



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 833**

51 Int. Cl.:
A61K 51/12 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01110092 .2**
86 Fecha de presentación : **30.04.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1149592**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2001**

54 Título: **Dispositivos revestidos radiactivamente.**

30 Prioridad: **28.04.2000 US 559538**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2007

73 Titular/es: **MDS (Canada) Inc.**
447 March Road, P.O. Box 13500
Kanata, Ontario K2K 1X8, CA

72 Inventor/es: **Chan, Albert;**
Oelsner, Stephen M. y
Simpson, Thomas J.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 revestidos radiactivamente.

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir una distribución uniforme de un radioisótopo sobre la superficie de un dispositivo. Además, la invención está dirigida a productos revestidos usando el procedimiento descrito. Más específicamente, esta invención está dirigida a fijar permanentemente un radioisótopo de interés sobre la superficie de un dispositivo médico.

Antecedentes de la invención

En los últimos años ha ganado importancia en la comunidad médica el tratamiento de dolencias médicas usando dispositivos tratados radiactivamente. Esto se debe a que se ha reconocido el efecto antiproliferativo de la radiación ionizante, que se usa para reducir el crecimiento proliferativo de células, incluido el crecimiento de células cancerosas. Una ventaja del uso de dispositivos radiactivos para aplicar el tratamiento radioterapéutico es que la dosis de radiactividad está localizada y minimiza la dosis global dada a un paciente. Por ejemplo, se ha propuesto que más del 95% de la dosis de radiación se suministre dentro de 5-6 mm del sitio de implantación (Fischell y otros, 1996). Entre las aplicaciones típicas de dispositivos médicos tratados de manera que sean radiactivos están incluidos el tratamiento de lesiones localizadas usando implantes, prótesis estenóticas y/o alambres para braquiterapia o, por ejemplo, el tratamiento de un crecimiento celular aberrante usando catéteres tratados radiactivamente, o catéteres capaces de aceptar insertos radiactivos (patentes U.S. n.º 5.213.561, U.S. n.º 5.484.384, U.S. n.º 5.498.227, U.S. n.º 5.575.749, WO 93/04735; Violaris y otros, 1997; Carter y otros, 1996; Fischell y otros, 1996; Hehrlein y otros, 1995; Wong y Leon, 1995). Entre otros dispositivos médicos que son útiles en el tratamiento de cánceres y enfermedades similares están incluidas fuentes radiactivas implantables tales como semillas, etc. (patentes U.S. n.º 4.815.449, U.S. n.º 4.994.013, U.S. n.º 5.342.283, U.S. 5.405.309).

Se han identificado varios criterios importantes para un dispositivo médico tratado radiactivamente. Generalmente, en la técnica se desea que los dispositivos médicos tratados con radiactividad presenten una distribución uniforme, homogénea del radioisótopo en todo el largo y el ancho del dispositivo y que el radioisótopo esté permanentemente fijado al dispositivo y no se extienda por lixivarse a los tejidos del entorno y no los contamine cuando se implante el dispositivo. La producción de semillas radiactivas que comprenden fuentes radiactivas encapsuladas (véanse patentes U.S. n.º 4.815.449, U.S. n.º 4.994.013, U.S. n.º 5.163.896, U.S. 5.575.749, WO 93/04735) satisface los criterios para reducir el potencial de lixiviación del isótopo durante el uso *in vivo*; pero estos dispositivos dan unos niveles altos de emisiones de radiación microlocalizadas en el sitio en que está la semilla dentro del implante. Por tanto, un inconveniente significativo de un dispositivo así es el suministro no homogéneo de radiación ionizante. Con el fin de producir dispositivos que tengan una lixiviación despreciable y una distribución homogénea del isótopo se han explorado (patente U.S. n.º 5.509.166; Fischell y otros, 1996; Violaris y otros, 1997) procedimientos de implantación de iones en los que el isótopo está embebido dentro de la estructura del dispositivo de acero inoxidable o metal. Además, los rendimientos son bajas y difíciles de controlar. Los elementos más pesados son más difíciles de ionizar y requieren fuentes altamente especializadas de iones, de baja fiabilidad. Asimismo, la contaminación radiactiva de la fuente de iones hace que el mantenimiento sea un riesgo para la seguridad. Entre los procedimientos típicos de la preparación de dispositivos médicos tratados radiactivamente están incluidos el bombardeo del sustrato metálico no radiactivo con iones radiactivos o la transmutación del material de base con protones o neutrones creando internamente radioisótopos (por ejemplo, patentes U.S. n.º 4.702.228, U.S. n.º 5.405.309). Se han descrito (Fehsenfeld y otros, 1991) trabajos publicados sobre procedimientos de manufactura a escala piloto; pero estos procedimientos de preparación de dispositivos radiactivos son limitados puesto que son procesos de realización uno a uno o que requieren equipos especializados. Además, sólo se puede usar una gama de sustratos que son compatibles con las tecnologías de implantación, lo que limita la selección de materiales que se pueden usar para la preparación de dispositivos tratados con radioisótopos. Por ejemplo, para la transmutación por exposición a un flujo de neutrones, se puede usar paladio enriquecido con paladio-102 para producir paladio-103 (por ejemplo, patente U.S. n.º 4.702.228). Las tecnologías de transmutación usando protones o neutrones también darían por resultado isótopos significativos indeseables y asociados a una exposición a la radiación del paciente *in vivo*. Además, los costes de recuperación para los procedimientos de transmutación son altos.

Una barrera dominante para la aplicación del uso de dispositivos médicos tratados radiactivamente ha sido la falta de un procedimiento comercialmente viable para fijar el radioisótopo a un dispositivo médico, que satisfaga los criterios de baja lixiviación requeridos en la técnica.

Varias publicaciones comentan, o mencionan de pasada, la opción de revestir la superficie de un dispositivo médico tal como una prótesis estenótica con un radioisótopo de interés (por ejemplo, patente U.S. n.º 5.213.561; Hehrlein, 1995). Sin embargo, no se dan procedimientos para la preparación de tales dispositivos médicos, ni hay procedimientos que se pueden usar para la preparación de dispositivos revestidos que fueran adecuados para aplicación médica. Más bien, debido a los estrictos requerimientos de que no haya lixiviación o sólo una lixiviación despreciable, los dispositivos médicos han recibido en la técnica poca atención, puesto que es de esperar que el radioisótopo del revestimiento se lixivie *in vivo* estando implantado. Los niveles generalmente aceptados de pérdida del isótopo por lixiviación en un dispositivo médico deben ser menores que aproximadamente 5% de la totalidad de isótopo aplicado al sustrato. Preferiblemente, la cantidad de isótopo lixiviable es inferior a 2% y, más preferiblemente, inferior a 1% de la totalidad de isótopo aplicado. Por ejemplo, Hehrlein y otros (1995) diferencian prótesis estenóticas radiactivas producidas por

implantación iónica, cuyo uso caracterizan dentro de su estudio de aplicaciones médicas, de una prótesis estenótica que consideran no aplicable y que carece de utilidad médica debido a la cuantía de la lixiviación esperada, especialmente si es necesario que el dispositivo médico se flexione de alguna manera. Siendo la idea que un revestimiento simplemente se descamaría saliendo de la superficie del dispositivo y posiblemente entraría en el sistema circulatorio.

Se ha propuesto una solución alternativa para tratar el exterior de un dispositivo, que implica el electrorrevestimiento del dispositivo, por ejemplo con oro-198 (patente U.S. n.º. 5.059.166, patente U.S. n.º. 5.167.617). Este último procedimiento se aplica a una gama limitada de isótopos y sustratos que sean aptos para ser revestidos. Por tanto, en la técnica se considera que los procedimientos actuales para revestir dispositivos con radioisótopos son deficientes para la preparación de dispositivos para uso en radioterapia.

Hay muchos beneficios asociados con dispositivos de revestimiento radioquímico. Por ejemplo, el procedimiento se puede aplicar a escala comercial y permite tratar por lotes radioisótopos de alta pureza. Tal procedimiento combina la fijación uniforme y los atributos apirogénicos para uso *in vivo*, lo que es particularmente importante para producción en volúmenes grandes. Se pueden fijar uniformemente una gama grande de radiactividad e isótopos, produciéndose revestimientos homogéneos sobre un dispositivo, lo que permite hacer productos especiales para fines específicos. Este procedimiento tiene una utilización alta de los isótopos, lo que hace que sea limpio y eficiente en comparación con otros procedimientos de fijación. Además, en el revestimiento radioquímico de dispositivos se podrían utilizar isótopos de los que no se podría disponer de otra forma en dispositivos preparados por procedimientos de implantación iónica o de transmutación. Análogamente, se podrían revestir con radioisótopos cuyo uso interesara para una gama de superficies y materiales no metálicos, incluidos materiales sintéticos u otros materiales biocompatibles. Así, hay necesidad de desarrollar un procedimiento simple para preparar dispositivos médicos tratados radiactivamente de manera que el revestimiento radioquímico no presentara lixiviación del isótopo, o presentara sólo una lixiviación despreciable, en la solución de ensayo o cuando se implantara.

Un estudio ha examinado la absorción relativa de iones en soluciones acuosas diluidas sobre superficies de vidrio y plástico con el fin de determinar el grado de contaminación de estas superficies después de su exposición a una gama de isótopos (Eichholz y otros, 1965). El procedimiento empleaba la adición del radioisótopo deseado a agua dura o destilada y sumergir el sustrato de vidrio o plástico en esta solución durante varios períodos de tiempo. Después de una etapa de enjuagadura con agua destilada, el sustrato se secó a 100°C y se determinó la radiactividad residual del sustrato. Se observó que el aumento de la concentración de iones en la mezcla de agua-isótopo reducía la contaminación del isótopo sobre la superficie del sustrato, y que la disminución del pH de esta mezcla disminuía también la contaminación. No se describen procedimientos que traten de optimizar el revestimiento de los sustratos con un radioisótopo, ni hay sugerencia o discusión alguna del uso de tal procedimiento para la preparación y el uso de un dispositivo revestido con isótopos. Además, no hay información en cuanto a la duración del revestimiento del sustrato, ni tampoco sobre el grado de pérdida del isótopo por lixiviación del sustrato revestido. Más bien, Eichholz y otros estaban interesados en reducir o eliminar la contaminación radiactiva del material de vidrio, mientras que el procedimiento de esta invención está dirigido a la producción de una distribución uniforme del radioisótopo sobre la superficie de un dispositivo médico, así como a maximizar el rendimiento y la fijación permanente del radioisótopo sobre la superficie del dispositivo médico.

Se ha observado que, si se desea, siguiendo los procedimientos de esta invención, se pueden producir con alto rendimiento dispositivos revestidos con el revestimiento aplicado de manera uniforme. Además, la lixiviación del isótopo de la superficie del sustrato se reduce marcadamente respecto a la lixiviación de otros procedimientos para revestir la superficie de un sustrato, por ejemplo, que implican una etapa de calentamiento a sequedad con el fin de fijar el radioisótopo sobre la superficie del dispositivo. Finalmente, los procedimientos de esta invención se aplican fácilmente para tratar por lotes un dispositivo a revestir y aseguran que los sustratos revestidos se producen con unos revestimientos consistentes tanto para cada lote como para diferentes lotes. Puesto que hay una lixiviación despreciable del radioisótopo de revestimiento del dispositivo revestido, los dispositivos revestidos aquí descritos son muy adecuados para uso en aplicaciones médicas en las que se desea un tratamiento terapéutico localizado.

La patente EP 0 938 905 da cuenta del revestimiento de un sustrato con un compuesto radiactivo. El procedimiento implica exponer un sustrato que se ha sumergido en la solución que contiene el radioisótopo a cavitación por vibración sintonizada, a lo que sigue curado por calor y secado. El procedimiento de revestimiento se describe detalladamente más adelante como procedimiento "A".

Es un objetivo de la presente invención eludir las desventajas de la técnica anterior.

El objetivo anterior se consigue por combinación de características de las reivindicaciones principales, describiendo las reivindicaciones secundarias otras realizaciones ventajosas de la invención.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir una distribución uniforme de un radioisótopo sobre la superficie de un dispositivo. Además, la invención está dirigida a productos revestidos preparados usando el procedimiento descrito. Más específicamente, esta invención está dirigida a la fijación permanente de un radioisótopo de interés sobre la superficie de un dispositivo médico.

ES 2 274 833 T3

La presente invención da por resultado un dispositivo médico revestido radiactivamente, en el que la cuantía de lixiviación del sustrato revestido es inferior a aproximadamente 1%. Preferiblemente, la cuantía de la lixiviación es inferior a aproximadamente 0,5%.

La invención incluye también un dispositivo médico revestido radiactivamente, según se ha definido antes, que está revestido con un radioisótopo seleccionado entre el grupo constituido por Y-90, Pd-103, Pd-112, Co-55, Co-57, Co-60, Ag-110, Ag-111, Ag-112, Ag-113, Au-199, Cu-64, Re-186, Re-188, Ir-192, Ir-194, Mo-99, Ni-63, In-111, Tc-99m, P-32, P-33, C-14, S-35, Cl-36, I-125, I-131, I-123, I-124, At-211, Gr-68, Ho-166, Gd-159, Pm-142, Gd-153, Yb-169, Am-241 e Yb-160.

Esta invención también está dirigida a un dispositivo médico revestido radiactivamente según se ha definido antes, dispositivo médico que puede comprender una variedad de geometrías de la superficie y que se selecciona entre el grupo constituido por prótesis estenóticas, prótesis estenóticas extensibles, catéteres, alambre de suministro, fuentes de braquiterapia, semillas terapéuticas, fuente para postcarga, semillas, alambre, prótesis, válvulas, suturas y grapas u otros dispositivos para cosido de heridas. Si se trata de una prótesis estenótica, esta invención pertenece a prótesis estenóticas caracterizadas por tener una uniformidad axial de menos de aproximadamente 20% y una uniformidad axial de aproximadamente 20%.

El dispositivo con revestimiento radiactivo definido antes se puede usar también para tratamiento de la proliferación celular.

La presente invención proporciona también un procedimiento para revestir un sustrato con un radioisótopo, que comprende:

- (a) prerrevestir el sustrato por inmersión de un sustrato limpio en una solución de siembra que contiene un ácido y un metal no radiactivo, a una temperatura de entre 90 y 95°C para producir un sustrato prerrevestido;
- (b) calcinar el sustrato prerrevestido a una temperatura inferior a la temperatura de recristalización del sustrato;
- (c) sumergir el sustrato revestido en una solución matriz que contiene un isótopo radiactivo metálico de valencia 2, que emite γ , β^+ , α , β^- o ϵ , a una temperatura de entre 90 y 95°C para producir un sustrato revestido, y
- (d) calcinar el sustrato revestido a una temperatura inferior a la temperatura de recristalización del sustrato.

La presente invención se refiere al procedimiento anterior en el que el radioisótopo metálico se selecciona entre el grupo constituido por Y-90, Pd-103, Pd-112, Co-55, Co-57, Co-60, Ag-110, Ag-111, Ag-112, Ag-113, Pm-142, Am-241, Gd-153, Gd-159, Yb-169, Ho-166, Au-199, Cu-64, Re-186, Re-188, Ir-192, Ir-194, Mo-99, Ni-63, In-111 y Tc-99m. Preferiblemente, el radioisótopo metálico es Pd-103.

La presente invención incluye el procedimiento anterior, en el que la solución matriz comprende un agente reductor y un agente estabilizador. Para el revestimiento con Pd-103, preferiblemente, el agente estabilizador es EDTA y el agente reductor es sulfato de hidrazina; el pH de la solución matriz es de aproximadamente 7 a aproximadamente 12.

Esta invención corresponde también a un procedimiento según se ha definido antes, en el que el sustrato es un dispositivo médico. Además, el dispositivo médico puede comprender una variedad de geometrías de la superficie y se selecciona entre el grupo constituido por: prótesis estenóticas, prótesis estenóticas extensibles, catéteres, alambre de suministro, fuentes de braquiterapia, semillas terapéuticas, fuentes para postcarga, semillas, alambre, prótesis, válvulas, suturas y grapas u otros dispositivos para cosido de heridas. Preferiblemente, el dispositivo médico es una prótesis estenótica, un alambre o una semilla. Más preferiblemente, el sustrato es metálico. Si es metálico, preferiblemente el sustrato es acero inoxidable y nitinol (aleación de níquel y titanio).

La presente invención está dirigida también a un dispositivo médico preparado usando el procedimiento definido antes.

Los sustratos revestidos usando los procedimientos de esta invención se producen con un revestimiento uniforme, con mejora sobre otros procedimientos que emplean simplemente la evaporación del radioisótopo a sequedad. Además, estos dispositivos médicos revestidos se pueden producir con un alto rendimiento del radioisótopo, y presentan unos grados de lixiviación despreciables del radioisótopo del revestimiento, aceptables industrial o médicamente. Además, los procedimientos de esta invención se usan fácilmente para sustratos que se tratan por lotes, lo que asegura que los sustratos revestidos se producen con unos revestimientos consistentes tanto para el mismo lote como para lotes diferentes.

El sumario de la presente invención no ha de describir necesariamente todos los rasgos necesarios de la invención, sino que esta invención puede residir también en una subcombinación de los rasgos descritos.

Breve descripción de los dibujos

Estos y otros rasgos de la presente invención serán más evidentes al considerar la descripción siguiente, en la que se hace referencia a los dibujos anexos, de los que:

La Figura 1 expone uno de varios posibles procedimientos para fijar radioisótopos sobre dispositivos metálicos.

La Figura 2 presenta el efecto del pH sobre el rendimiento de una prótesis estenótica revestida con Y-90 usando el procedimiento A que se describe aquí.

