la adhesión entre una segunda capa y otra capa por encima de la segunda capa. En algunas realizaciones, una tercera capa continua puede cubrir la segunda capa de forma que la tercera capa no deja sin cubrir ninguna porción de la segunda capa. Además, la tercera capa puede cubrir una porción del elemento estructural no cubierta por la segunda capa.

En una realización, una mayoría de las paredes laterales puede estar libre de la tercera capa. De forma alternativa, la tercera capa puede cubrir una porción de las paredes laterales, o todas ellas.

En una realización adicional, el lado luminal del elemento estructural puede estar libre de la tercera capa. De forma alternativa, la tercera capa puede cubrir una porción del lado luminal, o por completo.

En ciertas realizaciones, al menos una de las capas primera o segunda puede ser una capa reservorio que incluye un agente activo puro o sustancialmente puro. En una realización tal, la primera capa puede ser una capa reservorio. En esta realización, la segunda capa puede ser superior o una capa de barrera que funciona para controlar la liberación de agente activo de la capa reservorio. Además, o de forma alternativa, la segunda capa puede funcionar como una capa de imprimación que mejora la adhesión entre la capa reservorio y otra capa por encima de la segunda capa.

La FIG. 5 es una vista de corte transversal de un elemento estructural 150 revestido de forma abluminal. El elemento estructural 150 tiene un revestimiento con una capa reservorio 155 por encima de una porción 160 de una superficie abluminal 162. El revestimiento también incluye una segunda capa 170 por encima de la capa reservorio 155 y dos porciones adicionales 175 de la superficie no debajo de la primera capa 155. Hay porciones adicionales 175 adyacentes a los bordes 190 de la capa reservorio 155. Además, las porciones adicionales 175 incluyen una porción de superficie abluminal 162 y superficies 180 de pared lateral dado que los bordes 195 de la segunda capa 170 se encuentran en las superficies 180 de pared lateral. Una mayoría de las superficies 180 de pared lateral y toda la superficie luminal 185 están libres de capa reservorio 155 y de una segunda capa 170. Como se ha indicado anteriormente, la segunda capa 170 puede ser una capa superior o de barrera. En este caso, la capa superior sella de forma efectiva la capa reservorio y controla la tasa de liberación de un agente activo desde la capa reservorio 155.

En ciertas realizaciones, las capas de revestimiento en un revestimiento abluminal o sustancialmente abluminal pueden tener una forma de tira con al menos un borde de una capa de revestimiento paralelo a un eje longitudinal del elemento estructural. Como ilustración, la FIG. 6 muestra una representación tridimensional de una porción del elemento estructural 150 que ilustra las capas de revestimiento del revestimiento mostrado en la FIG. 5. La FIG. 6 ilustra una capa reservorio 155 con forma de tira y una segunda capa con forma de tira al mostrar el contorno de los bordes 190 de la capa reservorio 155 y los bordes 195 de la segunda capa 170. Los bordes 190 y 195 son paralelos a un eje longitudinal 200 del miembro estructural 150. En otras realizaciones, un revestimiento abluminal o sustancialmente abluminal puede tener cualquier forma útil, por ejemplo, forma de disco, rectangular, etc. La FIG. 6 también muestra una capa reservorio 155 y una segunda capa 170 con forma de disco con bordes 191 y 196, respectivamente.

La FIG. 7 ilustra el uso de una capa biobeneficiosa con la configuración del revestimiento de la FIG. 5. En la FIG. 7, se muestra una capa biobeneficiosa 172 que cubre toda la segunda capa 170 y una porción de la pared lateral 180.

También se muestra una capa biobeneficiosa 173 alternativa que cubre toda la segunda capa 170 y la porción restante de la superficie del miembro estructural 150.

En una realización alternativa, la segunda capa puede ser una capa reservorio. En esta realización, la primera capa puede ser entonces la capa de imprimación que mejora la adhesión entre una capa reservorio y una superficie u otra capa.

La FIG. 8 es una vista de corte transversal de un miembro estructural 200 que tiene un revestimiento con una capa 205 de imprimación encima de una porción 210 de una superficie abluminal 215. El revestimiento también incluye una capa reservorio 220 por encima de la capa 205 de imprimación y dos porciones adicionales 225 de la superficie no debajo de la capa 205 de imprimación. Las porciones adicionales 225 son adyacentes a los bordes 230 de la capa 205 de imprimación. No todas las superficies 240 de pared lateral y la superficie luminal 245 están debajo de la capa 205 de imprimación y de la capa reservorio 220.

Como se ha mencionado anteriormente, puede ser ventajoso tener una tercera capa por encima de la capa reservorio que funcione como una capa superior y/o biobeneficiosa. La FIG. 9 muestra el revestimiento ilustrado en la FIG. 8 con una tercera capa 250 por encima de la capa reservorio 220. La tercera capa 250 cubre la capa reservorio 220 y las porciones 255 de la superficie del miembro estructural 200. Además, el miembro estructural puede incluir una cuarta capa, por ejemplo, una capa biobeneficiosa que cubre una tercera capa y una porción de la superficie, o completamente, que no se encuentra debajo de la otra tercera capa.

Otras realizaciones de un revestimiento en un elemento estructural pueden incluir una primera capa continua dispuesta por encima de una mayoría del lado abluminal del elemento estructural y opcionalmente por encima de una porción de al menos una de las paredes laterales que se extienden desde el lado abluminal. El lado luminal y las porciones de las paredes laterales están libres de la primera capa. El revestimiento también puede incluir una segunda capa continua que cubre una porción de la primera capa, de forma que la segunda capa no cubre al menos una porción de la primera capa. Una mayoría de las paredes laterales puede estar libre de la primera capa y de la segunda capa. En una realización, la segunda capa puede ser una capa reservorio y la primera capa puede ser una capa de imprimación que mejora la adhesión de la capa reservorio a la superficie del elemento estructural.

