



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 310**

51 Int. Cl.:
A61M 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05731961 .8**

96 Fecha de presentación : **05.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1737527**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2007**

54 Título: **Métodos para modificar un globo de un conjunto de catéter.**

30 Prioridad: **07.04.2004 US 820316**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2011

73 Titular/es:
ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS Inc.
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, California 95054, US

72 Inventor/es: **Sridharan, Srinivasan y**
Hossainy, Syed, F.A.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 353 310 T3

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

MÉTODOS PARA MODIFICAR UN GLOBO DE UN CONJUNTO DE CATÉTER

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES

5 Campo de la Invención

Esta invención se refiere a métodos para modificar un globo de un conjunto de catéter.

Descripción del Estado de la Técnica

10 Los catéteres de globo se usan para una diversidad de diferentes procedimientos, tales como angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) y suministro de endoprótesis vascular (stent). En la PTCA, un conjunto de catéter que tiene un globo, integrado en un segmento terminal del catéter, se introduce por vía percutánea en el sistema cardiovascular de un paciente por la arteria braquial o femoral. El catéter se hace avanzar a través de la
15 vasculatura coronaria hasta que la parte de globo esté colocada a lo largo de la lesión oclusiva. Una vez colocado a través de la lesión, el globo se infla hasta un tamaño predeterminado para comprimirse radialmente contra la placa aterosclerótica de la lesión para remodelar la pared del lumen. El globo después se desinfla hasta un perfil menor para permitir que se retire el catéter
20 de la vasculatura del paciente.

Además de para remodelar la pared del vaso, los globos se han usado para suministrar una sustancia terapéutica en el sitio de oclusión. Los globos que tienen una membrana de pared porosa se pueden inflar con un vehículo fluido que incluye una sustancia terapéutica. Después del inflado del globo, el
25 fluido terapéutico se expulsa de la membrana de pared porosa. Alternativamente, un globo se puede recubrir con una sustancia terapéutica para el suministro de la sustancia en el sitio del tratamiento. Uno de los problemas asociados a la membrana de globo porosa es el traumatismo que se puede causar sobre las paredes del vaso provocado por la expulsión del fluido
30 de la membrana de globo porosa. Si el vehículo fluido se expulsa a una velocidad demasiado elevada, puede provocar daño a la pared del vaso, a pesar de sus propiedades medicinales. Esto se ha denominado el “efecto de formación de chorro”. Para compensar el “efecto de formación de chorro”, los poros se han reducido en tamaño para amortiguar la velocidad del fluido
35 terapéutico. La minimización del tamaño de poro ha proporcionado desafíos de

fabricación. El simple recubrimiento de globos con una sustancia terapéutica ha proporcionado una plataforma inadecuada para el suministro local de un fármaco al sitio ocluido. En el momento en el que el globo alcanza el sitio deseado, la mayor parte del fármaco, si no todo, se habrá eliminado por lavado del globo. Por consiguiente, existe una necesidad de proporcionar un medio eficaz para suministrar un fármaco desde un globo.

Sin embargo, en el documento US 5.893.840 se describe un catéter con globo que incluye productos químicos que afectan al cuerpo dentro de microcápsulas en el exterior del globo en solitario o con una endoprótesis vascular. El recubrimiento se libera del globo cuando se infla el globo hasta el contacto con el lumen a tratar. El dispositivo proporciona la colocación de la dosificación requerida en la localización que necesita tratamiento. Se puede emplear una vaina sobre el globo y microcápsulas para evitar que las microcápsulas se eliminen por rozamiento durante el suministro a través de un lumen de cuerpo.

El documento US 6.010.480 describe un catéter con globo dilatante que tiene al menos una primera superficie exterior con un coeficiente de fricción dado y una segunda superficie exterior con un mayor coeficiente de fricción. En una forma compacta solamente la primera superficie exterior está expuesta para producir un coeficiente de fricción durante la transferencia del globo plegado o desinflado a y a través de una lesión. Cuando está inflado, la segunda superficie domina a la primera superficie y produce un segundo coeficiente de fricción.

El documento WO 96/14895 describe un globo inflable para un catéter que incluye un recubrimiento que provoca que el globo prefiera una configuración predeterminada de perfil bajo, tal como una configuración de tres pliegues, cuando está desinflado. El globo tiene una pared que tiene un recubrimiento polimérico exterior. El recubrimiento se ajusta mientras que el globo está en la configuración desinflada de perfil bajo predeterminada, de tal forma que después del inflado, el recubrimiento actúa presionando al globo para que vuelva a la configuración de perfil bajo cuando el globo está desinflado.