La Figura 3 presenta el porcentaje de radiactividad (de la totalidad de isótopo añadido a la matriz de inmersión) absorbida sobre la superficie de una prótesis estenótica de acero inoxidable en un intervalo de concentraciones del radioisótopo presente en la matriz de inmersión (usando el procedimiento A aquí descrito). Al aumentar la concentración del radioisótopo, disminuye el porcentaje de radiactividad (esto es, el rendimiento porcentual), aunque aumenta la cantidad de revestimiento con radioisótopo del sustrato (no representado en esta figura). El isótopo usado en este análisis es Y-90.

La Figura 4 presenta la cuantía de eliminación del radioisótopo de la matriz de inmersión a medida que se deposita sobre la superficie del sustrato que se reviste durante la etapa de cavitación por vibración sintonizada usando el procedimiento A aquí descrito. Los datos son para una prótesis estenótica de acero inoxidable, de 15 mm, sumergida en una solución de 1% de NaCl, 0,1% de NaHCO_3 para tratamiento ultrasónico, revestida con Y-90.

La Figura 5 presenta una comparación de la cuantía de la lixiviación entre una prótesis estenótica calcinada durante 30 min a 300°C (♦) y una prótesis estenótica no calcinada (■), revestida con Y-90 usando el procedimiento A descrito aquí.

La Figura 6 presenta una comparación entre la lixiviación del radioisótopo de superficies revestidas usando el procedimiento A de esta invención, con una etapa de cavitación por vibración sintonizada (♦) o una etapa que implica la evaporación por calor (■), para Y-90 (Fig. 6A) o para P-32 (Fig. 6B).

La Figura 7 representa en forma de diagrama la forma del instrumento usado para ensayar las prótesis estenóticas en cuanto a su uniformidad radial.

La Figura 8 presenta datos de análisis por barrido de la uniformidad radial de la emisión radiactiva de una prótesis estenótica revestida. Los 7 picos de este gráfico representan la detección de emisión radiactiva de la prótesis estenótica detectada usando el instrumento de la Fig. 7.

La Figura 9 presenta datos del análisis por barrido de la uniformidad longitudinal de la emisión radiactiva de una prótesis estenótica revestida. El perfil representa la detección de la emisión radiactiva de una prótesis estenótica a medida que el detector pasa a lo largo de la prótesis estenótica. Las dos barras verticales macizas indican la longitud de la prótesis estenótica, la línea horizontal maciza representa la emisión media detectada, las líneas horizontales, a trazos y punteada, representan la desviación (total o 3 desviaciones estándar, respectivamente) de la emisión media detectada.

La Figura 10 presenta los barridos de la uniformidad longitudinal para tres prótesis estenóticas revestidas. La Fig. 10A presenta una prótesis estenótica revestida uniformemente; la Fig. 10B presenta una prótesis estenótica revestida no uniformemente con una carga mayor de isótopo en un extremo de la prótesis que en el otro extremo; la Fig. 10C presenta otra prótesis estenótica revestida que presenta una carga del radioisótopo en forma de silla de montar.

Descripción de una realización preferente

La invención está dirigida a un sustrato revestido radiactivamente y a procedimientos para producir revestimientos radiactivos sobre tales sustratos. Más específicamente, esta invención abarca el revestimiento de dispositivos médicos implantables tales como prótesis estenóticas, catéteres, semillas radiactivas, etc. para uso en tratamientos médicos con como mínimo un isótopo de interés.

La descripción siguiente es una realización preferente, sólo a modo de ejemplo y sin limitación de la combinación de rasgos necesarios para poner en práctica la invención.

La invención proporciona procedimientos para producir un sustrato revestido radiactivamente. Esta invención también proporciona un sustrato revestido radiactivamente que tiene unas cuantías bajas de la lixiviación del radioisótopo. Estas bajas cuantías de lixiviación permiten el uso del sustrato revestido en aplicaciones médicas. Los dispositivos médicos, implantes y otras fuentes se pueden hacer radiactivas usando un radioisótopo de interés, típicamente seleccionado entre radioisótopos que emiten radiación γ , β^+ , α , β^- o ϵ (captura de electrones), o una combinación de ellos.

Se desea que un dispositivo radiactivo adecuado para una gama de aplicaciones tenga un grado bajo de lixiviación del isótopo de manera que si, por ejemplo, el dispositivo se implanta o localiza en un sistema biológico, haya una

lixiviación despreciable del radioisótopo desde el sustrato revestido. Generalmente se considera que desde el sustrato revestido radiactivamente puede lixiviar menos del 5% de la radiactividad total dentro de un período de tiempo definido. Para dispositivos médicos que se implantan o usan en un sistema biológico, se prefiere que desde la superficie del dispositivo lixivie menos de aproximadamente 2% de la totalidad de radioisótopo. Más preferiblemente, una superficie
 5 revestida útil para aplicaciones médicas se caracteriza porque se pierde por lixiviación del sustrato revestido menos de aproximadamente 1% de la radiactividad total.

Debido a estos estrictos requerimientos, generalmente se mantiene que los dispositivos médicos radiactivos para uso interno no se pueden preparar aplicando un revestimiento radiactivo (por ejemplo, Hehrlein y otros, 1995; Fischell
 10 y otros, 1996). Sin embargo, la presente invención proporciona sustratos revestidos caracterizados por presentar unos grados de lixiviación bajos, por ejemplo, de menos de aproximadamente 2% de la radiactividad del revestimiento del sustrato, que son adecuados para dispositivos médicos para uso en sistemas biológicos y para uso interno. Además, la presente invención proporciona varios procedimientos para la producción de tales sustratos revestidos. Si bien se considera que no son limitativos en forma alguna, más adelante se describen dos procedimientos para la producción
 15 de sustratos revestidos radiactivamente que se caracterizan por tener un grado de lixiviación de menos de aproximadamente 2%. Tales sustratos revestidos se pueden usar para una gama de aplicaciones en la que están incluidos, aunque no únicamente, dispositivos médicos.

Por “dispositivo médico” se entiende cualquier aparato que se usa para el tratamiento de una enfermedad médica y
 20 que se puede usar de manera que suministre radiación ionizante en el sitio que requiere tal tratamiento. El sustrato del dispositivo médico puede ser metálico o no metálico, siempre que haya alguna afinidad entre el sustrato y el producto químico que se usa para el proceso de revestimiento. Entre los sustratos metálicos están incluidos, aunque no únicamente, aluminio, bronce, cobre, zinc, titanio, platino, tántalo, paladio, acero inoxidable, zirconio, nitinol (aleación de níquel y titanio) y plata. Entre los sustratos no metálicos están incluidos, aunque no únicamente, plásticos tales como
 25 nailon, teflón y otros materiales polímeros adecuados, por ejemplo, silicona, así como alambre revestido con plástico, vidrio esmaltado, materiales cerámicos y vidrio. Con varios de estos sustratos puede ser necesario hacer ligeras modificaciones de los procedimientos descritos aquí para acomodar el correspondiente protocolo, como lo apreciará un experto en la técnica. Además, se han cargado satisfactoriamente con radioisótopos dispositivos expandibles usando el procedimiento de la presente invención, con resultados similares de lixiviación después de cambiar la forma de los
 30 dispositivos a dispositivos no expandibles.

Típicamente, sin embargo, el dispositivo médico implantado se puede insertar reversiblemente dentro de y, trans-
 versalmente, un dispositivo ya implantado tal como un catéter (por ejemplo, documento WO 93/04735). Además, estos dispositivos se pueden aplicar en el exterior de un sitio que requiere un tratamiento que lo exigiera. Si bien
 35 no es limitativo de forma alguna, los dispositivos médicos que se pueden revestir usando los procedimientos de esta invención pueden incluir prótesis estenóticas, prótesis expandibles, catéteres, fuentes para postcarga o fuentes para braquiterapia, semillas, prótesis, agujas, válvulas, grapas, suturas u otros dispositivos de costura de heridas, como lo reconocerá un experto en la técnica. Estos dispositivos pueden tener una forma arbitraria y tener una finalidad cual-
 40 quiera que requiera el uso de un dispositivo médico tratado radiactivamente. Además, se contempla que el “dispositivo médico” incluya también sustratos que se pueden revestir con un radioisótopo de interés o una combinación de ellos y usarse como fuentes radiactivas dentro de estructuras encapsuladas tales como semillas (por ejemplo, patentes U.S. n.º. 5.163.896, U.S. n.º. 4.994.013, U.S. n.º. 4.815.449, U.S. n.º. 5.405.309, U.S. n.º. 4.702.228), alambres de suministro (por ejemplo, patente U.S. n.º. 5.575.749) y similares, que serán conocidas por un experto en la técnica. Estas estructuras encapsuladas se consideran también dispositivos médicos.

Por “dispositivo médico revestido” se entiende un dispositivo médico que comprende un revestimiento radiactivo
 y que presenta un grado de lixiviación de menos de aproximadamente 2% de la totalidad del radioisótopo del revestimiento. Si el dispositivo médico se ha de usar directamente para aplicaciones *in vivo*, el grado de lixiviación del radioisótopo desde la superficie del dispositivo médico, determinado por muestreo de la solución de enjuagadura des-
 50 pués de 15 min de lixiviación ultrasónica en solución salina normal a 37°C, debe ser inferior a aproximadamente 1%, preferiblemente inferior a aproximadamente 0,1% de la cantidad total aplicada. Ha de tenerse en cuenta que, usando los procedimientos de la presente invención, se han alcanzado grados de lixiviación de menos de aproximadamente 0,05%. Por los procedimientos aquí descritos, tales como el procedimiento A que se describe, aunque no sólo con él, se han producido repetidamente dispositivos médicos revestidos, tales como prótesis estenóticas de acero inoxidable, con
 55 niveles de contaminación eliminable en el ensayo final de lixiviación inferiores a 0,01% usando Y-90 (véanse la Fig. 6A), o P-32 (por ejemplo, Tablas 2 y 3, Ejemplo 2). Análogamente, usando el procedimiento B, que se describe más adelante, se han producido dispositivos revestidos con Pd-103 (por ejemplo, Tablas 4 a 8, Ejemplo 3) o In-111 (Tabla 9, Ejemplo 3) que se caracterizan por tener grados de lixiviación de aproximadamente 1% a aproximadamente 0,05% o menos (véanse Tablas 4 a 8, Ejemplo 3). También se contempla, sin embargo, que los dispositivos médicos revestidos
 60 producidos usando los procedimientos descritos aquí se pueden encapsular de alguna manera como es conocido en la técnica, en forma de una semilla. En esta aplicación, el dispositivo médico puede no requerir el mismo grado de exigencia de la lixiviación que se desea para dispositivos médicos revestidos que se usan para aplicaciones de implan-
 tación directa. La presente invención pertenece también a dispositivos médicos expandibles, por ejemplo, aunque no únicamente, una prótesis estenótica expandible. Se ha observado que, usando los procedimientos aquí descritos, se
 65 puede producir un cambio de conformación del sustrato revestido con un aumento despreciable en el lixiviado (véase la Tabla 9, Ejemplo 3).

Por “temperatura inferior a la temperatura de recristalización o ablandamiento del material que comprende el dispositivo médico” se entiende una temperatura que no altera las propiedades físicas del dispositivo médico de manera que afecten a la función u otras características deseadas del dispositivo médico. Cualquier temperatura seleccionada no debe afectar perjudicialmente a las propiedades del radioisótopo seleccionado. Esta temperatura puede alcanzar 1.500°C o más dependiendo del sustrato que se está revistiendo. Por ejemplo, se ha calcinado vidrio revestido radiactivamente a una temperatura por encima de la de fusión del vidrio sin efectos adversos sobre el sustrato-revestimiento de isótopo. Típicamente, la temperatura máxima de calcinación estará determinada por el sustrato del dispositivo médico y no por el radioisótopo usado para el revestimiento. Las temperaturas contempladas para la calcinación de un dispositivo médico son desde aproximadamente 100°C a aproximadamente 1.500°C y, típicamente, el intervalo de temperaturas es de aproximadamente 200°C a aproximadamente 600°C, más preferiblemente de aproximadamente 250°C a aproximadamente 450°C dependiendo del procedimiento usado. Sin que ello signifique un condicionamiento teórico, esta etapa ayuda al curado del radioisótopo del revestimiento con la superficie del dispositivo médico y coadyuva a la formación de uniones entre el isótopo y la superficie del dispositivo médico.

Procedimiento de cavitación por vibración sintonizada para revestir sustratos (Procedimiento A) (no reivindicado)

Los radioisótopos de la lista siguiente, que no se considera limitativa, se pueden usar de acuerdo con el procedimiento A, que se describe también en el documento EP-A-0 938 905.

No metálicos: P-32, P-33, C-14, S-35, Cl-36, I-125, I-131, I-123, I-124, At-211.

Metálicos: Y-90, Pd-103, Pd-112, Co-55, Co-57, Co-60, Ag-110, Ag-111, Ag-112, Ag-113, Au-199, Cu-64, Re-186, Re-188, Ir-192, Ir-194, Mo-99, Ni-63, In-111, Tc-99m, Gr-68.

Tierras raras: Ho-166, Gd-159, Pm-142, Gd-153, Yb-169.

Actínidos: Am-241.

entre los que, preferiblemente, el radioisótopo se selecciona entre P-32, Y-90, Ag-110, Ag-111, Ag-112 o Ag-113, siendo el isótopo, más preferiblemente, P-32 o Y-90.

También se contempla que se pueden usar mezclas de cualquiera de los isótopos anteriores en el procedimiento A, de manera que se pueden producir dispositivos médicos revestidos con varios isótopos capaces de emitir una gama de dosis de radiación (esto es, potencias variables de radiación ionizante), o durante tiempos variables.

Por “matriz de inmersión” se entiende la solución en la que se pone el sustrato, por ejemplo, un dispositivo médico, antes o durante el proceso de revestimiento. La matriz de inmersión puede comprender una gama de ingredientes dirigidos a aumentar la afinidad de la superficie del dispositivo médico para recibir un radioisótopo de interés, o la matriz de inmersión puede seleccionarse también para intensificar el revestimiento del dispositivo médico con el radioisótopo de interés seleccionado, o puede tener ambas características. La matriz de inmersión puede seleccionarse para que coadyuve al paso del radioisótopo de la solución a la superficie del dispositivo médico.

Sin que ello signifique de forma alguna una limitación de las composiciones que puede comprender la matriz de inmersión, se contempla que la matriz de inmersión del procedimiento A pueda estar constituida por agua o por agua que contiene una sal o combinaciones de sales y, opcionalmente, un tampón; o la matriz de inmersión puede comprender otros reactivos tales como un alcohol. Sin embargo, la matriz de inmersión puede comprender otros ingredientes que se consideren necesarios. La composición de la matriz de inmersión puede comprender cualquier ingrediente que sea capaz de ser usado con seguridad para la cavitación por vibración sintonizada, con tal de que no reaccione químicamente de manera agresiva con el sustrato o el radioisótopo. Se ha notado que, en algunos casos, la adición de sal es más efectiva para aumentar el rendimiento del isótopo del revestimiento que el agua sola, aunque la selección de otras composiciones puede provocar también el aumento efectivo del rendimiento global. Sin que ello signifique limitación alguna, se contempla un intervalo de concentración de sales de aproximadamente 0,05 a 20% (p/v) o, más preferiblemente, un intervalo de aproximadamente 0,1 a 5% (p/v). También se ha observado que el uso de productos químicos ultrapuros ayuda al proceso de revestimiento.

Se contempla también que el pH de la matriz de inmersión se seleccione para aumentar la eficiencia del proceso de revestimiento. Se puede usar un intervalo de pH; en una realización del procedimiento A se usa un intervalo de pH de aproximadamente 4,0 a 11, que dependerá del radioisótopo usado. Por ejemplo, para Y-90, un intervalo de pH adecuado es de entre aproximadamente 5,5 y 10,5 (véase la Fig. 2).

La matriz de inmersión también puede comprender agentes para alterar la tensión superficial de la solución. Por ejemplo, sin que ello signifique limitar de alguna manera la selección de agentes, un agente puede incluir detergentes iónicos o no iónicos, o alcohol.

Por “rendimiento” se entiende la cantidad de radioisótopo que queda sobre la superficie del dispositivo médico o sustrato preparado usando el procedimiento de esta invención. El rendimiento está determinado por la cantidad de radioisótopo añadido a la matriz de inmersión. Siguiendo el procedimiento A se han obtenido rutinariamente rendimientos de aproximadamente 80%. Este valor se ha de comparar con el procedimiento de Eicholz y otros, que produce

sustratos revestidos con rendimientos de aproximadamente 5% (véase más adelante). Típicamente, se puede obtener una cantidad mayor de revestimiento de radioisótopo añadiendo más radioisótopo a la matriz de inmersión, aunque el rendimiento disminuye al aumentar la concentración de isótopo en la matriz de inmersión (Figura 3). Aunque se han obtenido rutinariamente rendimientos de 80%, se obtienen revestimientos más uniformes del sustrato con rendimientos de aproximadamente 40-60%.

Se ha observado que se detectan unos grados de lixiviación muy bajos por el procedimiento A de esta invención, independientemente del rendimiento. Esto significa que se pueden tener unos grados de lixiviación aceptables de un isótopo desde un sustrato revestido usando el procedimiento de esta invención, tanto si el rendimiento es de 40-60% como de 80%.

Típicamente, el dispositivo médico se sumerge en una matriz de inmersión antes de añadir el radioisótopo de interés. El isótopo se añade luego a la matriz de inmersión, sin cambiar la matriz de inmersión. Sin embargo, se contempla que se pueden usar varias matrices de inmersión para el proceso de revestimiento y que el dispositivo médico se puede poner en una o más soluciones de inmersión antes de exponerlo a una matriz de inmersión que comprende un radioisótopo de interés.