La FIG. 10 es una vista de corte transversal de un elemento estructural revestido 300. El elemento estructural 300 tiene un revestimiento con una capa 305 de imprimación encima de una superficie abluminal 310 y porciones 315 de las superficies 320 de pared lateral. El revestimiento también incluye una capa reservorio 325 por encima de una porción de la capa 305 de imprimación. La mayoría de las superficies 320 de pared lateral y la superficie luminal completa 330 están libres de la capa 305 de imprimación y de la capa reservorio 325.

Además, el revestimiento ejemplificado en la FIG. 10 puede incluir adicionalmente una tercera capa por encima de la capa reservorio, que puede funcionar como una capa superior, una capa de imprimación y/o una capa biobeneficiosa. La tercera capa es una capa continua que cubre la segunda capa, de forma que la tercera capa no deja sin cubrir ninguna porción de la segunda capa. En algunas realizaciones, puede haber una tercera capa por encima de una porción de la primera capa, pero no completamente. De forma alternativa, la tercera capa puede estar encima de la primera capa por completo. Además, la tercera capa puede cubrir la primera capa por completo y una porción de la superficie del elemento estructural no cubierto por la primera capa. En una realización, puede haber una mayoría de las paredes laterales libres de la tercera capa.

La FIG. 11 muestra el revestimiento ilustrado en la FIG. 10 con una tercera capa 350 por encima de la capa reservorio 325. La tercera capa 350 cubre la capa reservorio 325 y las porciones 355 de la capa 305 de imprimación.

Además, el miembro estructural puede incluir una cuarta capa que cubre la tercera capa, de forma que la cuarta capa no deja sin cubrir ninguna porción de la tercera capa. La cuarta capa puede ser una capa biobeneficiosa de revestimiento que aumenta la biocompatibilidad del revestimiento.

Además, son posibles numerosas variaciones de las realizaciones de revestimientos descritas anteriormente. Dichas variaciones pueden estar configuradas para conseguir un control de liberación del agente activo de una capa reservorio, mejorar la adhesión entre las capas y/o mejorar la biocompatibilidad del revestimiento. En ciertas realizaciones, las realizaciones de revestimiento abluminal o sustancialmente abluminal pueden tener múltiples capas de imprimación y de reservorio, alternándose las capas entre los dos tipos de capas en el grosor del revestimiento. Dichas realizaciones pueden ser útiles, por ejemplo, para un curso de tratamiento que se produce en etapas en las que cada etapa requiere el uso de uno o más tipos de agentes activos.

Además, las realizaciones de múltiples imprimaciones y reservorios pueden utilizar la realización de la capa superior-reservorio de control de liberación ejemplificada en la FIG. 5 y las realizaciones de imprimación-reservorio de mejora de la adhesión ejemplificadas en las FIGURAS 8 y 10. La FIG. 8 ejemplifica un revestimiento en el que una capa reservorio se encuentra por encima de una porción de la capa de imprimación y una porción de la superficie que no se encuentra debajo de la capa de imprimación. La FIG. 10 ejemplifica un revestimiento en el que la capa reservorio se encuentra encima de una porción de la capa de imprimación.

Una realización de un revestimiento de múltiples capas de imprimación y de reservorio puede incluir unidades repetidas del revestimiento ejemplificado en la FIG. 8. La FIG. 12 ilustra dicha realización de múltiples capas. La FIG. 12 muestra el elemento estructural 400 con una primera capa 405 de imprimación, una primera capa reservorio 410, una segunda capa 415 de imprimación, y una segunda capa reservorio 420. También se muestra una capa superior 425, para controlar la liberación de agente activo desde la primera capa reservorio 410 y desde la segunda capa reservorio 420. La segunda capa 415 de imprimación también puede actuar para controlar la liberación de agente activo desde la primera capa reservorio 410. La combinación de la segunda capa reservorio 420 y de la capa superior 425 utiliza la realización ejemplificada en la FIG. 5.

Otra realización de un revestimiento de múltiples capas de imprimación y de reservorio puede incluir unidades repetidas del revestimiento ejemplificado en la FIG. 10. La FIG. 13 ilustra dicha realización. La FIG. 13 muestra un elemento estructural 440 con una primera capa 445 de imprimación, una primera capa reservorio 450, una segunda capa 455 de imprimación, y una segunda capa reservorio 460. También se muestra una capa superior 465, para controlar la liberación de agente activo desde la primera capa reservorio 450 y la segunda capa reservorio 460. La segunda capa 455 de imprimación también puede actuar para controlar la liberación del agente activo desde la primera capa reservorio 450.

Una realización adicional de un revestimiento de múltiples capas de imprimación y de reservorio puede incluir el revestimiento ejemplificado en la FIG. 8 por debajo del revestimiento ejemplificado en la FIG. 10. La FIG. 14A muestra el elemento estructural 480 con una primera capa 485 de imprimación, una primera capa reservorio 490, una segunda capa 495 de imprimación y una segunda capa reservorio 500. También se muestra una capa superior 505, para controlar la liberación de agente activo desde la primera capa reservorio 490 y desde la segunda capa reservorio 500. La segunda capa 495 de imprimación también puede actuar para controlar la liberación de agente activo desde la primera capa reservorio 490.

Además, el revestimiento ejemplificado en la FIG. 10 puede encontrarse por debajo del revestimiento ejemplificado en la FIG. 8. La FIG. 14B muestra el elemento estructural 520 con una primera capa 525 de imprimación, una primera capa reservorio 530, una segunda capa 535 de imprimación, y una segunda capa reservorio 540. También se muestra una capa superior 545, para controlar la liberación de agente activo desde la primera capa reservorio 530 y desde la segunda capa reservorio 540. La segunda capa 535 de imprimación también puede actuar para controlar la liberación de agente activo desde la primera capa reservorio 530.