El documento US 6.544.223 describe un dispositivo de suministro de fármaco para suministrar agentes terapéuticos y un procedimiento para fabricar tal dispositivo. El dispositivo que incluye un globo inflable tiene una pluralidad

de orificios formados en la pared del globo. Un recubrimiento microporoso cubre una parte de la superficie externa de la pared del globo. El espesor del recubrimiento y el tamaño de los microporos pueden permitir el suministro de una sustancia de los microporos del recubrimiento y al interior del tejido del lumen de un paciente.

5 Para el suministro de endoprótesis vascular, una endoprótesis vascular se puede engastar de forma segura sobre el globo. El globo puede ser el mismo globo usado para la remodelación de la pared del vaso o un segundo globo de suministro de endoprótesis vascular se puede introducir en el paciente. En el sitio indicado, la endoprótesis vascular se despliega por el globo y después se desinfla el globo y se retira de la perforación de la endoprótesis vascular, dejando la endoprótesis vascular para mantener la permeabilidad vascular y opcionalmente para suministrar una sustancia terapéutica. Se puede modificar una endoprótesis vascular para suministrar una sustancia terapéutica por un recubrimiento polimérico. En resumen, un polímero disuelto en un disolvente y un agente terapéutico añadido al mismo se pueden aplicar a la superficie de una endoprótesis vascular. El disolvente se evapora, dejando un recubrimiento polimérico, impregnado con una sustancia terapéutica sobre la superficie de la endoprótesis vascular. Un recubrimiento polimérico puede aumentar el coeficiente de fricción entre la endoprótesis vascular y el globo de un conjunto de catéter sobre el cual se engasta la endoprótesis vascular para el suministro. Adicionalmente, algunos polímeros tienen una consistencia “adhesiva” o “pegajosa”. Si el material polimérico aumenta el coeficiente de fricción o se adhiere al globo de catéter, la liberación eficaz de la endoprótesis vascular del globo después del desinflado puede estar comprometida. Si el recubrimiento de la endoprótesis vascular se adhiere al globo, el recubrimiento, o partes del mismo, se pueden arrancar de la endoprótesis vascular durante el proceso de desinflado y retirada del globo después de la colocación de la endoprótesis vascular. Los recubrimientos de endoprótesis vasculares poliméricos adhesivos también pueden experimentar un daño por cizalla de globo extenso después del despliegue, lo que podría dar como resultado una superficie de endoprótesis vascular trombogénica y restos embólicos. El recubrimiento de endoprótesis vascular puede estirarse cuando se expande el globo y puede deslaminarse como resultado de tal tensión de cizalla. Por consiguiente, existe una necesidad de eliminar o minimizar el daño provocado

a un recubrimiento de una endoprótesis vascular por el globo de suministro. Las realizaciones de la presente invención proporcionan métodos para modificar el globo para conseguir estos así como otros resultados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 5 La FIG. 1 ilustra un globo integrado en un conjunto de catéter; el globo se ilustra en una configuración plegada, un estado sub-inflado, un estado inflado deseado y un estado hiper- o sobre-inflado.
- Las FIG. 2 y 3 son microfotografías de MEB que muestran globos de ePTFE después de la inmersión de los globos en una solución de
- 10 EVEROLIMUS.
- La FIG. 4 es una comparación de microfotografía óptica de globos de ePTFE teñidos y no teñidos.

SUMARIO

- De acuerdo con la presente invención se proporciona un método para la
- 15 modificación de un globo de un conjunto de catéter como se indica en la reivindicación 1 adjunta. En algunas realizaciones, el estado inflado es mayor que un intervalo de una configuración expandida deseada del globo. En otras realizaciones, el estado inflado es menor que un intervalo de una configuración expandida deseada del globo. La sustancia puede estar en una forma de fluido
- 20 o llevarse por un vehículo fluido, tal como un disolvente. Si la sustancia se aplica en un formato húmedo, una etapa de secado puede acompañar a la etapa de aplicar la sustancia húmeda. El globo se puede reducir hasta un estado desinflado o hasta la configuración plegada durante la eliminación del fluido.