“Cavitación por vibración sintonizada” significa cualquier procedimiento de activación de la matriz para que se formen burbujas de varios tamaños y estados en la matriz de inmersión, que sean capaces de colapsarse, lo que imparte ondas de choque en la matriz de inmersión que coadyuvan a guiar el isótopo a la superficie del dispositivo médico. La cavitación por vibración sintonizada puede impartir a la matriz de inmersión una gama de formas de las ondas de choque. Se ha observado que en el procedimiento se pueden usar efectivamente ondas de forma cuadrada o sinusoidales. Pero con el procedimiento se puede usar la cavitación por vibración sintonizada que comprende funciones de onda de una variedad de formas, frecuencias, amplitudes o complejidades, o mezclas de frecuencias, amplitudes o formas de ondas, que coadyuvan a guiar el isótopo de interés a la superficie del dispositivo médico. Entre los procedimientos para provocar la cavitación por vibración sintonizada están incluidos, aunque no únicamente, la sintonización con láser (que se puede usar para hacer vibrar y excitar moléculas, por ejemplo, Wizemann y otros, 1997; Arlinghaus y otros, 1997), tratamientos con microondas y ultrasónicos de la matriz de inmersión. Sin embargo, se pueden usar también otros medios para impartir ondas de choque en la matriz de inmersión, por ejemplo, temperaturas altas, presión modificada, etc. Si se emplea el tratamiento ultrasónico como fuente de cavitación por vibración sintonizada, para la etapa de revestimiento se puede seleccionar una función de onda cuadrada, ya que se ha visto que tales formas de onda intensifican el revestimiento de un dispositivo médico. Sin que ello signifique una limitación por razones teóricas, se cree que las ondas de choque producidas usando la función de onda cuadrada imparten a la matriz de inmersión y el radioisótopo de interés una energía más alta en comparación con las ondas de choque producidas por ondas sinusoidales. Las ondas sinusoidales pueden ser útiles en las etapas de enjuagadura del procedimiento es esta invención. Sin embargo, puede haber aplicaciones en las que se pueden emplear las funciones de onda sinusoidal para revestir un dispositivo médico. Por ejemplo, para producir un revestimiento con alto rendimiento (>80%) sobre prótesis estenóticas de acero inoxidable con Y-90, en una matriz de inmersión que comprende una solución tampón suave que mantiene el pH a aproximadamente 8, y solución salina al 1%, ha revelado ser suficiente un tratamiento ultrasónico de 10 min.

Típicamente, el sustrato a revestir se expone a cavitación por vibración sintonizada en presencia del radioisótopo, durante aproximadamente de 5 min a 3 horas, dependiendo del revestimiento del sustrato que se desee. Se ha encontrado que la variación del tiempo de la etapa ultrasónica es una variable que afecta al rendimiento del sustrato revestido. Sin embargo, este tiempo variable puede tener un impacto menor en el rendimiento si se selecciona la matriz de inmersión adecuada, puesto que se han visto rendimientos altos con exposiciones más cortas (5-10 min) a la cavitación por vibración sintonizada. La velocidad del proceso de revestimiento se puede controlar durante la etapa de cavitación por vibración sintonizada. Por ejemplo, la Figura 4 presenta la velocidad de eliminación de un isótopo radiactivo desde la matriz de inmersión durante el tratamiento ultrasónico a medida que se deposita sobre la superficie del dispositivo sumergido.

Hay una relación entre la velocidad de depósito en un sustrato que se está revistiendo usando cavitación por vibración sintonizada y la uniformidad del revestimiento a lo largo de la prótesis estenótica. Por ejemplo, se ha observado que tanto la uniformidad longitudinal como la radial (definidas más adelante) aumentan al disminuir la velocidad de depósito. Sin embargo, usando una velocidad de depósito alta se pueden obtener un revestimiento de la prótesis estenótica de forma de silla de montar (véase, por ejemplo, la Figura 10C). Se contempla que una prótesis estenótica revestida de esta manera puede tener aplicación si se desea que los extremos de la prótesis estenótica incorporen cargas altas de radioisótopo. La velocidad de depósito está afectada por el pH y la temperatura de la solución, así como por la relación de superficie (del sustrato) a volumen (de la solución) y la intensidad del tratamiento ultrasónico. Los autores de la invención han encontrado que se pueden obtener revestimientos uniformes sobre prótesis estenóticas, con rendimientos del orden de 40%, usando una relación de prótesis de 15 mm de longitud a 2 ml de volumen de matriz de inmersión, a pH 6 e incubando a 55°C con un tratamiento ultrasónico de 10 min.

Siguiendo el procedimiento A, se observa una mejora clara en la cuantía de la lixiviación de un radioisótopo desde la superficie de un sustrato revestido cuando se compara con otras técnicas de revestimiento (como los derivados, por ejemplo, del procedimiento de Eichholz y otros, 1965). Por ejemplo, si la etapa de “carga” del isótopo sobre la superficie del sustrato usando la cavitación por vibración sintonizada se reemplaza con una etapa que implica el calentamiento del sustrato (después de exponerlo a la matriz de inmersión durante tiempos equivalentes) a 200°C

hasta sequedad, se nota un marcado aumento de la cuantía de la lixiviación (véanse las Figuras 6A para Y-90 y 6B para P-32).

Después de la cavitación por vibración sintonizada, el sustrato se calina a una temperatura inferior a la temperatura de cristalización o ablandamiento del sustrato. La temperatura máxima de calcinación la determina el sustrato del dispositivo médico y no el radioisótopo usado para revestimiento. Las temperaturas contempladas para la calcinación del dispositivo médico revestido son de aproximadamente 150° a aproximadamente 1500°C y el intervalo típico es de aproximadamente 200°C a aproximadamente 600°C, más preferiblemente de aproximadamente 250°C a aproximadamente 450°C. En la Figura 5 se puede ver una comparación de la cuantía de lixiviación de prótesis estenóticas usando el procedimiento de la invención, pero con diferencias con respecto al uso de la etapa de calcinación.

En cuanto a la Figura 1, en ella se presenta un aspecto de una realización del procedimiento A. Típicamente, el procedimiento A implica:

- (1) preparar el recipiente de reacción usado para revestir el dispositivo médico, así como el propio dispositivo médico antes de iniciar al proceso de revestimiento. La finalidad de esta etapa es exponer la cantidad máxima de la superficie del sustrato al proceso de revestimiento eliminando cualesquiera impurezas. Se puede incluir en esta etapa cualquier procedimiento de tratamiento del recipiente de reacción o el dispositivo médico que asegure la compatibilidad entre el sustrato y el material de limpieza. Este tratamiento puede incluir desengrasar y/o desoxidar la superficie del recipiente y el dispositivo médico, como se indica en la Fig. 1. Entre las composiciones adecuadas para tal tratamiento están incluidos, aunque no únicamente, los ácidos nítrico, cítrico o crómico. Idealmente, el material de limpieza seleccionado ha de adaptarse al sustrato que se está revistiendo y tales selecciones son conocidas por los expertos en la técnica;
- (2) sumergir el dispositivo médico en la matriz de inmersión adecuada;
- (3) añadir el isótopo de interés a la matriz de inmersión;
- (4) exponer del dispositivo médico sumergido a cavitación por vibración sintonizada durante un período de tiempo para guiar suficientemente el isótopo de interés a la superficie del dispositivo médico. Esta etapa puede efectuarse a una temperatura que se desvía significativamente de la temperatura ambiente con el fin de optimizar el revestimiento del dispositivo médico;
- (5) opcionalmente, volver a sumergir el dispositivo médico en una nueva matriz de inmersión. La nueva inmersión puede comprender más del mismo isótopo radiactivo que en la inmersión inicial, o puede comprender una nueva composición de la matriz de inmersión que comprende un radioisótopo alternativo y repetir la exposición a cavitación por vibración sintonizada;
- (6) enjuagar en agua el dispositivo revestido y calcinar a una temperatura inferior a la temperatura de recristalización o ablandamiento del material que comprende el dispositivo médico;
- (7) enjuagar el dispositivo médico para eliminar el radioisótopo no fijado permanentemente a la superficie del dispositivo médico. La solución para enjuagar puede ser la misma que la de la matriz de inmersión o una diferente. Esta etapa incluye, opcionalmente, el uso de la cavitación por vibración sintonizada y puede repetirse si es necesario con el fin de producir un dispositivo médico con una mínima o ninguna lixiviación del radioisótopo, y
- (8) secar el dispositivo.

Por “uniformidad” de la superficie revestida se entiende la consistencia de la emisión radiactiva detectable en sentido longitudinal (uniformidad longitudinal) y, opcionalmente, dependiendo de la forma del sustrato que se está revistiendo, la uniformidad se puede determinar también en una segunda dimensión. Por ejemplo, con prótesis estenóticas, el análisis rutinario de la uniformidad implica la evaluación de la uniformidad longitudinal (Figs. 9 y 10) así como de la uniformidad radial (véase la Fig. 8).

El nivel de radiactividad del dispositivo médico revestido se puede ajustar para conseguir un intervalo de dosis terapéuticas variando la cantidad suministrada a la matriz de inmersión.

Ha de tenerse en cuenta que el uso de productos químicos específicos en la matriz de inmersión o soluciones de enjuagadura, las temperaturas de exposición del dispositivo médico durante la cavitación por vibración sintonizada, la siembra, el depósito no electrolítico, la calcinación o la enjuagadura y la duración de cada una de estas etapas se pueden modificar y serán función del radioisótopo, el material sustrato del dispositivo médico así como de la geometría del dispositivo médico que se está revistiendo. Los procedimientos anteriores se han de considerar como una guía para las condiciones que se usen para obtener un dispositivo médico revestido.

Hay unas diferencias importantes entre los procedimientos descritos aquí antes y los descritos por Eichholtz y otros (1965). El proceso de fijación de esta invención produce resultados sustancialmente diferentes de los descritos por Eichholz y otros. Esta diferencia se pone claramente en evidencia por el hecho de que los sustratos revestidos

preparados usando los procedimientos de Eichholz y otros tienen una eficiencia de revestimiento de 5% del radioisótopo añadido inicialmente a la matriz de inmersión. A diferencia, las eficiencias de revestimiento obtenidas usando los procedimientos de esta invención son superiores a 70% y rutinariamente se preparan sustratos que comprenden aproximadamente 80% del radioisótopo añadido a la matriz de inmersión. Además, después de 3 meses o más de las etapas de enjuagadura, se observan unas cuantías sustanciales de lixiviación (por ejemplo, de más de 0,2%) de un sustrato producido por el procedimiento de Eichholz y otros, mientras que, como se ha indicado antes, por el procedimiento A de esta invención se obtienen lixivaciones de menos de 0,05%.

Las diferencias entre los procedimientos descritos aquí y los de Eichholz y otros que producen sustratos con tales diferencias de las propiedades incluyen:

- (a) la elección de la matriz de inmersión apropiada es importante para obtener un sustrato revestido con una distribución uniforme y un alto rendimiento del isótopo. Usando los procedimientos aquí descritos, se han logrado rutinariamente revestimientos radiactivos de P-32, Y-90 y Pd-103 del sustrato sobre prótesis radiactivas con unas uniformidades longitudinales de como mínimo $\pm 15\%$ y uniformidades radiales de como mínimo $\pm 10\%$. Eichholz y otros indican que el uso de aguas duras o sal reduce espectacularmente la contaminación radiactiva de artículos de vidrio. Por ejemplo, Eichholz y otros dan cuenta de que la adición de 0,2% (p/V, equivalente a 0,02 N) de CaCl_2 era efectiva para anular la absorción de Cs-137 sobre el vidrio (por ejemplo, véase la Fig. 2 de Eichholz y otros). Sin embargo, usando el procedimiento A, se ha encontrado que la adición de sal (de aproximadamente 0,05 a 20% (p/v), o de aproximadamente 0,1 a 5% (p/v) o, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 a 3% (p/v)) y tampón (una cantidad suficiente para mantener el pH deseado) aumenta espectacularmente el rendimiento de revestimiento de los radioisótopos de interés. Usando solución salina al 1% como matriz de inmersión, a pH 7-10, se obtienen rutinariamente rendimientos de sustratos revestidos del orden de 70%. Además, la adición de un tampón a la matriz de inmersión salina aumentó los rendimientos a aproximadamente 90%. Por tanto, de acuerdo con el procedimiento A, la selección de composiciones salinas y de tampón apropiadas será importante para conseguir altas eficiencias de revestimiento. Sin embargo, se hace notar que, incluso en ausencia de adiciones de sal o tampón a la matriz de inmersión, se obtienen rendimientos de aproximadamente 35% usando el procedimiento A y agua (dependiendo del pH del agua).
- (b) Se ha observado que el uso de la cavitación por vibración sintonizada aumenta espectacularmente el rendimiento de isótopo sobre la superficie de un sustrato preparado usando el procedimiento A. Se ha observado que, mientras que el procedimiento de Eichholz y otros da por resultado rendimientos de 5% sobre una superficie revestida enjuagada (tal como de acero inoxidable), cuando el mismo sustrato se prepara con agua como matriz de inmersión, añadiendo la etapa de cavitación por vibración sintonizada y manteniéndose constantes otras etapas de este procedimiento, se observaron rutinariamente rendimientos de como mínimo 35%. Se cree, sin que ello signifique un condicionamiento teórico, que la etapa de cavitación por vibración sintonizada intensifica la nucleación, esto es, esta etapa se cree que intensifica la precipitación del radioisótopo sobre la superficie del sustrato.
- (c) La etapa de calcinación también aumenta la adherencia del radioisótopo a la superficie del sustrato. En comparación, la etapa de calcinación a 100°C de Eichholz y otros se usa para aumentar la velocidad de secado del vidrio ensayado y no se describen los parámetros para producir o ensayar los revestimientos fijados permanentemente. Sin una etapa de calcinación, la lixiviación del revestimiento se intensifica en una solución salina de enjuagadura. Para el procedimiento A descrito aquí, se han conseguido rutinariamente rendimientos superiores a 35% usando agua como matriz de inmersión, después de enjuagar las superficies revestidas radiativamente en un baño ultrasónico después de la etapa de calcinación. Sin que ello signifique un condicionamiento por razones teóricas, se propone que altas temperaturas de calcinación proporcionan energía para posibilitar que las moléculas radiactivas entren en la estructura molecular del sustrato para formar uniones químicas así como para promover la formación de una capa de óxido. Estas dos propiedades (la formación de uniones con el sustrato y la promoción de la capa de óxido) intensifican el rendimiento y las eficiencias de revestimiento del procedimiento por asegurar que el radioisótopo del revestimiento permanezca fijado al sustrato. Por lo general se ha observado que, mientras que la cavitación por vibración sintonizada y el depósito no electrolítico de siembra aumentan la cantidad de radioisótopo que es capaz de revestir y penetrar el sustrato, la calcinación asegura que el revestimiento de isótopo se una al sustrato.

Procedimiento de depósito sin paso de corriente eléctrica para revestir un sustrato (Procedimiento B)

El procedimiento siguiente se usa para producir un sustrato revestido con un isótopo radiactivo de interés, caracterizado en general por tener una actividad específica baja. Este procedimiento da por resultado una capa relativamente gruesa del radioisótopo sobre la superficie del sustrato. Este revestimiento es muy diferente del revestimiento producido por el Procedimiento A descrito antes, que utiliza radioisótopos de una actividad específica alta, y produce sustratos revestidos que tienen una dimensión despreciable del revestimiento. El procedimiento B implica el revestimiento de un sustrato con un radioisótopo metálico de interés usando un procedimiento de depósito sin paso de corriente eléctrica. El revestimiento producido usando este último procedimiento tiene un espesor sustancial y, por tanto, generalmente se debe evitar el uso del tratamiento ultrasónico puesto que puede conducir a debilitar el revestimiento. Sin embargo, se pueden realizar breves períodos de tratamiento ultrasónico si se requiere, por ejemplo para ensayar el sustrato en cuanto al lixiviado.

Algunos radioisótopos disponibles comercialmente tienen actividades específicas muy bajas. En tales casos, es alta la cantidad de radioisótopo que debe revestir un sustrato para proporcionar un nivel adecuado de radiación al dispositivo para que tenga utilidad médica. Por el procedimiento de cavitación por vibración sintonizada no se pueden lograr revestimientos gruesos. El procedimiento de revestimiento sin corriente eléctrica proporciona revestimientos gruesos, si bien procedimientos de la técnica anterior, por ejemplo de la patente U.S. n.º. 2.915.406, también producen niveles de lixiviación inaceptables. Consecuentemente, hay necesidad en la técnica de un procedimiento de revestimiento que permita la formación de un revestimiento grueso, uniforme, de un radioisótopo sobre un sustrato, que presente un bajo nivel de lixiviación. La presente invención proporciona un procedimiento B para producir sustratos revestidos uniformemente con suficientes radioisótopos de baja actividad específica para generar niveles de radiación adecuados y que presente muy bajos grados de lixiviación.

Preferiblemente, el radioisótopo metálico de interés para el procedimiento B comprende una valencia de dos. Se proporcionan seguidamente ejemplos de elementos adecuados, una relación que no ha de considerarse que es limitativa, cuyos isótopos radiactivos se pueden usar de acuerdo con el procedimiento B de esta invención:

níquel, oro, cobre, molibdeno, estaño, cobalto, iridio, rodio, renio, wolframio, hierro, boro, rutenio, paladio, zinc, cadmio, cromo, plomo, indio, plata, mercurio, osmio, tecnecio, galio, antimonio, bismuto, arsénico, gadolinio, iterbio, astato, yodo, fósforo, germanio, silicio, vanadio, niobio, escandio, itrio, estroncio, bario, cesio, rubidio, sodio, potasio, bario, tulio, tántalo, selenio, potasio, samario, magnesio, litio, holmio, calcio, bismuto. Por ejemplo, Y-90, Pd-103, Pd-112, Co-55, Co-57, Co-60, Ag-110, Ag-111, Ag-112, Ag-113, Au-199, Cu-64, Re-186, Re-188, Ir-192, Ir-194, Mo-99, Ni-63, In-111, Tc-99m, Gd-153, Yb-160, Gr-68, P-32, I-125.

Los elementos metálicos de los Grupos I, II y III de la lista anterior pueden requerir una protección adicional para que den buenos resultados de lixiviación, puesto que generalmente estos elementos son muy reactivos.