Además, un revestimiento de múltiples imprimaciones y reservorios puede incluir el revestimiento mostrado en la FIG. 5, con la capa superior 170 actuando como una capa de imprimación, combinada con los revestimientos ejemplificados por las FIGURAS 8 y/o 10. La FIG. 15A ilustra un revestimiento que incluye el revestimiento de la FIG. 5 por debajo del revestimiento ejemplificado por la FIG. 8. La FIG. 15A muestra el elemento estructural 560 con una primera capa reservorio 565, una primera capa 570 de imprimación, y una segunda capa reservorio 575. También se muestra una capa superior 580, para controlar la liberación del agente activo desde la primera capa reservorio 565 y desde la segunda capa reservorio 575.

Además, la FIG. 15B ilustra un revestimiento que incluye el revestimiento de la FIG. 5 por debajo del revestimiento ejemplificado en la FIG. 10. La FIG. 15B muestra el elemento estructural 600 con una primera capa reservorio 605, una primera capa 610 de imprimación, y una segunda capa reservorio 615. También se muestra una capa superior 620, para controlar la liberación de agente activo desde la primera capa reservorio 605 y desde la segunda capa reservorio 615.

Se pueden utilizar diversos procedimientos para formar revestimientos como se han descrito en el presente documento incluyendo, pero no limitados a, un revestimiento de tipo chorro de tinta, un revestimiento electrostático, un revestimiento por laminación, una deposición térmica con enmascaramiento, una polimerización por plasma con enmascarado, una aplicación directa de la disolución de polímero/disolvente por medio de microjeringa, una aplicación directa de la masa polimérica fundida, y un revestimiento por aspersión con fotoenmascarado. Por ejemplo, se puede utilizar un procedimiento de revestimiento de tipo chorro de tinta de un sistema de deposición controlada que aplica diversas sustancias únicamente a ciertas porciones objeto de interés de un dispositivo médico implantable. En la patente U.S. nº 6.395.326, otorgada a Castro et al., se describe un ejemplo representativo de dicho sistema, y un procedimiento para utilizar el mismo. Un sistema de deposición controlada puede ser capaz de depositar una sustancia en un dispositivo médico implantable que tiene una geometría compleja, y puede aplicar de otra manera la sustancia, de forma que el revestimiento está limitado a porciones particulares del dispositivo. El sistema puede tener un dispensador y un soporte que soporta el sustrato médico. El dispensador y/o el soporte pueden ser capaces de moverse en intervalos muy pequeños, por ejemplo, menos de aproximadamente 0,0254 mm. Además, el dispensador y/o el soporte pueden ser capaces de moverse en la dirección x, Y o z, y pueden ser capaces de girar en torno a un único punto.

El sistema de deposición controlada puede incluir un conjunto de dispensador. El conjunto de dispensador puede ser un dispositivo sencillo que incluye un reservorio, que alberga una composición antes de la administración, y una boquilla que tiene un orificio a través del que se administra la composición. Un tipo ejemplar de conjunto dispensador puede ser un conjunto que incluye una cabeza de impresión de tipo chorro de tinta. Otro tipo ejemplar de un conjunto dispensador puede ser un microinyector capaz de inyectar pequeños volúmenes que oscilan desde

aproximadamente 2 hasta aproximadamente 70 nL, tal como NanoLiter 2000 disponible en World Precision Instruments o Pneumatic PicoPumps PV830 con micropipeta disponible en Cell Technology System. Se pueden emplear dichas jeringas de microinyección junto con un microscopio de diseño adecuado.

Además, se puede llevar a cabo el revestimiento selectivo de un dispositivo médico implantable utilizando técnicas de fotoenmascarado. La deposición y la eliminación de una máscara pueden ser utilizadas para revestir de forma selectiva las superficies de los sustratos. La deposición de enmascaramiento es conocida por una persona con un nivel normal de dominio de la técnica.

Además, también se pueden depositar las sustancias de la presente invención de forma selectiva por medio de un procedimiento de deposición electrostática. Dicho procedimiento puede producir una sustancia de revestimiento cargado o ionizado eléctricamente. La carga eléctrica hace que la sustancia del revestimiento sea atraída al dispositivo de forma diferencial, lo que resulta de ese modo en una mayor eficacia de la transferencia. La sustancia cargada eléctricamente del revestimiento puede ser depositada sobre regiones seleccionadas del dispositivo al provocar que distintas regiones del dispositivo tengan distintos potenciales eléctricos.

Las FIGURAS 16-20 ilustran ejemplos del uso de un revestimiento electrostático para revestir un *stent*. Las FIGURAS 16-20 muestran imágenes de micrografía electrónica de reflejo del haz (SEM) sobre *stents* con revestimientos de poli(éster amida) (PEA). El *stent* utilizado en los ejemplos es un *stent* metálico Vision obtenido en Guidant Corporation en Santa Clara, California, EE. UU. Los *stents* tenían un diámetro externo de 3 mm y tenían una longitud de 12 mm.

Se utilizó un procedimiento de revestimiento electrostático para revestir el *stent* con una cantidad sólida total de 328 µg utilizando un 2% en peso de la disolución de PEA-TEMPO en etanol. La PEA-TEMPO puede obtenerse en Guidant Corporation. Se desplazó y se giró el *stent* bajo una boquilla de pulverización electrónica. Se creó un potencial eléctrico distinto en las superficies lumbinales y ablumbinales al utilizar una camisa plástica sobre un mandril de pulverización. La camisa plástica repelió las mismas gotitas cargadas que evitaron que las gotitas se depositasen sobre el lado luminal del *stent*. Esto tuvo como resultado una capa de revestimiento más delgada en la superficie luminal que en la superficie abluminal. Se controló una bomba de jeringa a 1 cm³/h, y se fijó el voltaje a 5 kV. El *stent* revestido fue secado en horno a 50°C durante 30 minutos. La FIG. 16 muestra una imagen SEM de una superficie abluminal del *stent* después de una expansión húmeda del *stent* utilizando un balón del catéter con un diámetro externo de 3,5 mm. El revestimiento está intacto, como se muestra en la imagen. Las FIGURAS 17 y 18 muestran las superficies lumbinales del *stent* después de la expansión húmeda. La capa delgada de revestimiento en las FIGURAS 17 y 18 exhibe daños menores a moderados de corte del balón.