25 DESCRIPCIÓN DETALLADA

- La FIG. 1 ilustra un globo 10 incorporado en un segmento terminal de un catéter 12. El globo 10 tiene por objeto incluir cualquier tipo de miembro rodeado, tal como un miembro de tipo elástico que se puede inflar selectivamente para dilatarse desde una configuración plegada hasta una
- 30 configuración expandida deseada y controlada. El globo 10 también debe ser capaz de desinflarse hasta un perfil reducido o de vuelta a su configuración plegada original. El globo 10 se puede fabricar de cualquier tipo adecuado de material y puede ser de cualquier espesor siempre que la capacidad de modificar el globo y las capacidades de rendimiento óptimas del globo no se
- 35 vean comprometidas de forma adversa. A continuación se discutirá con detalle

la modificación del globo. Las propiedades de rendimiento incluyen alta resistencia a estallido, buena flexibilidad, alta resistencia a fatiga, una capacidad de plegarse y capacidad de cruzar y volver cruzar una región deseada de tratamiento o una región ocluida en un lumen de cuerpo y una baja susceptibilidad a defectos provocados por manejo, entre otras posibilidades. Se pretende que poroso incluya cavidades o depósitos de superficie creados por un proceso de fabricación (por ejemplo, perforación con láser o decapado). Los ejemplos de materiales que se pueden usar incluyen poli(tetrafluoroetileno) (PTFE), poli(tetrafluoroetileno) expandido (ePTFE) o poli(etileno) expandido.

5 Una diversidad de poli(etileno) expandido que se puede usar incluye polietileno expandido de peso molecular ultra alto, que tiene un peso molecular entre aproximadamente 500.000 y aproximadamente 10.000.000 de Dalton. Los ejemplos de algunos otros materiales porosos que se pueden usar para fabricar un globo incluyen poli(trifluoro etileno) expandido (por ejemplo, globo

10 EASYSTREET disponible en Guidant Corp.), poli(uretanos), poli(amidas), poli(ésteres), poli(etilenos), incluyendo un (polietileno) de peso molecular ultra alto. Los ejemplos de poli(uretanos) incluyen poli(éster uretanos), poli(éter uretanos), poli(silicona uretanos) y poli(carbonato uretanos). En particular, los productos de poli(uretano) tales como PELLETHANE o TECOTHANE se

15 pueden usar. Los ejemplos de algunos poli(ésteres) que se pueden usar incluyen poli(etileno tereftalato) y poli(butileno tereftalato). Los ejemplos de algunas poli(amidas) que se pueden usar incluyen NYLON y PEBAX. PELLETHANE es un nombre comercial de una familia de elastómeros de poliuretano termoplásticos que tienen fragmentos de éter, éster o caprolactona.

20 Los productos PELLETHAN están disponibles en Dow Chemical Co. de Midland, Michigan. TECOTHANE es un nombre comercial de una familia de poli(éter uretanos) aromáticos termoplásticos. Los productos TECOTHANE están disponibles en Thermedics Polymer Products Co. de Wilmington, Massachusetts. NYLON es un nombre comercial de una familia de

25 poli(amidas). Los productos NYLON están disponibles en E. I. DuPont deNemours Co. de Wilmington, Delaware. PEBAX es un nombre comercial de una familia de copolímeros de bloque de poli(éter)-poli(amida). Los productos PEBAX están disponibles en Atofina Chemicals, Inc., de Philadelphia, Pennsylvania.

30

Se usa un material no poroso para fabricar un globo en el que se pueden perforar poros usando perforación con láser u otras formas de perforación mecánica o química. La perforación no debe perforar la pared del globo sino dejar solamente depósitos o cavidades sobre la superficie del globo. La
5 profundidad de la perforación depende en parte del material del cual está hecho el globo y el espesor de la pared del globo.

La FIG. 1 ilustra el globo 10 en su configuración plegada 14 así como su despliegue deseado o configuración expandida 16. La configuración plegada 14 es el estado de desinflado completo tal como cuando no se introduce gas o
10 fluido en el globo 10. Un globo se inserta en un paciente y se coloca hasta el área de tratamiento indicada en su configuración plegada. La configuración expandida deseada se define como inflado de un globo hasta un diámetro o tamaño dentro del intervalo de su uso o diseño deseado. La configuración expandida deseada se proporciona por el fabricante del globo (o se puede
15 determinar por un experto habitual en la materia) y tiene por objeto incluir el intervalo de diámetro de uso o el intervalo de presión a aplicar para el rendimiento planificado del globo. Por inflado se define cualquier diámetro entre la configuración plegada y la configuración expandida deseada. Sobre- o hiper-
20 inflado se define como cualquier diámetro por encima de la configuración expandida deseada pero menor que un diámetro o tamaño en el que el globo se dañará o ya no seguirá siendo adecuado para su uso deseado. Los términos “inflamamiento”, “inflado”, “estado inflado” o “expandido” incluyen, a menos que se especifique de otro modo, sub-inflamiento, configuración expandida deseada así como hiper-inflamiento.