También se contempla que con el procedimiento B de esta invención se puedan usar mezclas de cualesquier isótopos anteriores, de manera que se puedan producir sustratos revestidos con uno o más de los isótopos, capaces de emitir una gama de dosis de radiación (esto es, radiaciones ionizantes de varias potencias) o durante tiempos variables.

Un sustrato revestido con un isótopo radiactivo entre los elementos de la lista anterior se puede sellar más usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, aunque no únicamente, los descritos en las patentes U.S. n.º. 4.815.449, U.S. n.º. 4.994.013, U.S. n.º. 5.342.283 y U.S. n.º. 5.405.309. Tales revestimientos adicionales pueden implicar revestimientos polímeros, cerámicos o metálicos. Preferiblemente, el revestimiento secundario se selecciona entre materiales biocompatibles si se ha de usar en un sistema biológico.

Resumidamente, después de preparar la superficie del sustrato, el procedimiento B comprende una etapa de siembra en la que el sustrato se prerreviste con un metal no radiactivo que es el mismo metal que se ha de usar para el revestimiento radiactivo. La etapa de siembra proporciona una superficie adecuada sobre la que se ha de depositar el revestimiento radiactivo. Sin que ellos signifique un condicionamiento por razones teóricas, se cree que la etapa de siembra juega un papel similar al de la cavitación por vibración sintonizada del procedimiento A. Esto es, que intensifica la nucleación. Después de una breve enjuagadura, el revestimiento inicial se endurece sobre el sustrato calcinando el sustrato a una temperatura inferior a la de recristalización o ablandamiento del sustrato, por ejemplo, entre aproximadamente 100°C y aproximadamente 600°C. Después de un lavado opcional, el sustrato prerrevestido se pone en una solución matriz y se somete a depósito sin paso de corriente eléctrica, depositándose así el radioisótopo de interés sobre la superficie del sustrato. Típicamente, la etapa de depósito sin paso de corriente se efectúa a elevada temperatura, por ejemplo, por encima de 80°C y, preferiblemente, entre aproximadamente 90°C y 95°C. Después de una breve enjuagadura, el sustrato se calcina nuevamente a una temperatura inferior a la de recristalización o ablandamiento del sustrato, por ejemplo, aunque no únicamente, de aproximadamente 100°C a aproximadamente 600°C, para endurecer el revestimiento.

Los sustratos revestidos por este procedimiento (procedimiento B) se inspeccionan visualmente, se ensayan en cuanto a la lixiviación y, opcionalmente, en cuanto a la uniformidad del revestimiento radiactivo. Por uniformidad se entiende la consistencia de la emisión radiactiva detectable en sentido longitudinal (uniformidad longitudinal); y, opcionalmente, dependiendo de la forma del sustrato que se está revistiendo, se puede determinar también la uniformidad en una segunda dimensión. Por ejemplo, con prótesis estenóticas, los ensayos rutinarios de la uniformidad implican la estimación de la uniformidad longitudinal (véanse Figs. 9 y 10) así como la uniformidad radial (véase la Fig. 8). Generalmente se ha observado que la uniformidad crece, como lo hace la adherencia del radioisótopo metálico al sustrato, al aumentar la concentración del radioisótopo que reviste el sustrato.

Por "solución matriz" se entiende la solución en la que se pone el sustrato con el fin de realizar el depósito sin paso de corriente eléctrica del radioisótopo de interés sobre el sustrato. Preferiblemente, la solución matriz comprende una sal o una base adecuada para disolver el metal radioisótopo de interés que ha de revestir el sustrato. Por ejemplo, lo que no ha de considerarse como limitativo de forma alguna, para Pd-103, la solución matriz puede comprender NH₄OH. También se puede añadir un agente estabilizador, por ejemplo, aunque no únicamente, un agente formador de quelatos, para asegurar que el soluto se mantenga a la concentración requerida en la solución matriz. Por ejemplo, a este fin se puede usar EDTA o EGTA. Preferiblemente, el compuesto quelatante es EDTA. A la solución matriz también se puede añadir un electrolito para guiar el proceso de depósito sin paso de corriente eléctrica. Tales electrolitos son conocidos

ES 2 274 833 T3

en la técnica (por ejemplo, patente U.S. n.º. 2.915.406). En el caso de depositar Pd-103, el electrolito preferido es sulfato de hidrazina. Pero la solución matriz puede comprender otros ingredientes si se considera necesario.

También se contempla que el pH de la solución usada durante la etapa de siembra del procedimiento B, la solución de siembra, se seleccione para aumentar la eficiencia del proceso de siembra. Se puede usar un intervalo de pH, por ejemplo, de aproximadamente pH 2 a pH 7, dependiendo del radioisótopo usado. Análogamente, el pH de la solución matriz de la etapa de depósito sin paso de corriente eléctrica del procedimiento B se selecciona para aumentar la eficiencia del proceso de revestimiento. Se puede usar un intervalo de pH, por ejemplo, aunque no exclusivamente, un pH de aproximadamente 7 a 12, que depende del radioisótopo usado.

Típicamente, el sustrato se sumerge en la solución de siembra durante 15 a 30 minutos y, en la solución matriz, durante 30 a 90 minutos. Sin embargo, dependiendo del radioisótopo y la temperatura de incubación, estos tiempos pueden variar para maximizar el rendimiento y minimizar la lixiviación.

En el procedimiento B se contempla también que el elemento usado para sembrar el sustrato pueda ser, o no ser, el mismo elemento radiactivo usado en la etapa de revestimiento.

Preferiblemente, el sustrato usado para el procedimiento B es metálico, aunque se puede usar cualquier sustrato con tal de que se pueda sembrar con elementos que permitan que sea revestido con el isótopo de interés. El grupo de sustratos metálicos puede incluir, aunque no exclusivamente, aluminio, latón, bronce, titanio, platino, tántalo, paladio, acero inoxidable, zirconio, nitinol, plata. Se han producido también revestimientos sobre sustratos no metálicos, incluidos los de plástico, silicona, cerámicos, sustratos revestidos con esmalte, por ejemplo vidrio esmaltado, y vidrio. Ha de tenerse en cuenta que puede ser necesario optimizar el procedimiento B, según se describe aquí, dependiendo del sustrato seleccionado para el proceso de revestimiento, con el fin de conseguir un grado de lixiviación adecuado para aplicaciones médicas. Sin embargo, se pueden seguir los principios generales que se describen con el fin de obtener sustratos metálicos o no metálicos revestidos con un isótopo radiactivo.

Se ha observado que, usando el procedimiento B, el rendimiento es más alto cuando la temperatura de la solución en la etapa de siembra, la solución de siembra, y la de la solución matriz se mantienen próximas a la temperatura de ebullición del agua. Aunque se puede obtener un revestimiento a temperaturas más bajas, el intervalo preferido tanto para la temperatura de siembra como para la de revestimiento es de entre aproximadamente 90 y 95°C y, muy preferiblemente, de aproximadamente 92 a 95°C. A estas temperaturas, y siguiendo el procedimiento que se describe seguidamente, los rendimientos rutinariamente excedían de 90%. Además, con los intervalos de temperaturas especificados antes, se ha observado también que la cuantía de la lixiviación es muy baja, por ejemplo de menos de aproximadamente 1%, y que tales sustratos revestidos son aceptables para uso como dispositivos médicos. Típicamente, la cuantía de la lixiviación de sustratos revestidos usando el procedimiento B es inferior a 0,1%. Se ha observado que el grado de lixiviación aumenta por encima de 2% y es comercialmente inaceptable si las etapas de siembra y depósito sin paso de corriente eléctrica se realizan a temperaturas por debajo de 90°C.

Típicamente, el procedimiento B implica:

- (1) preparar el recipiente de reacción usado para revestir el dispositivo médico, así como el propio dispositivo médico antes de iniciar al proceso de revestimiento. La finalidad de esta etapa es exponer la cantidad máxima de la superficie del sustrato al proceso de revestimiento eliminando cualesquiera impurezas. Se puede incluir en esta etapa cualquier procedimiento de tratamiento del recipiente de reacción o el dispositivo médico que asegure la compatibilidad entre el sustrato y el material de limpieza. Este tratamiento puede incluir desengrasar y/o desoxidar la superficie del sustrato. Entre las composiciones adecuadas para tal tratamiento están incluidos, aunque no sólo, disolventes orgánicos, ácidos débiles o combinaciones de ellos. Idealmente, el material de limpieza seleccionado ha de adaptarse al sustrato que se está revistiendo y tales selecciones son conocidas por los expertos en la técnica. Los disolventes orgánicos pueden ser acetona y el ácido puede ser un ácido orgánico débil, por ejemplo, ácido ascórbico al 0,1-10% aproximadamente, preferiblemente ácido ascórbico al 0,5-5% aproximadamente, aunque esta relación no es limitativa. Usando un sustrato de acero inoxidable con una limpieza con acetona se ha observado una disminución espectacular de la cuantía de la lixiviación (Tabla 4, Ejemplo 3). Opcionalmente, esta etapa puede incluir la sonicación del sustrato a una temperatura por encima de la temperatura ambiente para facilitar la eliminación de impurezas, por ejemplo, a aproximadamente 30°C hasta 50°C y seguidamente enjuagar brevemente en agua desionizada;
- (2) sembrar la superficie del sustrato poniendo el sustrato en una solución de un ácido débil, por ejemplo en aproximadamente de 1% a aproximadamente 10% de ácido ascórbico a una temperatura elevada, de aproximadamente 90°C a aproximadamente 98°C. Preferiblemente, la solución de siembra es ácido ascórbico aproximadamente al 5% y la temperatura es de aproximadamente 95°C. A la solución de siembra se añade el metal radiactivo deseado en una solución ácida, por ejemplo, Pd en aproximadamente HCl 1 N, preferiblemente HCl 6 N, y se mantiene la temperatura de la solución de siembra. La solución de siembra se mantiene durante un período de tiempo suficiente para que tenga lugar la siembra, por ejemplo, aunque no necesariamente, durante 5 a aproximadamente 30 min, más preferiblemente durante aproximadamente 20 minutos. El sustrato se enjuaga luego con agua desionizada y se seca;

(3) el sustrato prerrevestido se calcina a una temperatura por debajo de la temperatura de recristalización o ablandamiento del sustrato, por ejemplo, pero no necesariamente, a entre aproximadamente de 100° y aproximadamente 600°C. Preferiblemente, la temperatura de calcinación es de aproximadamente 350°C a aproximadamente 450°C, y la temperatura se mantiene durante un período de tiempo suficiente para endurecer la capa de siembra sobre el sustrato, por ejemplo, durante aproximadamente de 0,5 horas a aproximadamente 2 horas. Opcionalmente, el sustrato revestido se lava en una solución salina, por ejemplo una solución de NaCl a aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%, y se trata ultrasónicamente durante un cierto tiempo a una temperatura elevada, por ejemplo durante 1 min a aproximadamente 5 min a 25°C-75°C.

(4) seguidamente a una breve enjuagadura en agua desionizada, el sustrato se pone en una solución matriz que comprende, por ejemplo, EDTA, sulfato de hidrazina y NH_4OH , (relación no limitativa) y se añade a la solución matriz el radioisótopo de interés. La solución matriz se calienta a una temperatura y durante un período de tiempo suficientes para guiar el isótopo radiactivo al sustrato, por ejemplo, a entre aproximadamente 90°C y 95°C durante aproximadamente 10 a 90 min. El sustrato se enjuaga rápidamente con agua desionizada y se calcina a una temperatura inferior a la temperatura de recristalización o ablandamiento del sustrato, por ejemplo, a de 100°C a 600°C, intervalo que no es limitativo. Preferiblemente, la temperatura de calcinación es de aproximadamente 350°C a aproximadamente 450°C y la temperatura se mantiene durante un período de tiempo suficiente para endurecer la capa de revestimiento sobre el sustrato, por ejemplo, aunque no necesariamente, durante aproximadamente de 0,5 horas a aproximadamente 3 horas;

(5) opcionalmente, el sustrato se puede enjuagar y volver a sumergir en una segunda solución matriz antes de la calcinación. La segunda solución matriz puede comprender el mismo isótopo o uno nuevo, y repetir la etapa de depósito sin paso de corriente eléctrica.

Se contempla que las etapas de los procedimientos de esta invención se puedan realizar manualmente o de forma automatizada y cubrir un intervalo de radiactividad.

Seguidamente a la etapa de calcinación se puede examinar la uniformidad del revestimiento sobre el sustrato. Por ejemplo, lo que no ha de considerarse como limitativo, si el sustrato es una prótesis estenótica, se determina la uniformidad radial (por ejemplo, Fig. 8) y también la uniformidad axial (longitudinal) (por ejemplo, Figs. 9 y 10). Las variaciones de la uniformidad radial y la axial son de menos de 20%, preferiblemente de menos de 15% y, más preferiblemente, de menos de 10% (véanse las Tablas 4 a 8, Ejemplo 3).

Los sustratos revestidos por el procedimiento B se ensayan en cuanto a la adherencia del revestimiento a la superficie del sustrato. Para los ensayos de lixiviación, el sustrato se pone en una solución salina, por ejemplo, una solución estéril al 1-5%, y se expone al tratamiento ultrasónico durante 15 min a 37°C. Se quita el sustrato y se determina la actividad del lixiviado.

Usando este procedimiento, se han producido sustratos revestidos, por ejemplo, prótesis estenóticas, que comprenden de aproximadamente 10 mCi de Pd-103. La cuantía de la lixiviación en estas prótesis estenóticas es inferior a 1% y, típicamente, se producen rutinariamente prótesis estenóticas con una cuantía de lixiviación inferior a 0,5% y, preferiblemente, inferior a 0,2% (véase Ejemplo 3, Tablas 4 a 8).

Además, se pueden revestir sustratos que se flexionan durante el uso y se puede alterar la conformación del sustrato, como puede ser expandir una prótesis estenótica, con un aumento mínimo y despreciable de la lixiviación. Por ejemplo, lo que no ha de considerarse que es limitativo, se han preparado prótesis estenóticas expandibles y se ha determinado la retención de la actividad del revestimiento y el lixiviado antes y después de la expansión de la prótesis estenótica. En tales estudios, la retención de la actividad después de la expansión es de aproximadamente 99,7% a aproximadamente 99,907% de la actividad total. Análogamente, la cuantía de la lixiviación después de la expansión de la prótesis estenótica es todavía inferior a 2% y, típicamente, inferior a 1%, preferiblemente inferior a 0,5%, y varía de aproximadamente 0,093% a aproximadamente 0,4% (véase la Tabla 9 del Ejemplo 3).

La descripción anterior no limita en forma alguna la invención reivindicada; además, la combinación de rasgos discutida puede no ser absolutamente necesaria para la solución inventiva.

Los ejemplo siguientes ejemplifican los procedimientos de preparación de dispositivos médicos revestidos y no han de considerarse limitativos en cuanto al sustrato, la forma o la utilidad de los dispositivos que se pueden revestir. El Ejemplo 1 se refiere a sustratos revestidos usando el procedimiento A y el Ejemplo 2 se refiere a sustratos revestidos usando el procedimiento B.

Ejemplo 1

(no reivindicado)

5 *Optimización del revestimiento del sustrato con radioisótopos usando tratamiento ultrasónico**Limpieza de la prótesis estenótica*

Se prepararon prótesis estenóticas de acero inoxidable usando soluciones de limpieza de ácido cítrico y citrato
10 sódico o de HNO_3 .

Matriz de inmersión

Las prótesis estenóticas limpias se pusieron en una matriz de inmersión dentro de un vial de manera que quedaran
15 totalmente sumergidas; seguidamente se añadió el radioisótopo. La matriz de inmersión era amoníaco (NH_4OH de 0,001N a 1N), NaCl con bicarbonato sódico, carbonato sódico o solución salina (pH 8) para Y-90, nitrato sódico o citrato amónico (pH 6-8) con P-32, respectivamente, y etanol (10%) o solución salina (1%), estando el radioisótopo en forma ácida (o HCl para Y-90, o H_3PO_4 para P-32).

20 *Tratamiento ultrasónico*

Los viales cargados se pusieron en un tanque ultrasónico a aproximadamente 40-80°C y se expusieron a cavitación
por vibración sintonizada durante 5 min a 3 horas. Como comparación, las prótesis estenóticas se expusieron también a evaporación inducida por calor en vez del tratamiento ultrasónico. Para este tratamiento, las prótesis estenóticas se
25 pusieron encima de una placa caliente (a aprox. 200°C) hasta sequedad.

Calcinación

Se decantó la matriz de inmersión y, opcionalmente, las prótesis estenóticas se enjuagaron y secaron; se pusieron
30 en un nuevo vial y se calcinaron. Las temperaturas de calcinación eran de 300°C a 420°C y los tiempos de calcinación de aproximadamente 30 min a 1 hora. Se separó el vial que contenía la prótesis estenótica y se dejó que se enfriara.

Lavado

Se añadió al vial solución salina (1%) y el vial se puso en un tanque ultrasónico durante 15 min a 50°C. Típicamente, el protocolo implica una etapa de lavado seguida de 3 etapas de lixiviación, como se indica seguidamente.

Lixiviación

Se añadió solución salina al vial y éste se puso en un tanque ultrasónico. Los tratamientos ultrasónicos duraban
40 15 min a 37°C. Típicamente, este tratamiento se repitió tres veces. Se ensayaron en cuanto a la contaminación de radioisótopo, usando un dispositivo de centelleo de líquidos, partes alícuotas de la solución de lixiviación (véanse Figs. 5 y 6A, B).