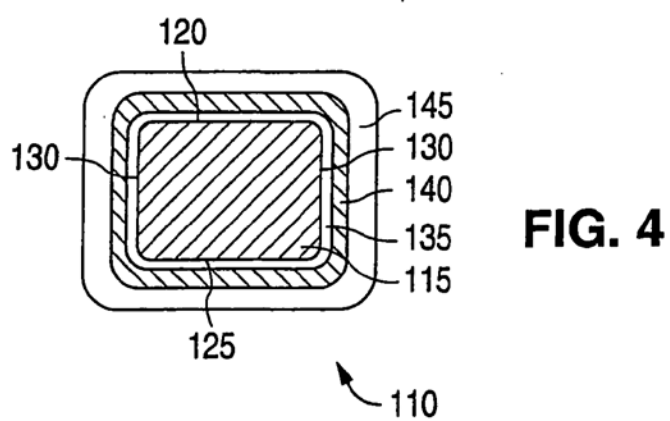
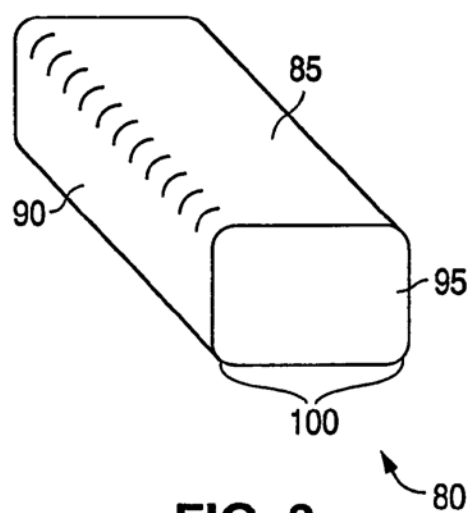
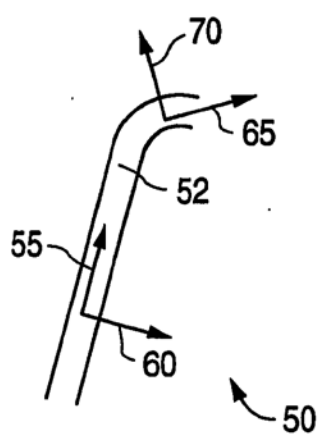
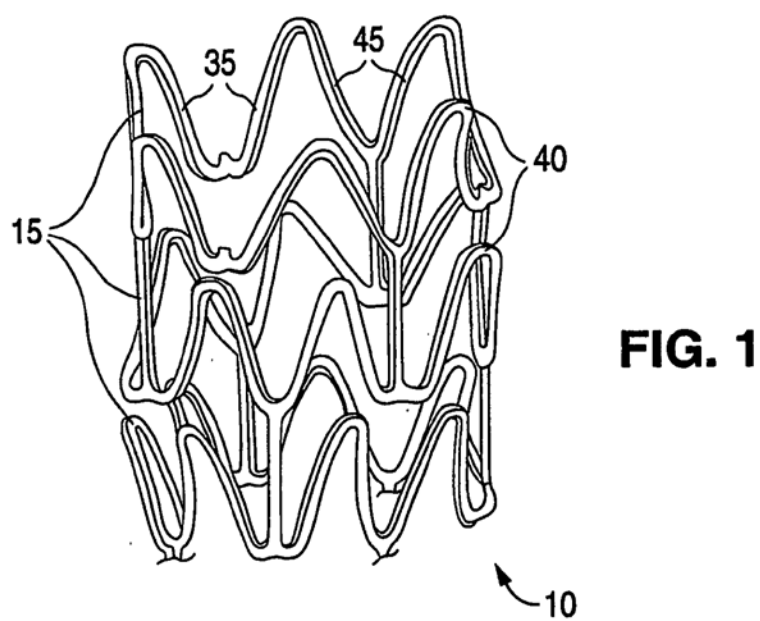
Se revistió otro *stent* del mismo tipo utilizando un revestimiento convencional por aspersión para compararlo con el *stent* revestido de forma electrostática. Se revistió el *stent* con 300 µg de 2% en peso de disolución PEA-TEMPO en etanol. Se secó en horno el *stent* revestido a 50°C durante 30 minutos. La FIG. 19 muestra una superficie luminal después de una expansión seca con un balón del catéter del *stent* revestido de forma convencional con un diámetro externo de 3,33 mm. La FIG. 19 muestra un revestimiento más grueso que el que se obtuvo utilizando un revestimiento electrostático (véanse las FIGURAS 17 y 18). La FIG. 20 muestra la superficie luminal del *stent* revestido de forma convencional después de una expansión húmeda con un balón de catéter con un diámetro externo de 3,3 mm. La FIG. 20 muestra mucho daño de corte del balón al revestimiento más grueso de PEA-TEMPO. El daño al revestimiento era mucho más extenso que al revestimiento aplicado de forma electrostática (véanse las FIGURAS 17 y 18).