25 El globo se puede modificar con un o una combinación de un fármaco o sustancia terapéutica, un polímero o un agente bloqueante. Se pretende que la modificación incluya el depósito de la sustancia dentro de la membrana de pared del globo. En otras palabras, la sustancia penetra en la membrana de la que está hecha el globo. La sustancia, tal como el agente bloqueante, puede
30 estar en una forma de polvo seco o puede estar en una forma fluida por sí misma o cuando se mezcla o disuelve en un disolvente. La modificación se puede conseguir, por ejemplo, pulverizando o pintando una sustancia de modificación sobre el globo o, preferiblemente, sumergiendo el globo en la solución de la sustancia. La sustancia puede disolverse, saturarse o
35 supersaturarse en un disolvente. El globo se infla en primer lugar y después se

aplica la sustancia de modificación al globo. Por ejemplo, el globo en primer lugar se infla y después se sumerge en una sustancia de modificación o se pulveriza con la sustancia de modificación. En algunas realizaciones, el estado de inflamamiento debe mantenerse durante el proceso de modificación. Por ejemplo, si el globo está hiper-inflado, durante el curso del proceso, el globo debe permanecer hiper-inflado sin o con solamente una fluctuación despreciable en el diámetro del globo o la presión aplicada en el globo. En otras realizaciones, el estado de inflamamiento se puede aumentar o reducir gradualmente durante el proceso de modificación. Por ejemplo, el estado de inflamamiento se puede reducir de un estado hiper-inflado a un estado sub-inflado durante el proceso de modificación.

En algunas realizaciones, si se emplea una aplicación húmeda (por ejemplo, disolvente), el estado de inflamamiento del globo también debe mantenerse durante el proceso de secado. Es decir, el estado de inflamamiento durante la aplicación de un disolvente y un agente de modificación es generalmente el mismo que el estado de inflamamiento durante la evaporación del disolvente. En otras realizaciones, antes de o durante el proceso de secado, el estado de inflamamiento del globo se puede modificar hasta un estado diferente. Por ejemplo, el globo se puede modificar en un estado hiper-inflado y secarse en su configuración expandida deseada o un estado sub-inflado; el globo se puede modificar en su configuración expandida deseada y se puede secar en un estado sub-inflado o en un estado hiper-inflado; o el globo se puede modificar en un estado sub-inflado y secarse en el estado de configuración expandida deseada o configuración hiper-inflada. En algunas realizaciones, el secado se puede realizar en un estado desinflado de tal forma que antes de o durante el proceso de secado la presión aplicada al globo se puede reducir de forma despreciable o significativamente a fin de colapsar los poros. En otras realizaciones, el proceso de secado se puede realizar en una configuración plegada. Es decir, posteriormente a la modificación del globo se elimina el fluido o aire del interior del globo y/o se aplica una presión de vacío a fin de devolver el globo de nuevo a su configuración plegada. Después se puede secar el globo. El secado o la evaporación del disolvente se pueden facilitar con la aplicación de calor.

Durante la aplicación de la sustancia de modificación y/o durante el proceso de secado de una sustancia húmeda, en algunas realizaciones, el

globo se puede pulsar. El pulsado o la pulsación se define como aumentar y/o disminuir el diámetro o el tamaño del globo durante un ciclo o más. Por ejemplo, el globo se puede pulsar en un estado sub-inflado de tal forma que la acción de pulsado no infle el globo hasta el estado de diámetro expandido deseado. Alternativamente, el globo se puede pulsar de un estado sub-inflado al estado expandido deseado y de nuevo el estado sub-inflado durante el procedimiento de recubrimiento. Esto se puede repetir más de una vez. En otro ejemplo, el globo se puede pulsar desde un estado de expansión deseado hasta un estado hiper-inflado. En otro ejemplo, el globo se puede pulsar desde el estado hiper-inflado a la configuración expandida deseada durante más de una vez. La acción de pulsado puede realizarse en la etapa de secado o se puede terminar antes de la etapa de secado. En algunas realizaciones, el pulsado se realiza solamente en la etapa de secado y no el estado de modificación.