45 *Uniformidad*

La uniformidad del revestimiento radiactivo aplicado al sustrato se puede detectar usando cualquier detector adecuado. Para los ejemplos siguientes, se usó un sistema de detección radiocromatográfico Bioscan Flow-Count que se modificó de manera que pudieran obtenerse barridos radiales y longitudinales precisos de prótesis estenóticas revestidas radiactivamente. Esencialmente, el detector comprende una variedad de cristales de centelleo. Para la uniformidad radial, el detector se monta en el exterior de un dispositivo de protección (20) que contiene ranuras radialmente separadas entre sí (10; véase Fig. 7) y la prótesis estenótica se pone centralmente (30) dentro de este dispositivo. A medida que gira el dispositivo protegido, el detector de posición fija (Fig. 8) registra cualesquiera emisiones radiactivas que escapan del dispositivo protegido a través de las ranuras. Análogamente, la uniformidad longitudinal se analiza
55 poniendo la prótesis estenótica revestida dentro de un dispositivo protegido que contiene una ranura longitudinal de manera que se puedan determinar las emisiones radiactivas a lo largo de la prótesis estenótica (Fig. 9). En las prótesis estenóticas revestidas por el procedimiento de la invención, incluida la cavitación por vibración sintonizada, en el que rendimiento de radioisótopo es de aproximadamente 40-60%, el revestimiento es uniforme tanto longitudinal como radialmente (Figs. 8, 9 y 10A). Con concentraciones más altas del radioisótopo añadido a la matriz de inmersión y/o
60 con una exposición más corta a la cavitación por vibración sintonizada, se observa una desviación de la uniformidad (véanse Figs. 10B y C). Aunque se observan estas desviaciones en la uniformidad del revestimiento, pueden ser útiles en diferentes aplicaciones prótesis estenóticas que tienen tales revestimientos modificados si se desean emisiones más altas en ambos extremos o en uno de la prótesis estenótica.

65

A) Y-90

Efecto del tratamiento ultrasónico, el calentamiento a sequedad o el tratamiento a reflujo

Prótesis estenóticas de acero inoxidable se expusieron durante 1 hora, en $\text{NH}_4\text{OH}/10\%$ de EtOH que contenía Y-90 exento de vehículo, a tratamientos ultrasónicos o de reflujo, o a ninguno, pero que se calentaron a sequedad después de una hora de exposición a la misma matriz de inmersión. Después de la exposición, todas las prótesis estenóticas se calcinaron a 380°C . Las prótesis estenóticas sometidas a tratamiento ultrasónico presentaban un rendimiento del 40%, mientras que el rendimiento de la prótesis sometida a reflujo era de 30%, y en la prótesis estenótica tratada con la etapa de evaporación el rendimiento era variable, de 10 a 30%. Las prótesis estenóticas que se trataron ultrasónicamente presentaban una uniformidad mucho mayor de su revestimiento de radioisótopo en comparación con prótesis estenóticas que se cargaron calentando por evaporación. Además, se observó que la cuantía de la lixiviación de las prótesis tratadas ultrasónicamente era diez veces menor que la de las que se sometieron a reflujo o se calentaron a evaporación.

Efecto de la calcinación

Prótesis estenóticas de acero inoxidable prelavadas se sumergieron en Y-90 (NH_4OH) en forma acuosa exenta de vehículo en un volumen pequeño sobre una superficie caliente (matriz de inmersión a $50\text{--}60^\circ\text{C}$) durante 25 min. Las prótesis estenóticas resultantes se enjuagaron con agua, se secaron en un vial de vidrio seco y se calcinaron en un horno a 350°C durante 1 hora. Después de varios lavados repetidos (solución salina caliente y tratamiento ultrasónico conforme a la descrito antes), se secaron las prótesis estenóticas. Los resultados se presentan en la Figura 5.

Efecto del tratamiento ultrasónico

Las prótesis prelavadas se sumergieron de Y-90 acuoso (amoníaco) en un volumen pequeño sobre una superficie caliente (matriz de inmersión a $50\text{--}60^\circ\text{C}$) durante 25 min, en ausencia o presencia de tratamiento ultrasónico. La prótesis estenótica, que no se expuso a tratamiento ultrasónico, se secó sobre una placa caliente (200°C). Las prótesis estenóticas marcadas resultantes se enjuagaron luego con agua, se secaron en un vial de vidrio y se calcinaron en horno a 350°C durante 1 hora. Después de lavados repetidos (solución salina/calor/tratamiento ultrasónico, como se ha definido antes) las prótesis estenóticas se secaron. Los resultados se presentan en la Figura 6).

Las prótesis estenóticas expuestas a la etapa de tratamiento ultrasónico continuaron hasta $170\ \mu\text{Ci}$ de isótopo fijado con una uniformidad radial y longitudinal de $\pm 10\%$.

B. P-32

Efecto de la solución de limpieza

Se limpiaron usando ácido nítrico o ácido cítrico prótesis estenóticas de acero inoxidable y se sometieron a tratamientos ultrasónicos durante 1 hora a 50°C en una matriz de inmersión de nitrato amónico que contenía P-32 exento de vehículo. Las prótesis estenóticas limpiadas con ácido cítrico dieron un rendimiento de 15%, mientras que las limpiadas con ácido nítrico presentaron un rendimiento de 40%.

Se realizó otra serie de experimentos con prótesis estenóticas limpiadas con ácido cítrico, tratadas ultrasónicamente o sometidas a reflujo durante 1 hora en una matriz de inmersión de nitrato amoníaco en presencia de P-32 exento de vehículo; luego se calcinaron a 380°C durante 1 hora. En ambos casos, el rendimiento fue de 5%.

Esto indica que la solución limpiadora puede tener un efecto sobre la interacción entre radioisótopo y sustrato. Para posteriores análisis, las prótesis estenóticas se limpiaron con ácido nítrico.

Efecto del tratamiento ultrasónico, el calentamiento para evaporación o los tratamientos a reflujo sobre el rendimiento

Se limpiaron prótesis estenóticas usando ácido nítrico y se expusieron a una matriz de inmersión de nitrato amónico (0,05 g de nitrato amónico a 0,5 g de agua) y P-32 exento de vehículo en presencia o ausencia de exposición ultrasónica a 70°C durante 1 hora. Las prótesis estenóticas que no se sometieron a tratamiento ultrasónico se sometieron a reflujo durante 1 hora o se sumergieron a 70°C durante 1 hora antes de secarlas sobre una placa caliente (200°C). Todas las prótesis se calcinaron a 350°C .

Las prótesis estenóticas que se sometieron a reflujo o se calentaron a evaporación dieron por resultado un rendimiento de 10%, si bien cuando se sometieron a tratamiento ultrasónico el rendimiento fue de 20%. Además, la uniformidad de las prótesis estenóticas que se trataron con ultrasonidos era mucho mayor que la de las que se calentaron. Por tanto, manteniendo constantes todos los otros parámetros, el tratamiento ultrasónico aumenta significativamente el rendimiento y la uniformidad del sustrato revestido.

Efecto del tratamiento ultrasónico frente al calentamiento a evaporación sobre la lixiviación del isótopo

Prótesis estenóticas prelavadas se sumergieron en P-32 en forma acuosa (exento de vehículo) en un volumen pequeño (0,5-1,5 ml) de una matriz de inmersión que contenía nitrato amónico, y se expusieron a vibración ultrasónica a 60-65°C durante 25 min, o se dejaron sumergidas en la matriz de inmersión a la misma temperatura durante el mismo tiempo. Las prótesis estenóticas que no se habían sometido a tratamiento ultrasónico se pusieron sobre una superficie caliente (aprox. 200°C) y se evaporaron a sequedad. Las prótesis estenóticas marcadas con P-32 resultantes se enjuagaron luego con agua (2 ml) y se calcinaron en un horno (a 350-380°C durante 1 hora). Después de varios lavados repetidos, se secó la prótesis estenótica. En la Figura 6B se representa la cuantía de la lixiviación.

Se realizó otra serie de experimentos examinando la influencia de la duración del tratamiento ultrasónico sobre el rendimiento, en los que las prótesis estenóticas se sometieron durante 1 hora o 2 horas a tratamiento ultrasónico en nitrato amónico y se calcinaron durante 1 hora a 380°C. Las prótesis estenóticas que recibieron un tratamiento de 1 hora presentaban un rendimiento de 30%, mientras que después de un tratamiento de 2 horas presentaban un rendimiento de 50%. En ambos casos, la uniformidad era de $\pm 8\%$. Por tanto, la exposición a un tratamiento ultrasónico da por resultado revestimiento de radioisótopo uniformes, dando tratamientos más prolongados rendimientos más altos.

Efecto de la calcinación

Prótesis estenóticas de acero inoxidable se sometieron a tratamiento ultrasónico en una matriz de inmersión de nitrato amónico durante 25 min a 50-60°C y se trataron por el procedimiento de esta invención excepto que algunas prótesis estenóticas no se calcinaron a 350°C durante 1 hora. Las prótesis estenóticas que se calcinaron liberaron 2,1 y 0,34% del radioisótopo en el primer lavado y el segundo, mientras que las prótesis estenóticas que no se calcinaron liberaron 9,5 y 0,76%, respectivamente.

En la Tabla 2 se dan los resultados de varias tandas de revestimiento de prótesis estenóticas de acero inoxidable con P-32 usando el procedimiento anterior, que implica tratamiento ultrasónico y calcinación. En la Tabla 3 se presenta el revestimiento de prótesis estenóticas de nitinol con P-32.

TABLA 2

*Prótesis estenóticas de acero inoxidable revestidas con P-32 **

Radiactividad	Prótesis nº.	1ª	2ª	3ª	Total
278 μ Ci	1	0,12%	0,09%	0,08%	0,29%
285 μ Ci	2	0,11%	0,17%	0,06%	0,34%
270 μ Ci	1	0,05%	0,04%	0,03%	0,12%
246 μ Ci	2	0,08%	0,06%	0,04%	0,18%
264 μ Ci	3	0,09%	0,07%	0,03%	0,19%
263 μ Ci	4	0,07%	0,03%	0,04%	0,14%
266 μ Ci	5	0,06%	0,03%	0,04%	0,13%
257 μ Ci	6	0,05%	0,03%	0,02%	0,10%

* En este documento no hay una Tabla 1.

TABLA 3

Prótesis estenóticas de nitinol revestidas con P-32

Serie	Rend., %	% de L1	% de L2	% de L3	Lixiviación total, %
A	2.25	0.097	0.090	0.069	0.26
A	2.47	0.11	0.11	0.083	0.30
A	2.58	0.16	0.11	0.049	0.32
A	1.82	0.16	0.14	0	0.29
A	1.93	0.20	0.17	0.17	0.54
A	2.8	0.071	0.11	0.21	0.39
B	3.15	0.090	0.077	0.068	0.24
B	3.15	0.19	0.078	0.073	0.34
B	2.62	0.078	0.18	0.045	0.30
B	2.91	0.13	0.21	0.12	0.46
B	3.02	0.28	0.086	0.072	0.44
B	2.67	0.17	0.14	0.072	0.39
C	2.98	0.078	0.046	0.10	0.23
C	2.73	0.059	0.048	0.14	0.24
C	2.85	0.098	0.094	0.085	0.28
C	3.11	0.053	0.057	0.14	0.25
C	2.62	0.052	0.074	0.071	0.20
C	2.85	0.056	0.11	0.13	0.29
D	2.49	0.094	0.066	0.073	0.23
D	2.36	0.10	0.080	0.16	0.33
D	2.87	0.16	0.14	0.15	0.44
D	1.98	0.15	0.22	0.25	0.62
D	2.49	0.10	0.069	0.12	0.29
D	2.62	0.11	0.085	0.095	0.29
1	10.4	0.043	0.065	0.026	0.13
2	7.05	0.11	0.096	0.2	0.41
3	6.61	0.16	0.13	0.074	0.37

C). Ag-110

Prótesis estenóticas de acero inoxidable se limpiaron y sometieron a tratamiento ultrasónico durante 10 min a 50°C en NaHCO₃ al 0,1% que contenía Ag-110 (preparado por bombardeo con neutrones de una diana de plata, esto es, no exenta de vehículo). Las prótesis revestidas de esta manera presentaban un rendimiento de 10%.

Ejemplo 2

Revestimiento de un sustrato con radioisótopo usando depósito sin paso de corriente eléctrica

Limpieza

Las prótesis estenóticas se sumergieron en acetona durante 3 a 5 minutos, con agitación, y se enjuagaron; se pusieron en una solución de ácido ascórbico al 1,0% y se sonicaron durante 5 min a 50°C (baño ultrasónico). Luego se enjuagaron las prótesis en agua desionizada.

Tratamiento

Las prótesis estenóticas se sumergieron durante 15 min en 2 ml de solución de ácido ascórbico al 5% a 95°C.

ES 2 274 833 T3

Siembra

5 A la solución calentada de siembra de ácido ascórbico se añadió Pd no radiactivo, 10 μ l de una solución de 2 mg/ml de Pd en HCl 0,6 N y la solución se mantuvo a 90-95°C durante 20 min. Para agitar las prótesis estenóticas en la solución de siembra se usó un agitador orbital. Las prótesis estenóticas se enjuagaron luego con agua desionizada, se secaron al aire y se calcinaron durante 1,5 horas a 415°C. Las prótesis estenóticas se lavaron en solución de NaCl al 0,9% y se sometieron a tratamiento ultrasónico durante 5 min a 50°C. Las prótesis estenóticas se enjuagaron luego con agua desionizada y se secaron al aire.

10 *Revestimiento*

15 Las prótesis estenóticas se pusieron en una solución matriz que comprendía 0,075 g/ml de EDTA, 3,75 mg/ml de sulfato de hidrazina, 0,75 g/ml de NH_4OH de alta pureza. A esta solución matriz se añade la forma amina (NH_4OH) de Pd-103 a la actividad deseada. La solución matriz se calienta a 90-95°C durante 50 min. Durante esta etapa, se añaden partes alícuotas de NH_4OH para asegurar que el volumen de la solución matriz se mantenga constante mientras que se calienta. Las prótesis estenóticas se enjuagan en agua desionizada y se secan al aire. El rendimiento se calcula a partir de la actividad de la solución matriz y la del revestimiento de la prótesis estenótica.

20 *Calcinación*

Las prótesis se calcinaron a 410°C durante 2 horas.

Ensayos de lixiviación

25 Las prótesis estenóticas se pusieron en un vial que comprendía solución salina y se sometieron a tratamiento ultrasónico durante 15 min a 37°C. Se ensayaron en cuanto a la concentración de radioisótopo partes alícuotas de lixiviado usando un dispositivo de medición de centelleo para líquidos.

30 *Uniformidad*

La uniformidad se determinó como se indica en el Ejemplo 1.

Efecto de la limpieza con acetona

35 Se prepararon prótesis estenóticas de acero inoxidable para revestir con Pd-103, como se ha descrito antes, y se examinó en la etapa de limpieza el efecto de la acetona sobre la producción de lixiviado de prótesis estenóticas revestidas. Para este análisis, las prótesis estenóticas se limpiaron en presencia o ausencia de acetona y luego se pusieron en una solución de ácido ascórbico al 1,0% y se sonicaron durante 5 min a 50°C (en baño con ultrasonidos), se enjuagaron en agua desionizada y se trataron seguidamente como se ha indicado antes. Los resultados de tales experimentos se presentan en la Tabla 4.

45 (Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

TABLA 4

Efecto de la limpieza con acetona sobre el lixiviado

(Cada columna representa tandas individuales de producción para prótesis estenóticas de acero inoxidable revestidas con Pd-103)

Prótesis n°.	% de Pd-103 lixiviado				
	Sin acetona			Con acetona	
1	0.28	0.89	2.12	0.08	0.01
2	2.48	1.15	0.1	0	0.01
3	0.23	0.29	1.97	0.01	0.4
4	1.11	0.66	1.45	0.09	0.05
5	0.48	0.21	1.46	0.04	0.03
6	1.25	2.08	4.14	0	0.05
7	0.32	1.57	2.07	0.01	0
8	2.55	2.39	1.41	0.07	0.09
9	4.05	2.14	1.72	0.03	0.02
10	8.64	1.14	1.9	0.07	
11	10.63	4.57	1.88	0.06	0.01
12	11.03	30.89	0.46	0.24	0.13
13	2.25	9.44	1.85	0.01	0.21
14	3.73	2.99	0.55	0.45	
15	0.07	2.25	0.49		
16	1	1.03	0.38		
17	2.87	0.41			
18	2.21	7.43			
19	2.27	1.7			
20		2.04			

Sobre la base de este análisis, se observó una producción de 2,8% de lixiviado con prótesis estenóticas que no se limpiaron con acetona. Al limpiar con acetona, la cantidad de lixiviado cayó a un valor medio de 0,08%. Por tanto, para todo el trabajo siguiente, las prótesis estenóticas de acero inoxidable se limpiaron usando acetona.

Pd-103

Siguiendo el procedimiento anterior, se han producido prótesis estenóticas que comprenden de 1 a 10 mCi de Pd-103, adecuadas para uso en aplicaciones médicas (véanse Tablas 5-9).