Aunque se han mostrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden llevar a cabo cambios y modificaciones sin alejarse de la presente invención en sus aspectos más amplios. Por lo tanto, las reivindicaciones adjuntas deben abarcar en su alcance todos los cambios y modificaciones que se encuentran en el alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico implantable que tiene un elemento estructural (150, 200), teniendo el elemento estructural (150, 200) una superficie que comprende un lado abluminal (162, 215), un lado luminal (185, 245), y dos paredes laterales (180, 240) que se extienden entre el lado abluminal (162, 215) y el lado luminal (185, 245), en el que el elemento estructural (150, 200) tiene un revestimiento que comprende:
5 una primera capa continua (155, 205) dispuesta encima de todo el lado abluminal (162, 215), o de la mayoría del mismo, y encima de una porción de al menos una de las paredes laterales (180, 240) que se extienden desde el lado abluminal (162, 215), en el que el lado luminal (185, 245) y las porciones de las paredes laterales (180, 240) están libres de la primera capa (155, 205); y
10 una segunda capa continua (170, 220) que cubre la primera capa (155, 205), de forma que la segunda capa (170, 220) no deja sin cubrir ninguna porción de la primera capa (155, 205), y en el que el lado luminal (185, 245) del elemento estructural (150, 200) está libre de la segunda capa (170, 220), la segunda capa (170, 220) cubre una porción (175, 225) del elemento estructural (150, 200) no cubierto por la primera capa (155, 205).
2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que la primera capa (155, 205) comprende una capa reservorio, y en el que la segunda capa (170, 220) comprende una capa superior, una capa de imprimación y/o una capa biobeneficiosa.
15
3. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que la primera capa (155, 205) comprende una capa superior, una capa de imprimación y/o una capa biobeneficiosa, y en el que la segunda capa (170, 220) comprende una capa reservorio.
4. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que la segunda capa (170, 220) comprende poli(éster amida).
20
5. Un dispositivo médico implantable que tiene un elemento estructural (300), teniendo el elemento estructural (300) una superficie que comprende un lado abluminal (310), un lado luminal (330), y dos paredes laterales (320) que se extienden entre el lado abluminal (310) y el lado luminal (330), en el que el elemento estructural (300) tiene un revestimiento que comprende:
25 una primera capa continua (305) dispuesta encima de la totalidad del lado abluminal (310), o de la mayoría del mismo, y encima de una porción de al menos una de las paredes laterales (320) que se extienden desde el lado abluminal (310), en el que el lado luminal (330) y las porciones de las paredes laterales (320) están libres de la primera capa (305);
30 una segunda capa continua (325) que cubre una porción de la primera capa (305), de forma que la segunda capa (325) no cubre al menos una porción de la primera capa (305); y
una tercera capa continua (350) que cubre la segunda capa (325), de tal manera que la tercera capa (350) no deja sin cubrir ninguna porción de la segunda capa (325).
6. El dispositivo médico de la reivindicación 1 ó 5, en el que una mayoría de las paredes laterales (180, 240, 320) están libres de la primera capa (155, 205, 305) y de la segunda capa (170, 220, 325).
7. El dispositivo médico de la reivindicación 1 ó 5, en el que el elemento estructural (150, 200, 300) comprende un polímero.
35
8. El dispositivo médico de la reivindicación 7, en el que el polímero es biodegradable.
9. El dispositivo médico de la reivindicación 7, en el que el polímero es poli(éster amida).
10. El dispositivo médico de la reivindicación 1 ó 5, en el que el dispositivo médico implantable es un *stent*.
11. El dispositivo médico de la reivindicación 1 ó 5, en el que una superficie del elemento estructural (150, 200, 300) por debajo del revestimiento está libre de cavidades.
40
12. El dispositivo médico de la reivindicación 1 ó 5, en el que el elemento estructural (150, 200, 300) comprende un metal.
13. El dispositivo médico de la reivindicación 1 ó 5, en el que al menos una de las capas es una capa reservorio que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y/o 40-O-tetrazol rapamicina.
45
14. El dispositivo médico de la reivindicación 1 ó 5, en el que al menos una de las capas es una capa reservorio que comprende un agente activo libre de polímeros.

15. El dispositivo médico de la reivindicación 1 ó 5, en el que al menos una capa comprende un agente activo disperso y/o disuelto en un polímero.
16. El dispositivo médico de la reivindicación 15, en el que el polímero es biodegradable.
- 5 17. El dispositivo médico de la reivindicación 1 ó 5, en el que la primera capa (155, 205, 305) es una capa de imprimación que comprende poli(éster amida).
18. El dispositivo médico de la reivindicación 1 ó 5, en el que la primera capa (155, 205, 305) y/o la segunda capa (170, 220, 325) tienen forma de tira, de manera que al menos un borde (190, 230) de la primera capa (155, 205, 305) y/o de la segunda capa (170, 220, 325) es paralelo o sustancialmente paralelo a un eje longitudinal (200) del elemento estructural (150, 200, 300).
- 10 19. El dispositivo médico de la reivindicación 1, que comprende además una tercera capa continua (172, 250) que cubre la segunda capa (170, 220), de forma que la tercera capa (172, 250) no deja sin cubrir ninguna porción de la segunda capa (170, 220).
20. El dispositivo médico de la reivindicación 19, en el que la tercera capa (172, 250) es una capa biobeneficiosa de revestimiento, y/o una capa superior.
- 15 21. El dispositivo médico de la reivindicación 19, en el que el lado luminal (185, 245) del elemento estructural (150, 200) está libre de la tercera capa (172, 250).
22. El dispositivo médico de la reivindicación 19, en el que la tercera capa (172, 250) cubre una porción (255) del elemento estructural (150, 200) no cubierta por la segunda capa (170, 220).
23. El dispositivo médico de la reivindicación 19, en el que la tercera capa (172, 250) comprende poli(éster amida).
- 20 24. El dispositivo médico de la reivindicación 19, que comprende, además, una cuarta capa continua que cubre la tercera capa (172, 250), de forma que la cuarta capa no deja sin cubrir ninguna porción de la tercera capa (172, 250).
25. El dispositivo médico de la reivindicación 5, en el que la primera capa (305) comprende una capa de imprimación, la segunda capa (325) comprende una capa reservorio, y la tercera capa (350) comprende una capa superior y/o una capa biobeneficiosa.
- 25 26. El dispositivo médico de la reivindicación 5 ó 19, en el que una mayoría de las paredes laterales (180, 240, 320) están libres de la tercera capa (172, 250, 350).
27. El dispositivo médico de la reivindicación 5, que comprende, además, una cuarta capa continua que cubre la tercera capa (350), de forma que la cuarta capa no deja sin cubrir ninguna porción de la tercera capa (350), en el que la cuarta capa es una capa biobeneficiosa de revestimiento que aumenta la biocompatibilidad del revestimiento.
- 30