En algunas realizaciones, un gas, tal como aire o un gas inerte (por ejemplo, argón o nitrógeno) se puede aplicar al globo al mismo tiempo que la aplicación de la sustancia de modificación o posteriormente a la terminación de las aplicaciones de la sustancia. La temperatura del gas puede depender de la volatilidad del fluido o vehículo de disolvente. En algunas realizaciones, “disolvente volátil” significa un disolvente que tiene una presión de vapor superior a 17,54 Torr (2,34 KPa) a temperatura ambiente y un “disolvente no volátil” significa un disolvente que tiene una presión de vapor menor de o igual a 17,54 Torr (2,34 KPa) a temperatura ambiente. Un gas caliente puede ser particularmente adecuado para realizaciones en las que el disolvente empleado en la composición es un disolvente no volátil (por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMAC)). La temperatura del gas caliente puede ser de aproximadamente 25°C a aproximadamente 200°C, más estrechamente de aproximadamente 40°C a aproximadamente 90°C. En una realización de la presente invención, un gas se puede dirigir sobre el globo para inhibir la evaporación del disolvente de la composición. La inhibición de la evaporación de un disolvente puede ser útil si el disolvente es extremadamente volátil debido a que el disolvente puede evaporarse demasiado rápidamente y no ser capaz de penetrar en la membrana del globo. Para reducir la velocidad de evaporación de un disolvente se puede usar un gas frío con una temperatura de aproximadamente menos de 25°C. La

temperatura del gas puede ser, por ejemplo, significativamente menor que la temperatura de ebullición del disolvente. El caudal del gas puede ser de aproximadamente 300 pies/minuto (91,5 metros/minuto) a aproximadamente 10.000 pies/minuto (3047,85 metros/minuto), más estrechamente de aproximadamente 2.500 pies/minuto (761,96 metros/minuto) a aproximadamente 6.000 pies/minuto (1828,71 metros/minuto). El gas se puede aplicar durante aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 100 segundos, más estrechamente de aproximadamente 2 segundos a aproximadamente 20 segundos. La aplicación de la sustancia de modificación y el gas se pueden aplicar cualquier número de ciclos hasta que se retenga la cantidad deseada de sustancia por el globo. En algunas aplicaciones, el globo se puede rotar durante la aplicación de la sustancia y/o la etapa de secado.

Los ejemplos de fármacos o sustancias terapéuticas que se pueden usar incluyen cualquier sustancia capaz de tener un efecto terapéutico, profiláctico o de diagnóstico de un paciente. Los ejemplos de sustancias terapéuticas que se pueden usar incluyen sustancias antiproliferativas tales como actinomicina D o derivados y análogos de la misma (fabricadas por Sigma-Aldrich de Milwaukee, Wisconsin o COSMEGEN disponible en Merck). Los sinónimos de actinomicina D incluyen dactinomicina, actinomicina IV, actinomicina I₁, actinomicina X₁ y actinomicina C₁. El agente activo también puede pertenecer al género de sustancias antineoplásicas, antiinflamatorias, anti-agregantes plaquetarios, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antimitóticas, antibióticas, antialérgicas y antioxidantes. Los ejemplos de tales antineoplásicos y/o antimitóticos incluyen paclitaxel (por ejemplo, TAXOL[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), docetaxel (por ejemplo, Taxotere[®], de Aventis S. A., Frankfurt, Alemania) metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina (por ejemplo, Adriamycin[®] de Pharmacia & Upjohn, Peapack N. J.) y mitomicina (por ejemplo, Mutamycin[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Los ejemplos de tales antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombinas incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatrobán, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo de antagonista de receptor de membrana de plaquetas de glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante e inhibidores de trombina tales

como ANGIOMAX (Biogen, Inc., Cambridge, Mass). Los ejemplos de tales agentes citostáticos o antiproliferativos incluyen angiopeptina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como captopril (por ejemplo, Capoten[®] y Capozide[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn), cilazapril o lisinopril (por ejemplo, Prinivil[®] y Prinzide[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ); bloqueantes del canal de calcio (tales como nifedipina), colchicina, antagonistas del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un fármaco que disminuye el colesterol, nombre comercial Mevacor[®] de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (tales como los específicos para receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)), nitroprusida, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueantes de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista de PDGF) y óxido nítrico. Un ejemplo de un agente antialérgico es permirolast potásico. Otras sustancias o agentes terapéuticos que pueden ser apropiados incluyen interferón alfa, células epiteliales modificadas genéticamente, tacrolimo, dexametasona y rapamicina y derivados estructurales o análogos funcionales de la misma, tales como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (conocida por el nombre comercial de EVEROLIMUS disponible en Novartis) 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina.