Tabla 5. Propiedades de prótesis estenóticas de acero inoxidable revestidas con 1 mCi de Pd-103

Actividad nominal	Actividad medida	% lixiviado	Variación radial	Variación axial
1 mCi	1.1	0.09%	15%	5.1%
1 mCi	1.1	0.03%	10%	1.2%
1 mCi	1.1	0.02%	10%	2.6%
1 mCi	1.1	0.07%	10%	5.8%
1 mCi	1.1	0.02%	10%	1.7%
1 mCi	1.1	0.10%	10%	4.1%
1 mCi	1.1	0.06%	10%	3.4%
1 mCi	1.1	0.07%	10%	1.4%
1 mCi	1.1	0.07%	10%	2.0%
1 mCi	1.1	0.03%	10%	2.4%
1 mCi	1.1	0.19%	10%	4.5%
1 mCi	1.1	0.07%	10%	5.1%
1 mCi	1.1	0.08%	10%	6.2%

Tabla 6. Propiedades de prótesis estenóticas de acero inoxidable revestidas con 1 mCi de Pd-103

Actividad nominal	Actividad medida	% lixiviado	Variación axial	Variación radial
2 mCi	2.1	0.98	15%	2.8%
2 mCi	1.9	0.58	15%	1.7%
2 mCi	2.1	0.45	10%	1.0%
2 mCi	2.0	0.52	10%	1.4%
2 mCi	2.0	0.37	10%	1.5%
2 mCi	2.0	0.77	10%	1.6%
2 mCi	2.0	0.59	10%	0.9%
2 mCi	2.1	0.47	10%	1.7%
2 mCi	2.1	0.35	10%	1.2%
2 mCi	2.0	0.51	20%	NA
2 mCi	2.1	0.39	10%	1.3%

Tabla 7. Propiedades de prótesis estenóticas de acero inoxidable revestidas con 4 mCl de Pd-103

Actividad nominal	Actividad medida	% lixiviado	Variación axial	Variación radial
4 mCl	4.1	0.24%	10%	2.30%
4 mCl	3.9	0.38%	10%	1.00%
4 mCl	4.0	0.20%	10%	0.80%
4 mCl	4.2	0.05%	10%	0.40%
4 mCl	4.3	0.02%	10%	0.90%
4 mCl	4.1	0.09%	10%	0.50%
4 mCl	4.2	0.03%	10%	1.40%
4 mCl	4.0	0.02%	10%	0.90%
4 mCl	4.0	0.07%	10%	1.80%
4 mCl	4.2	0.27%	10%	1.70%
4 mCl	4.2	0.05%	10%	1.00%
4 mCl	4.0	0.07%	10%	1.30%
4 mCl	4.1	0.07%	10%	1.70%
4 mCl	4.2	0.01%	10%	1.70%
4 mCl	3.4	0.02%	10%	1.40%

Tabla 8. Propiedades de prótesis estenóticas de acero inoxidable revestidas con 8 mCi de Pd-103

Actividad nominal	Actividad medida	% lixiviado	Variación axial	Variación radial
8 mCi	8.0	0.08%	5%	1.37%
8 mCi	8.0	0.02%	4%	0.76%
8 mCi	8.5	0.00%	7%	1.65%
8 mCi	8.2	0.02%	4%	1.81%
8 mCi	8.3	0.00%	4%	1.59%
8 mCi	8.3	0.03%	5%	1.14%
8 mCi	8.0	0.06%	8%	1.36%
8 mCi	8.2	0.01%	5%	1.78%
8 mCi	7.8	0.37%	5%	1.67%
8 mCi	8.3	0.05%	6%	1.29%
8 mCi	7.9	1.03%	5%	3.20%
8 mCi	8.0	0.39%	4%	1.86%
8 mCi	8.1	0.31%	5%	1.06%
8 mCi	8.0	0.32%	6%	1.96%
8 mCi	8.1	0.35%	6%	2.07%

Tabla 9. Propiedades de prótesis estenóticas de acero inoxidable revestidas con 10 mCi de Pd-103

Actividad nominal	Actividad medida	% lixiviado	Variación axial	Variación radial
10 mCi	8.9	0.03%	10%	1.1%
10 mCi	8.7	0.02%	10%	1%
10 mCi	8.8	0.02%	10%	1.2%
10 mCi	8.8	0.16%	10%	0.7%
10 mCi	9.3	0.00%	10%	0.6%
10 mCi	9.3	0.02%	10%	1.5%
10 mCi	8.8	0.04%	10%	0.5%
10 mCi	11.0	0.16%	10%	0.7%
10 mCi	10.4	0.20%	10%	1.1%
10 mCi	10.9	0.08%	10%	0.7%
10 mCi	10.0	0.01%		
10 mCi	10.2	0.01%		
10 mCi	10.2	0.02%		
10 mCi	10.1	0.01%		
10 mCi	10.1	0.00%		
10 mCi	10.0	0.01%		
10 mCi	9.8	0.00%		
10 mCi	10.3	0.01%		
10 mCi	10.2	0.01%		

Prótesis expandibles

Se preparan prótesis estenóticas expandibles como se ha indicado antes y se determina la cuantía de lixiviado después de la etapa de calcinación. La prótesis se expande poniéndola sobre un catéter de balón y se infla el balón. Se quita la prótesis estenótica y se ensaya en cuanto a la lixiviación. Los resultados de este experimento (véase la Tabla 10) demuestran que las prótesis se pueden revestir y expandir en un sistema biológico presentando unas cuantías de lixiviación aceptables médicamente.

TABLA 10

Efecto de expandir la prótesis estenótica sobre la producción de lixiviado

Prótesis nº.	Lixiv. expand. % de activ. total	Lixiv. originales % de activ. total	Retención expsnd % de activ. total	Retención original % de activ. total
1	0.297	0.078	99.703	99.922
2	0.455	0.017	99.545	99.983
3	0.227	0.002	99.773	99.998
4	0.231	0.022	99.769	99.978
5	0.187	0.003	99.813	99.997
6	0.245	0.028	99.755	99.972
7	0.314	0.049	99.686	99.951
8	0.208	0.021	99.792	99.979
9	0.040	0.025	99.960	99.975
10	0.202	0.033	99.798	99.967
11	0.098	0.008	99.902	99.992
12	0.093	0.004	99.907	99.996
13	0.153	0.004	99.847	99.996
14	0.134	0.008	99.866	99.992
16	0.436	0.013	99.564	99.987
17	0.428	0.015	99.572	99.985
18	0.601	0.001	99.399	99.999
20	0.799	0.001	99.201	99.999
1	0.240	0.063	99.760	99.937
2	0.092	0.019	99.908	99.981
3	0.076	0.374	99.924	99.626
4	0.186	0.050	99.814	99.950
5	0.144	1.033	99.856	98.967
6	0.103	1.276	99.897	98.724
7	0.224	0.388	99.776	99.612
8	0.065	0.314	99.935	99.686
9	0.105	0.319	99.895	99.681
10	0.252	0.354	99.748	99.646
11	0.134	0.821	99.866	99.179
12	0.212	0.776	99.788	99.224
13	0.188	0.427	99.812	99.573
14	0.059	0.339	99.941	99.661
15	0.109	0.570	99.891	99.430
16	0.075	0.617	99.925	99.383
17	0.148	1.280	99.852	98.720
18	0.340	0.516	99.660	99.484
19	0.128	0.349	99.872	99.651
20	0.201	0.180	99.800	99.820

Prótesis revestidas con Indio-111

Para determinar si el In-111 podía revestir un sustrato, se prepararon como sigue prótesis estenóticas de acero inoxidable:

- las prótesis estenóticas se limpian en HNO_3 1N;
- se usa para revestir In-111 (cloruro, en HCl 0,05N);
- la solución matriz comprendía NaClO_3 al 0,1% y NaCl al 1% (no hay etapa de siembra)
- las prótesis estenóticas se sumergen en la solución matriz y se sonicán a 50°C durante 10 min;
- las prótesis estenóticas se calcinan a 350°C durante una hora y se lavan a 50°C
- el ensayo de lixiviación implicó 3 lavados a 37°C.

En estas condiciones no optimizadas, se observaron cuantías de lixiviación de 0,18, 0,09 y 0,05% después de la primera lixiviación, la segunda y la tercera. Por tanto, los sustratos se pueden revestir con In-111 obteniéndose unos niveles de lixiviación bajos. Además, optimizando los protocolos es de esperar una lixiviación incluso menor. Tal optimización podría implicar la limpieza con acetona, una etapa de siembra, revestir a temperaturas más altas, por ejemplo a aproximadamente de 80°C a 95°C, y calcinar a temperaturas más altas, por ejemplo a aproximadamente 410°C durante aproximadamente 2 horas, como se ha definido para el protocolo de revestimiento con Pd-103.

Referencias

Arlinghaus, H.F., Kwoka, M.N., Guo, X-Q. Multiplexed DNA Sequencing and Diagnostics by Hybridization with Enriched Stable Isotope Labels. *Anal. Chem.* vol 69. pp. 1510-1517 (1977).

Carter, A.J., Laird, J.R., Bailey, L.R., Hoopes, T.G., Farb, A., Fischell, D.R., Fischell, R.E., Fischell, T.A., Virmani, R. Effects of Endovascular Radiation from a B-particle-Emitting Stent in a Porcine Coronary Restenosis Model. *Circulation* vol 94. pp. 2364-2368 (1996).

Corbridge. Phosphorous, and Outline of its Chemistry, Biochemistry and Uses. The Studies in Inorganic Chemistry Series. No 20. *Elsevier*, (1995)

Eichholz, G.G., Nagel, A.E., Hughes, R.B. Adsorption of Ions in Dilute Aqueous Solutions on Glass and Plastic Surfaces. *Anal. Chem.* Vol. 37, pp.863-868 (1965).

Fehsenfeld, P., Kleinraam, A., Schweikert, H. Radionuclide Technique in Mechanical Engineering in Germany. *J. Radioanal. Nucl. Chem* vol 160, pp. 141-151 (1991)

Fischell, T.A., Carter, A.J., Latro, J.R. The Beta-Particle-Emitting Radioisotope Stent (Isostent): Animal Studies and Planned Clinical Trials. *Am J. Cardiol.* vol 78 (suppl 3A), pp. 45-50 (1996).

Fischell T.A., Khanna, B.K., Fischell, D.R., Loges, P.G., Coffey II, C.W., Duggan, D.M., Naftilan A.J. Low-Dose, β -Particle Emission from "Stent" Wire Results in Complete, Localized Inhibition of Smooth Muscle Cell Proliferation. *Circulation* vol 90, pp.2956-2963 (1994).

Hehrlein, C., Fehsenfeld, P. Radioactive Stents via Vascular Brachytherapy, Eds. Waksman, R., King, S.B., Crocker, I.B., Mould, R.F. Chap 21. (1996)

Hehrlein, C., Gollan, C., Donges, K., Metz, J., Riessen, R., Fehsenfeld, P., von Hodenberg, E., Kubler, W. Low Dose Radioactive Endovascular Stents Prevent Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointimal Hyperplasia in Rabbits. *Circulation* vol 92, pp. 1570-1575, (1995).

Nickles, A.A., Kulago, B.R., Thomadsen, L.A., DeWerd, E.D., Werts, C.K., Stone. Making Radioactive Stents To Inhibit Restenosis Following PCTA. Proceedings of 44th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, San Antonio, Texas, June 1-5, (1997).

Wizemann, H.D., Niemax, K. Cancellation of Matrix Effects and Calibration by Isotope Dilution in Isotope-Selective Diode Laser Atomic Absorption Spectrometry. *Anal Chem.* vol 69. pp 4291-4293 (1997).

Wong, S.C., Leon, M.B. Inter coronary Stents. *Curr. Opin. Cardiol.* vol 10, pp. 404-411 (1995).

Violaris, A.G., Ozaki, Y., Serruys, P.W. Endovascular Stents: a "break through technology", future challenges. *Int. J. Cardiac Imaging* vol 13, pp.3-13 (1997).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para revestir un sustrato con un radioisótopo, que comprende:

- (a) prerrevestir el mencionado sustrato por inmersión de un sustrato limpio en una solución de siembra que contiene un ácido y un metal no radiactivo, a una temperatura de entre 90 y 95°C para producir un sustrato prerrevestido;
- (b) calcinar el sustrato prerrevestido a una temperatura inferior a la temperatura de recristalización del mencionado sustrato;
- (c) sumergir el sustrato revestido en una solución matriz que contiene un isótopo radiactivo metálico de valencia 2, que emite γ , β^+ , α , o β^- , a una temperatura de entre 90 y 95°C para producir un sustrato revestido, y
- (d) calcinar el sustrato revestido a una temperatura inferior a la temperatura de recristalización o ablandamiento del mencionado sustrato.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que en la mencionada etapa de inmersión, etapa (c), la mencionada solución matriz comprende un agente reductor y un agente estabilizador.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que en la etapa de prerrevestimiento, etapa (a), el mencionado ácido se selecciona entre el grupo de ácido clorhídrico y ácido ascórbico.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el mencionado ácido es ácido ascórbico y el mencionado radioisótopo se selecciona entre el grupo constituido por Y-90, Pd-103, Pd-112, Co-55, Co-57, Co-60, Ag-110, Ag-111, Ag-112, Ag-113, Au-199, Cu-64, Re-186, Re-188, Ir-192, Ir-194, Mo-99, Ni-63, In-111, Tc-99m, P-32, P-33, C-14, S-35, Cl-36, I-125, I-131, I-123, I-124, At-211, Gr-68, Ho-166, Gd-159, Pm-142, Gd-153, Yb-169, Am-241 e Yb-160.

5. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el mencionado agente estabilizador es EDTA y el mencionado agente reductor es sulfato de hidrazina.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el pH de la mencionada solución matriz es de 7 a 12.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que en las etapas de calcinación, etapas (b) y (d), el mencionado sustrato se calcina a una temperatura de 250°C a 1000°C.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el mencionado sustrato se calcina a una temperatura de 350°C a 450°C.

9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que a la etapa (d) sigue una etapa para determinar el lixiviado del mencionado radioisótopo metálico procedente del mencionado sustrato revestido.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la mencionada etapa de determinación del lixiviado comprende ensayar si el mencionado lixiviado es inferior a 0,2% por 15 minutos.

11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las etapas (a) a (d) están automatizadas.

12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el mencionado sustrato es un dispositivo médico.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el mencionado dispositivo médico puede comprender una variedad de geometrías de la superficie, y se selecciona entre el grupo constituido por: prótesis estenóticas, prótesis estenóticas expandibles, agujas, catéteres, fuentes de postcarga, fuentes para braquiterapia, semillas para braquiterapia, alambre de suministro, semillas, alambre, prótesis, válvulas, suturas y grapas u otros dispositivos para cerrar heridas.

14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el mencionado sustrato es metálico.

15. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el sustrato es acero inoxidable.

16. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el sustrato es nitinol.

17. Un dispositivo médico preparado usando el procedimiento de la reivindicación 1, en el que el sustrato es un sustrato metálico seleccionado entre el grupo constituido por aluminio, bronce, latón, zinc, titanio, platino, tántalo, acero inoxidable, zirconio y nitinol, o el sustrato es un polímero, un alambre revestido con plástico, vidrio esmaltado, un material cerámico o vidrio, en el que el radioisótopo es lo definido en la reivindicación 4, y en el que el metal no radiactivo es una forma estable del radioisótopo metálico.

ES 2 274 833 T3

18. El dispositivo médico de la reivindicación 17, en el que el mencionado dispositivo médico puede comprender una variedad de geometrías de la superficie, y se selecciona entre el grupo constituido por: prótesis estenóticas, prótesis estenóticas expandibles, fuentes para postcarga, fuentes para braquiterapia, semillas para braquiterapia, alambre de suministro, catéteres, semillas, alambre, prótesis, válvulas, suturas y grapas u otros dispositivos para cosido de heridas.

19. El dispositivo médico de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18, que además comprende un material de revestimiento exterior, en el que el mencionado material de revestimiento exterior es un revestimiento polímero o metálico.