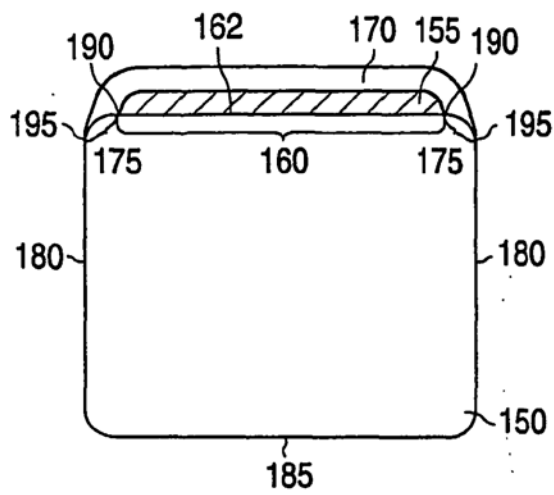


FIG. 5

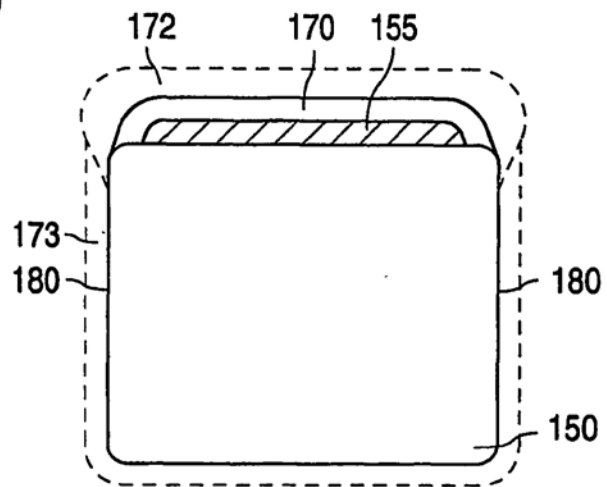


FIG. 7

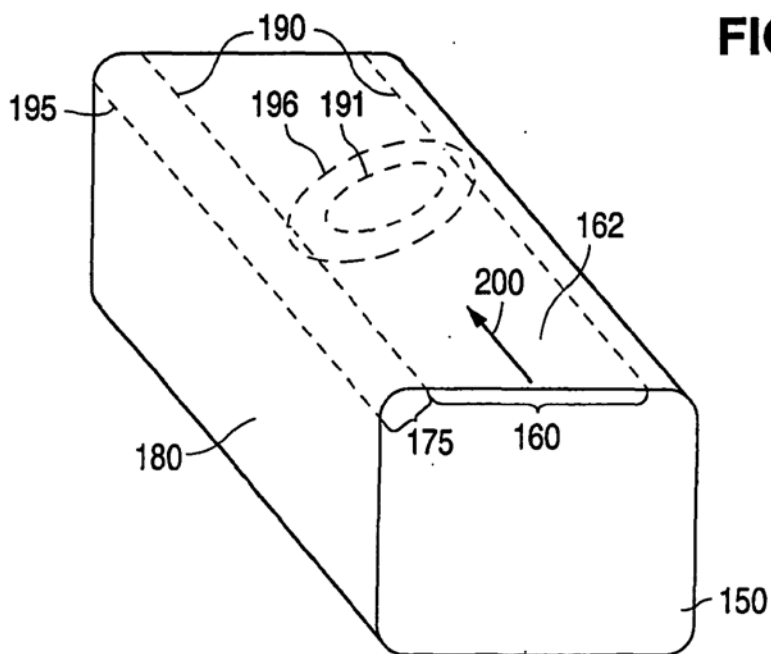


FIG. 6

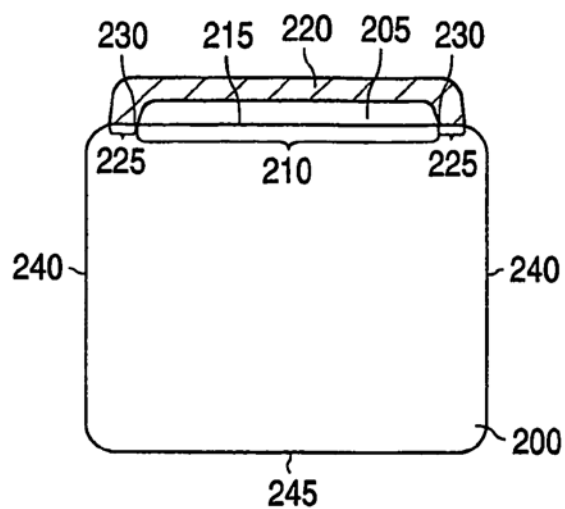


FIG. 8

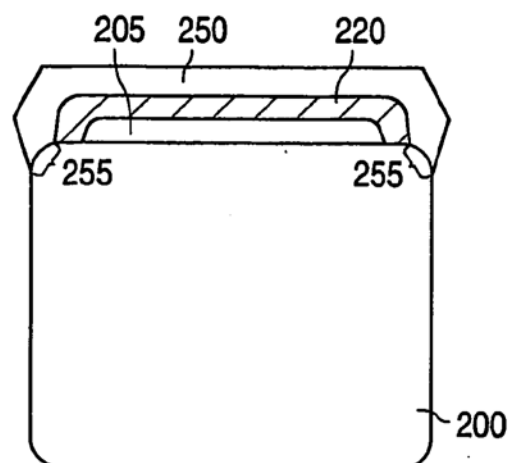


FIG. 9

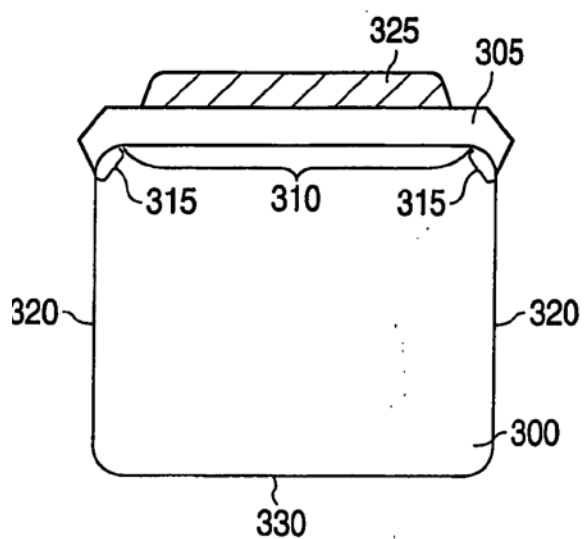