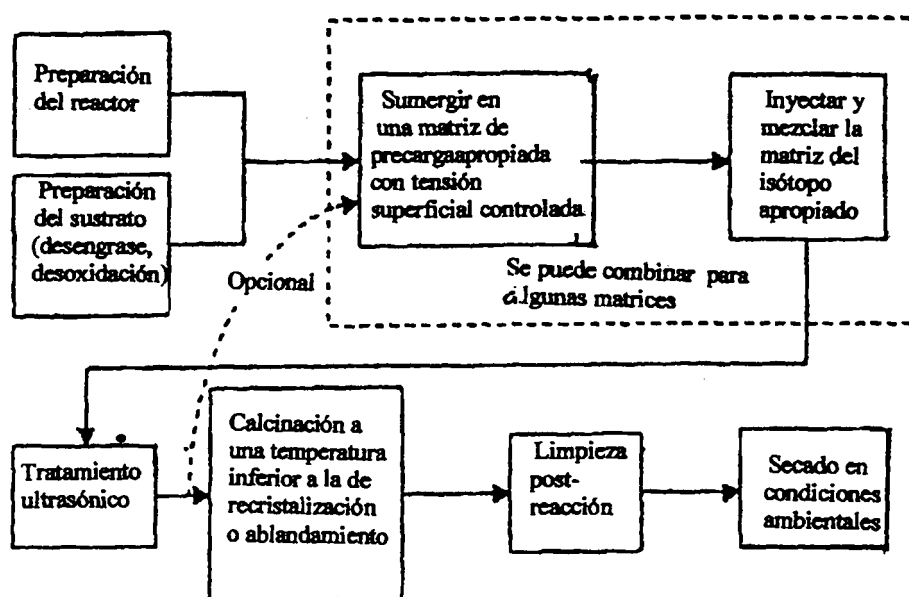


FIG. 1

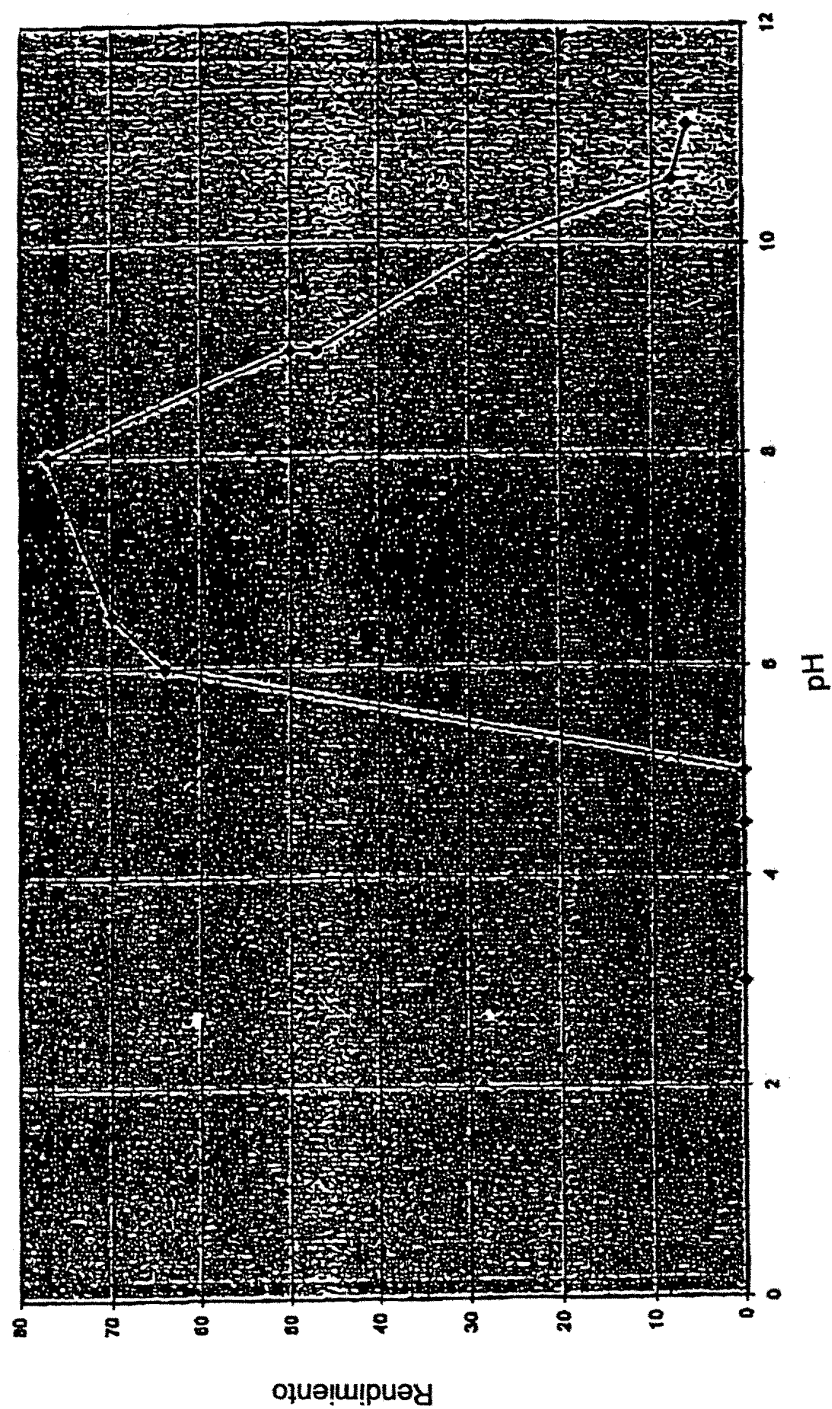


FIG. 2

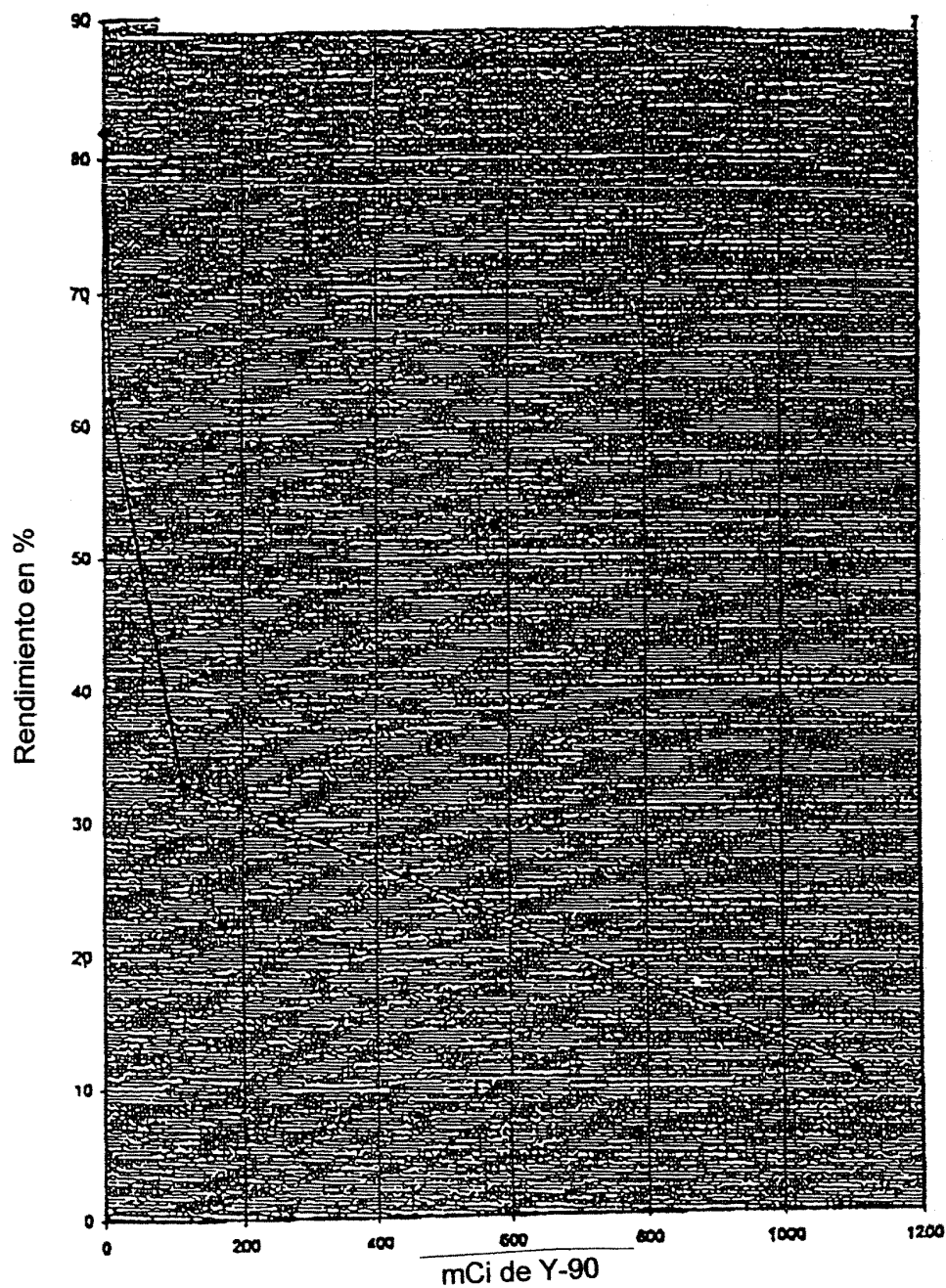


FIG. 3

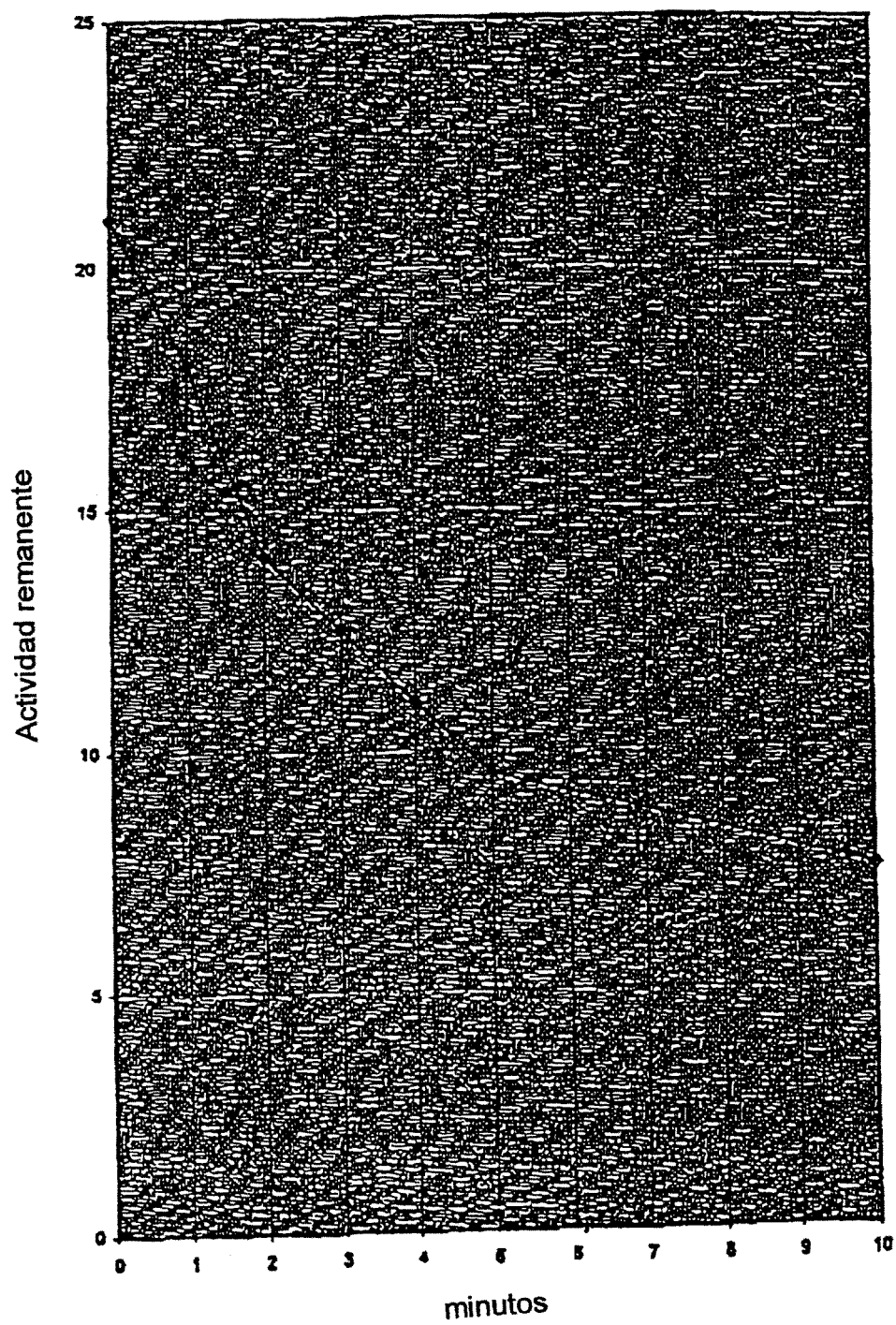


FIG. 4

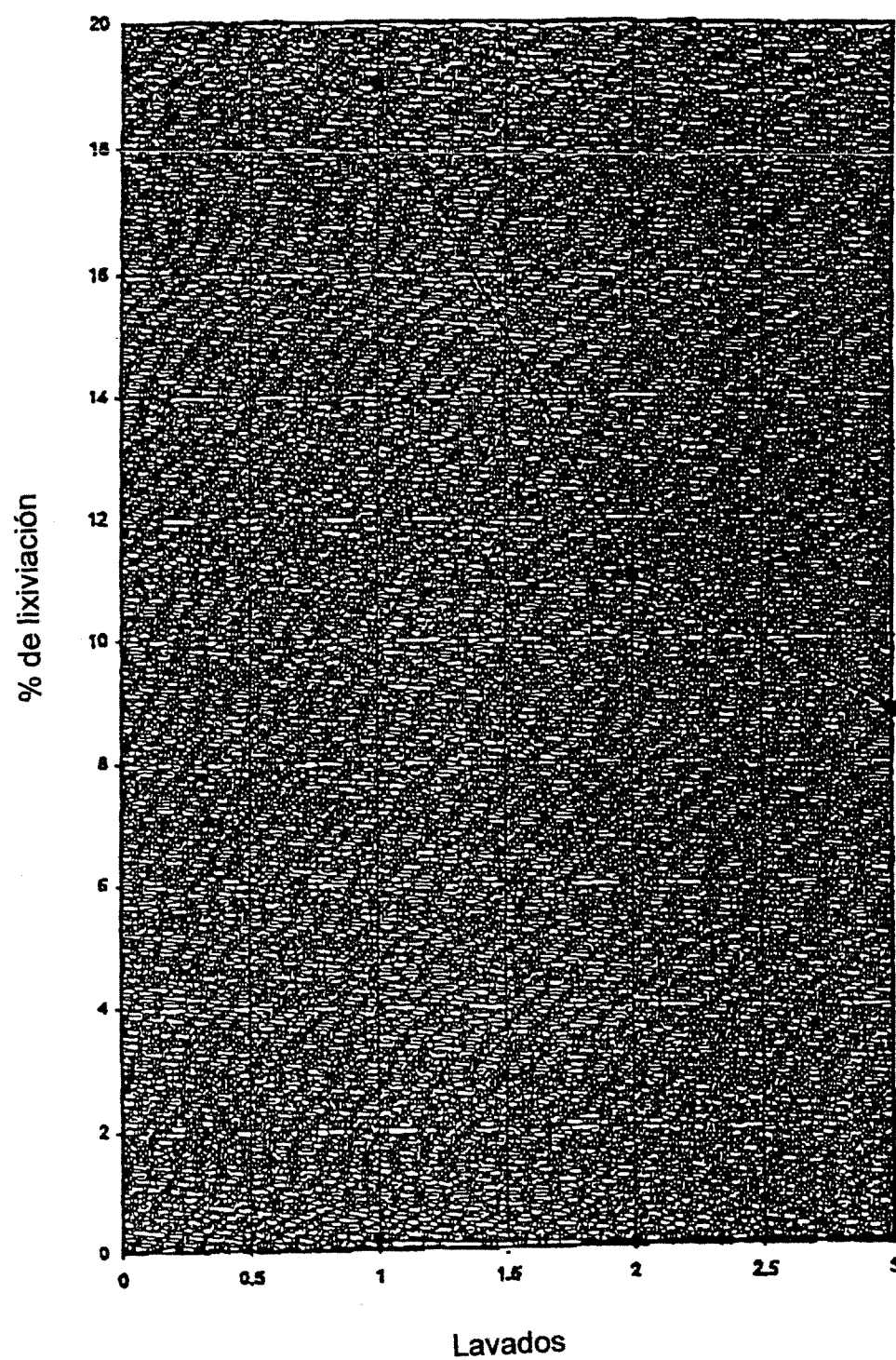


FIG. 5

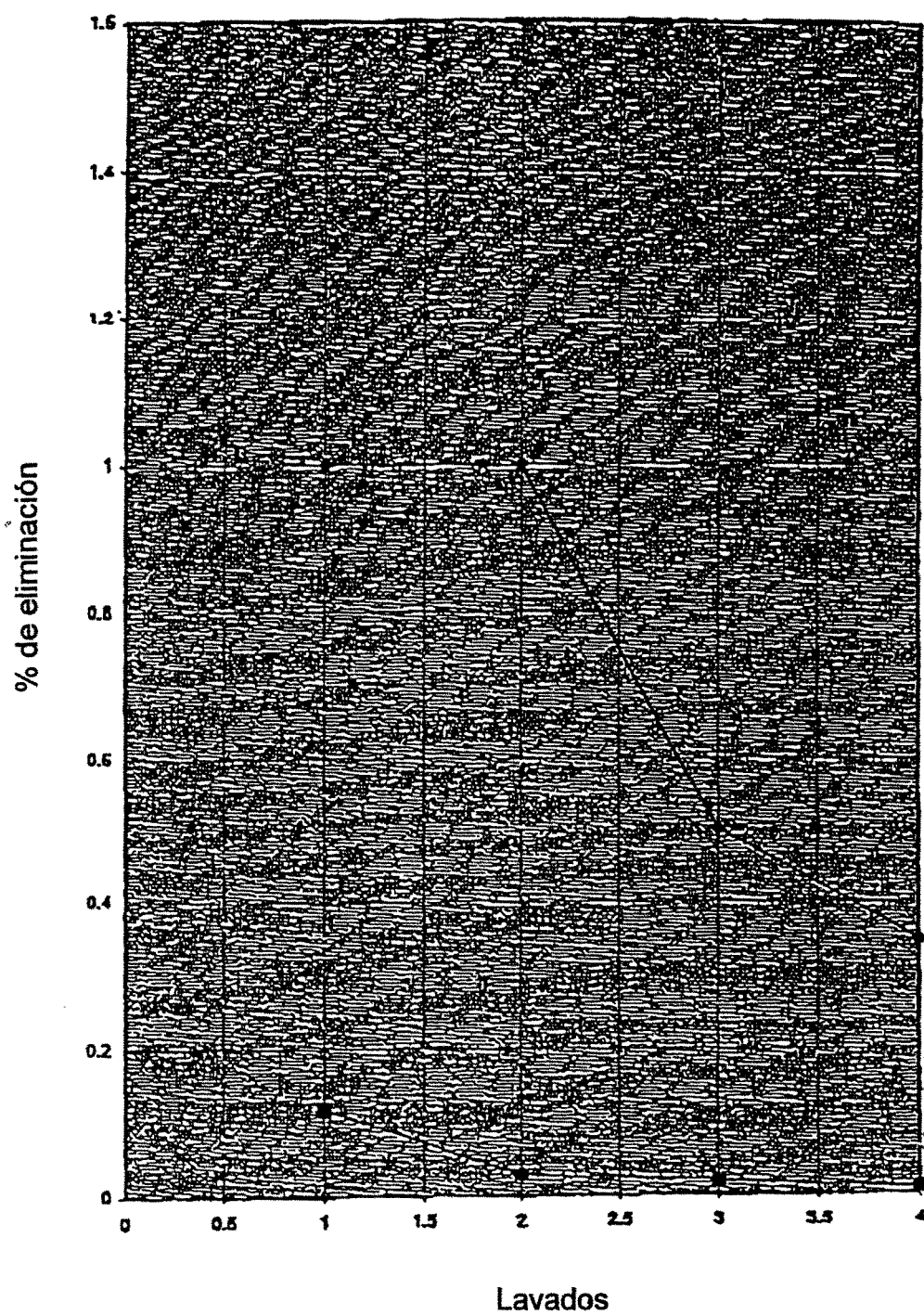