FIG. 10

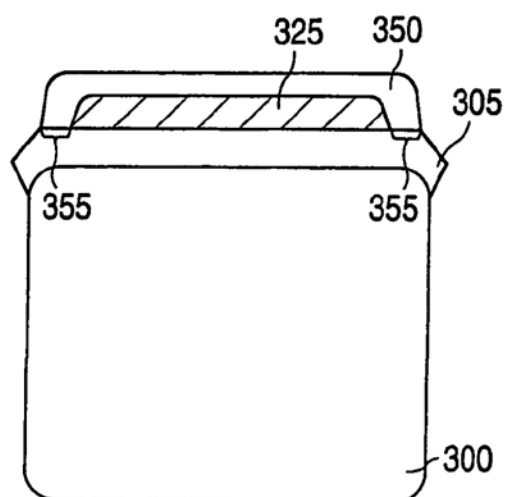


FIG. 11

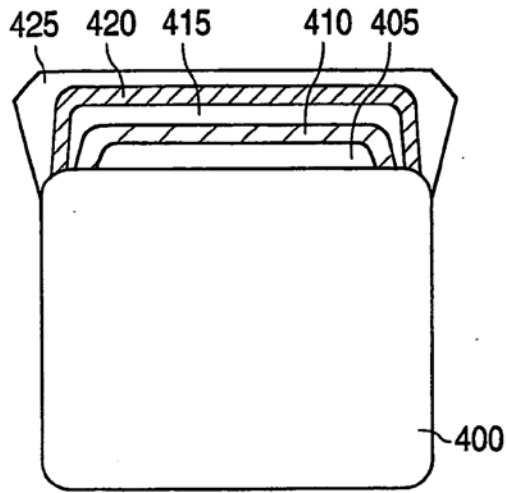


FIG. 12

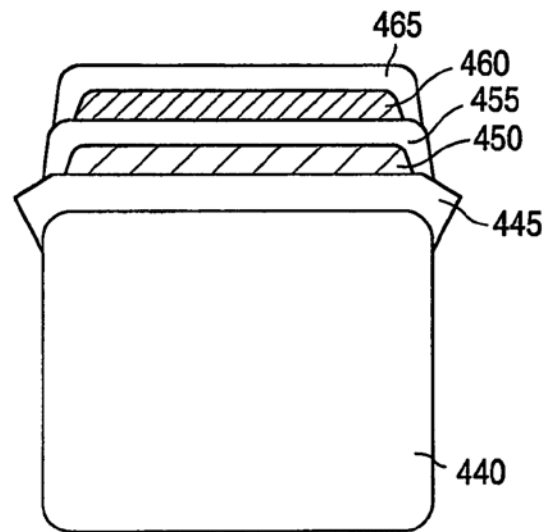


FIG. 13

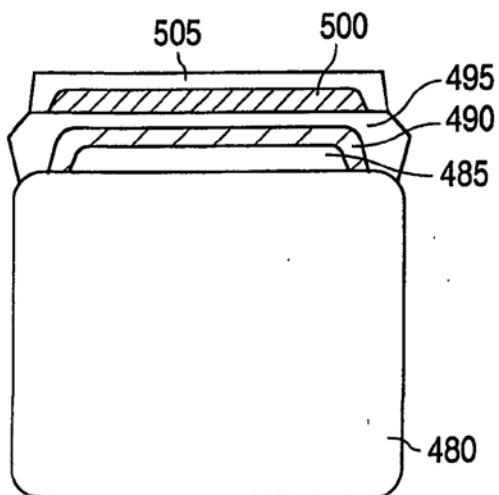


FIG. 14A

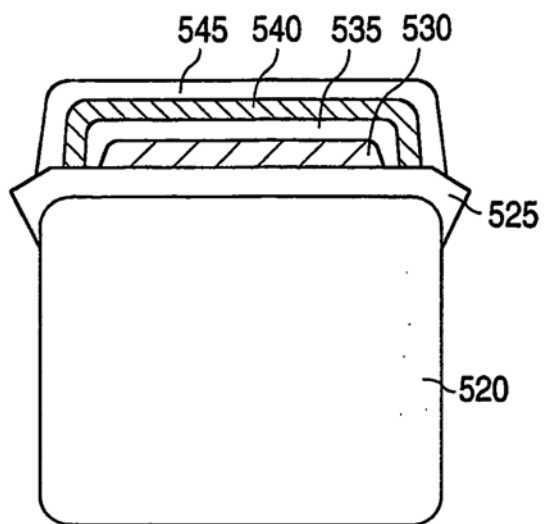


FIG. 14B