FIG. 6A

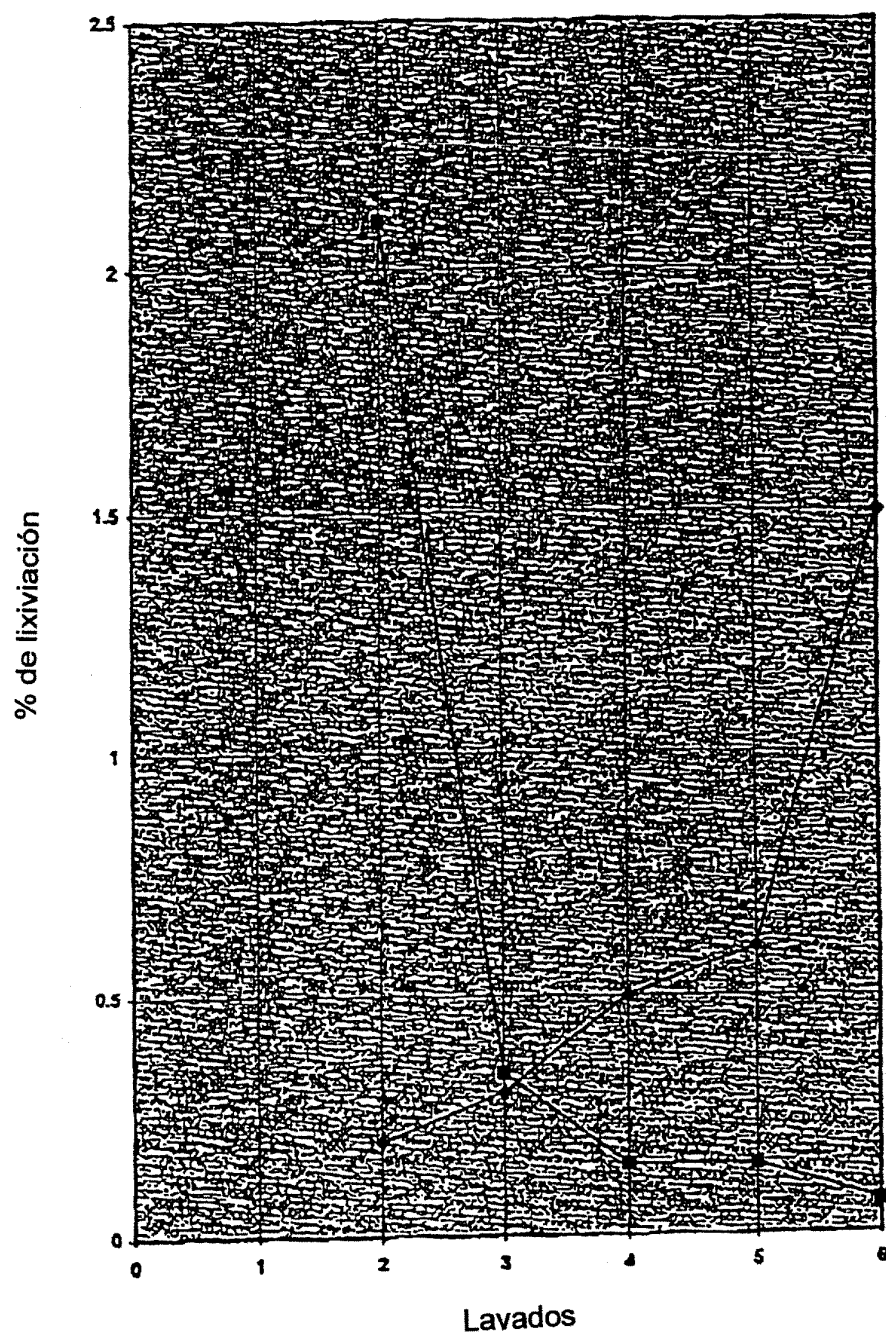


FIG. 6B

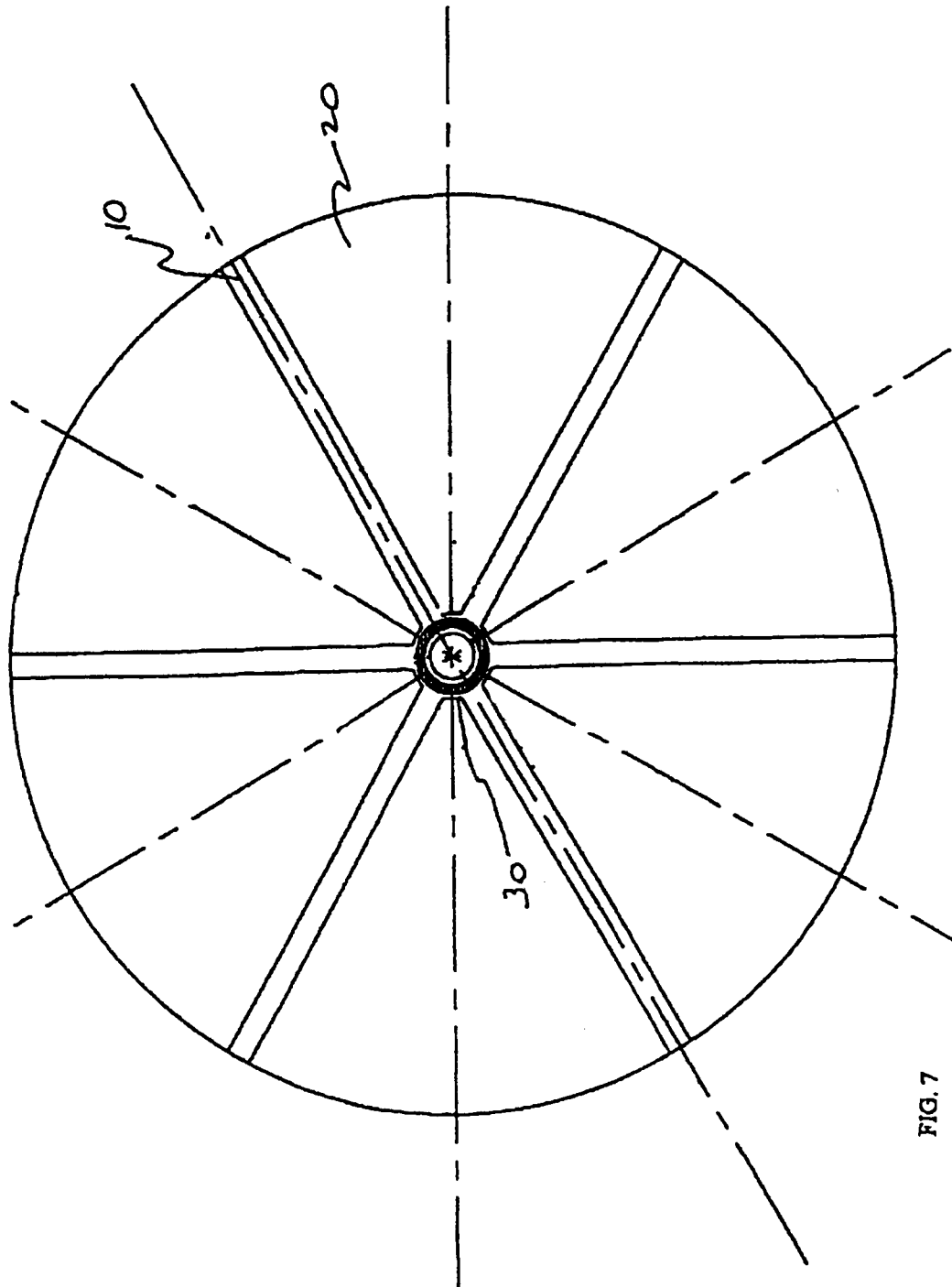


FIG. 7

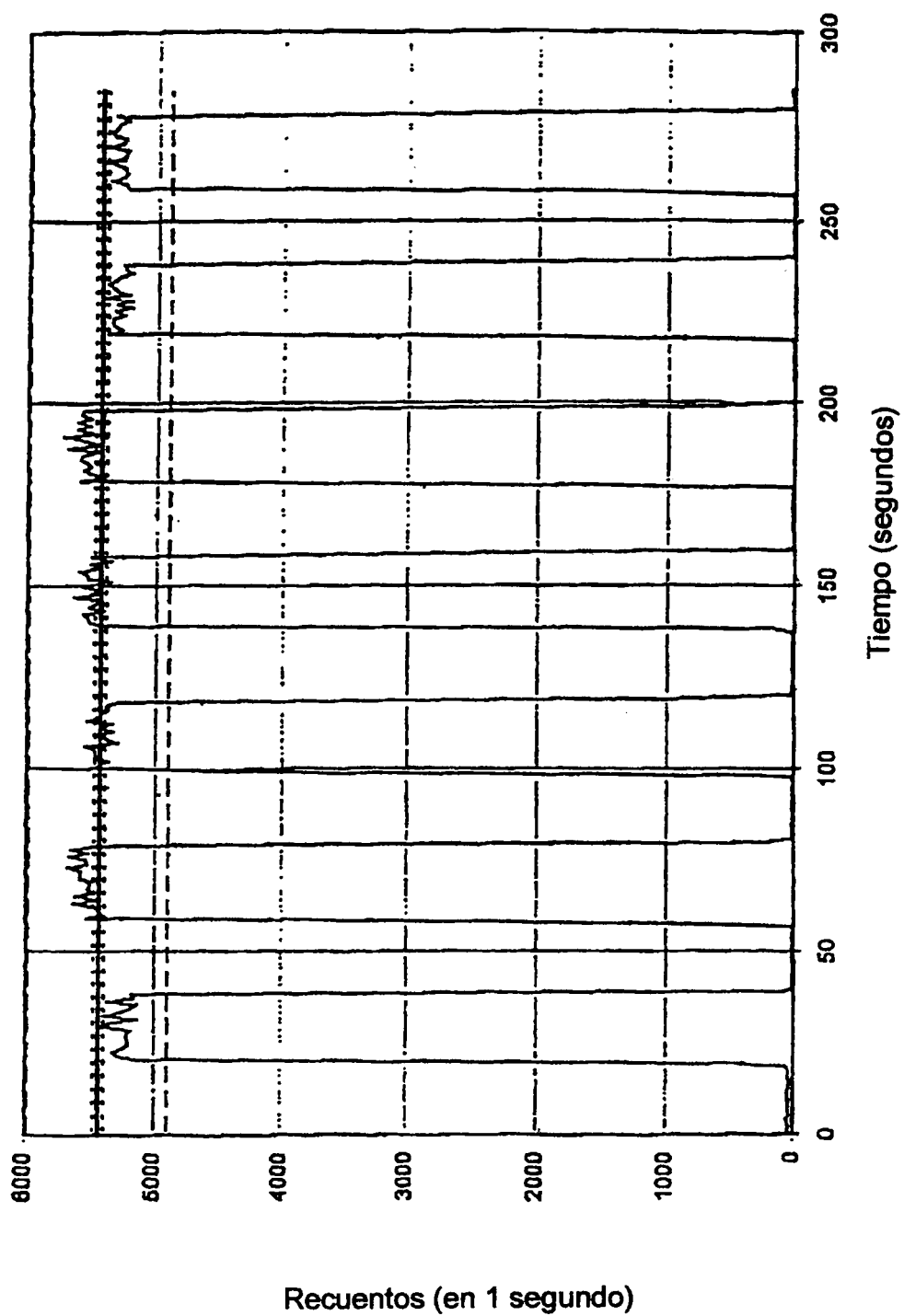


FIG. 8

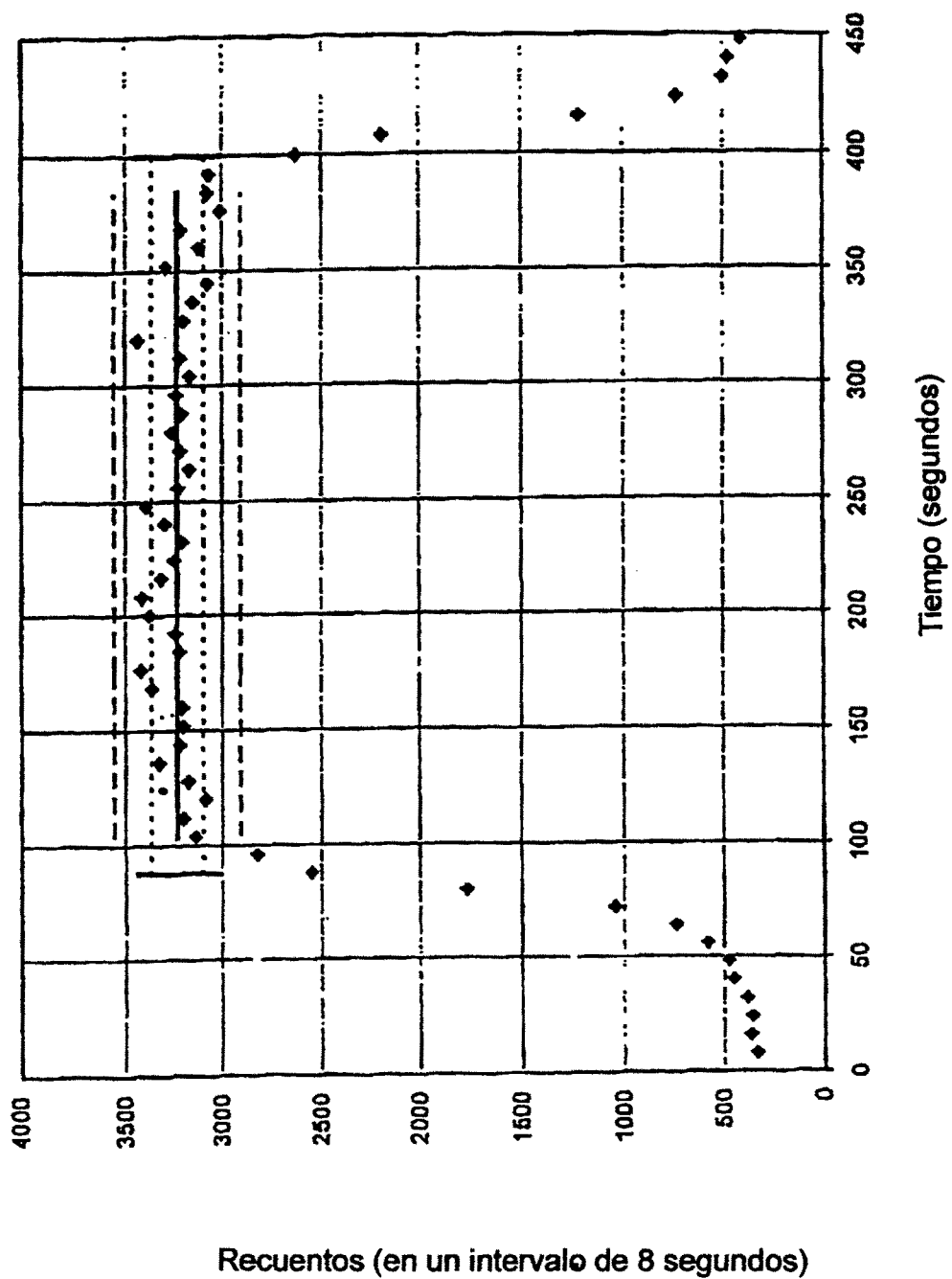


FIG. 9

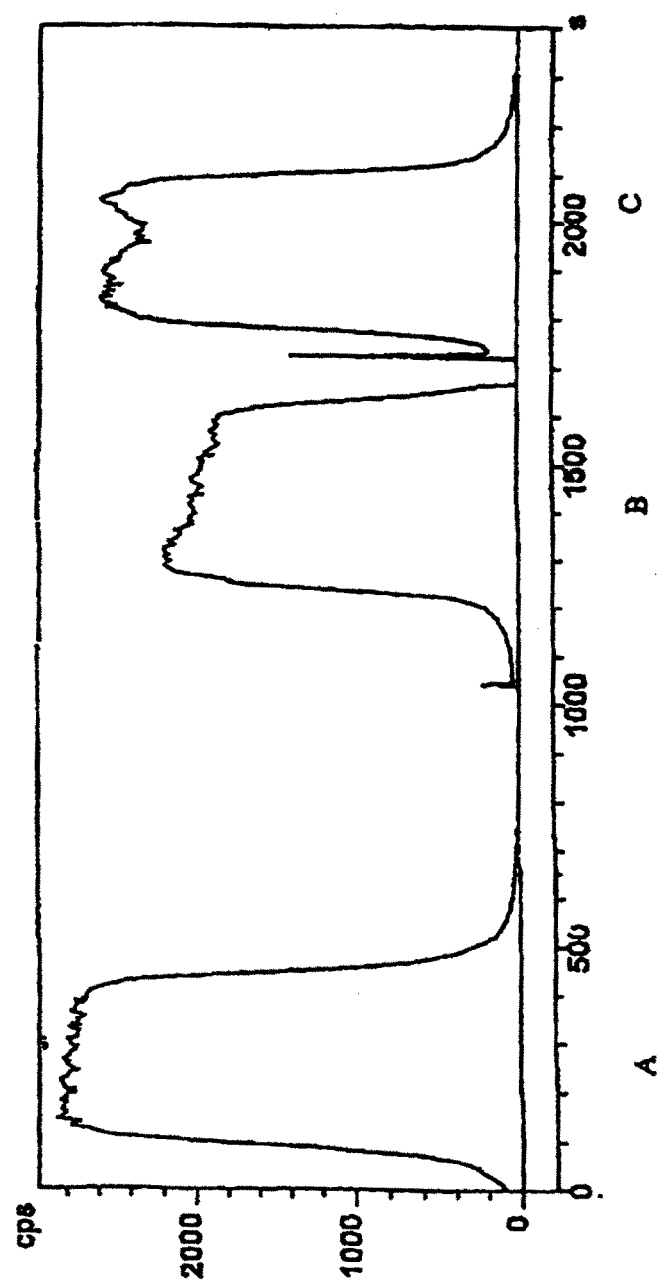


FIG. 10