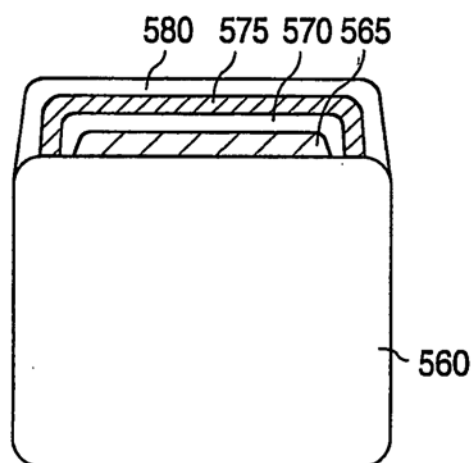


FIG. 15A

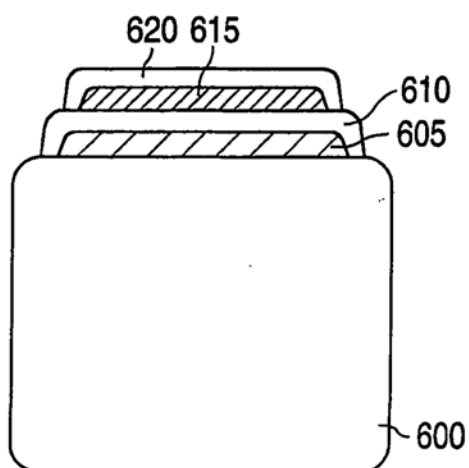


FIG. 15B

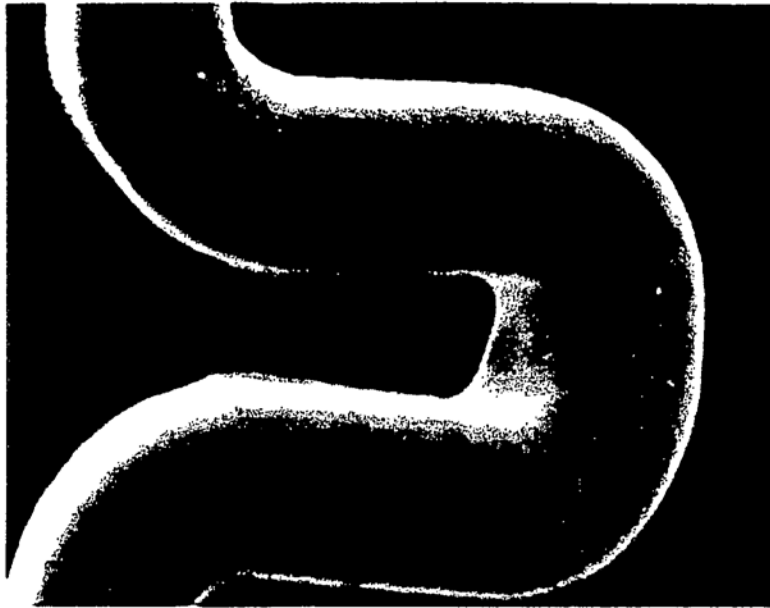


FIG. 16

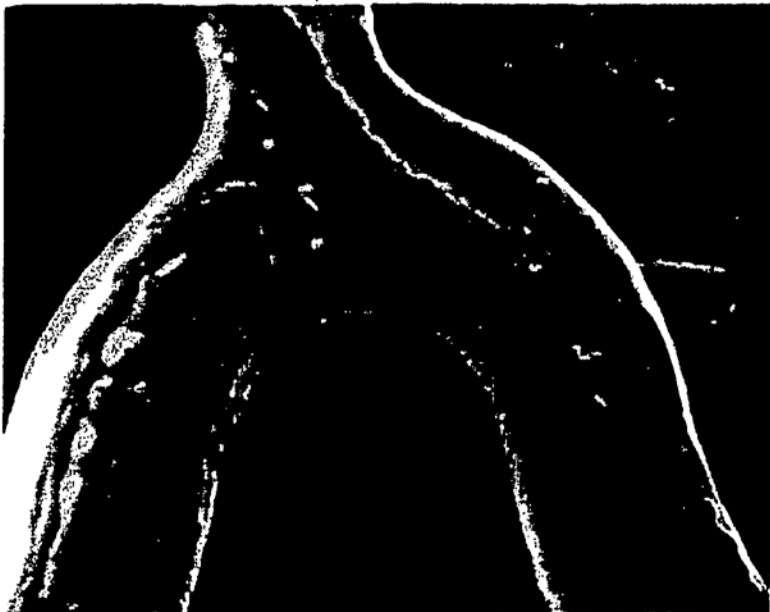


FIG. 17

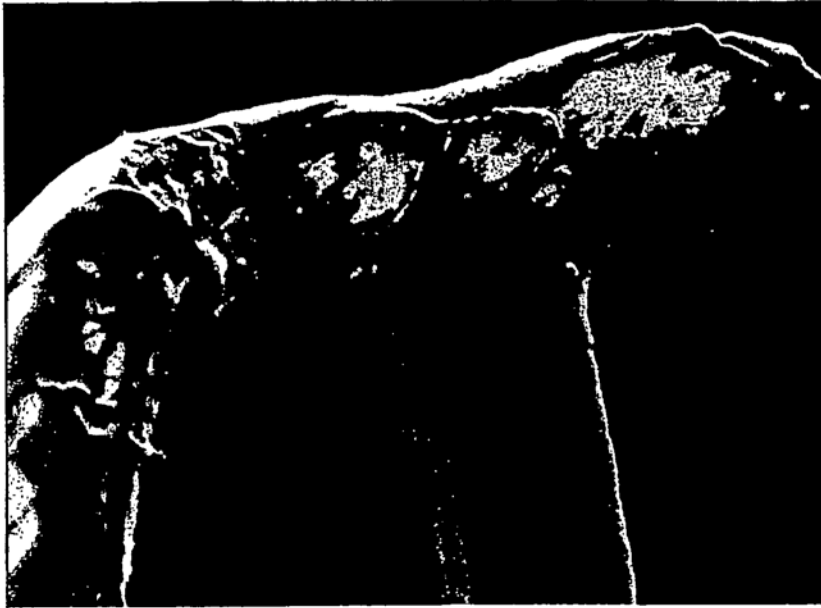


FIG. 18



FIG. 19



FIG. 20