Un agente bloqueante tiene por objeto reducir la adhesión y/o fricción entre una endoprótesis vascular recubierta con polímero y el globo a fin de minimizar el daño del globo al recubrimiento polimérico de una endoprótesis vascular. En algunas realizaciones, un agente bloqueante tiene por objeto tener un efecto inverso, es decir, aumentar la adhesión y/o fricción entre una endoprótesis vascular recubierta con polímero o una endoprótesis vascular desnuda y el globo. Esto puede ser útil si la endoprótesis vascular desnuda o el polímero usado para preparar el recubrimiento es demasiado resbaladizo a fin de no permitir que la endoprótesis vascular permanezca engastada de forma adecuada en el globo. Los ejemplos de agentes bloqueantes que se pueden usar incluyen sacarosa, poli(etilenglicol) (PEG), poli(óxido de etileno) (PEO), polímeros fluorados solubles en disolvente, copolímeros de bloque de polímeros bioabsorbibles con cadenas terminales perfluoradas, tensioactivos

SILWET (disponibles en Union Carbide Corp.), tensioactivos FLUORAD (disponible en 3M Co.), tensioactivos no iónicos que tienen cadenas de alquilo, perfluoradas o de silicona, alcoholes grasos, ceras, sales de ácidos grasos, mono-, di- y triglicéridos, colesterol, lecitina, dextrano, dextrina, ésteres y éteres de celulosa, por ejemplo, carboximetil celulosa y acetato de celulosa, celulósicos, maltosa, glucosa, manosa, trehalosa, azúcares, poli(vinil alcohol) (PVA) poli(2-hidroxietil metacrilato), poli(N-vinil-pirrolidona) (PVP), aceite de silicona, parafinas, aceite de parafina y polvos inorgánicos, tales como polvo de talco, polvo de sal de calcio y polvo de sal de magnesio. Otros hidratos de carbono tales como almidones y dextrosa también pueden servir como un agente bloqueante. También se puede usar ácido hialurónico para reducir la fricción y/o adhesión. En algunas realizaciones, el agente bloqueante puede servir simultáneamente como un fármaco. Los ejemplos de tales agentes bloqueantes de función doble incluyen esteroides, clobetasol, estradiol, dexametasona, paclitaxel, rapamicina, (disponible en Wyeth Pharmaceuticals de Madison, New Jersey, bajo el nombre de sirolimo) y derivados estructurales o análogos funcionales de rapamicina, tales como 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (conocida por el nombre comercial de EVEROLIMUS disponible en Novartis), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina y fármacos con un coeficiente de reparto de octanol/agua superior a 100.

Los polímeros que son hidrófilos o hidrófobos se pueden usar para modificar el globo. Este polímero se puede combinar en algunas realizaciones con un fármaco y/o agente bloqueante. Los ejemplos de polímeros que se pueden usar incluyen poli(etileno-co-vinil alcohol) (EVAL), poli(hidroxivalerato), poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poli(lactida-co-glicolida), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, polioroéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(ácido D,L-láctico), poli(ácido glicólico-co-trimetileno carbonato), polifosfoéster, uretano de polifosfoéster; poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(trimetileno carbonato), poli(iminocarbonato), co-poli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), oxalatos de polialquileno, polifosfacenos, biomoléculas (tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno-alfaolefina, polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo

(tales como cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (tales como polivinil metil éter), haluros de polivinilideno (tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, polivinil cetonas, aromáticos de polivinilo (tales como poliestireno), ésteres de polivinilo (tales como acetato de polivinilo),
5 copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y olefinas (tales como copolímeros de etileno-metil metacrilato, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS y copolímeros de etileno-acetato de vinilo), poliamidas (tales como Nylon 66 y policaprolactama), resinas de alquido, policarbonatos, polioximetilenos, poliimidias, poliéteres, resinas epoxi, poliuretanos, rayón,
10 triacetato de rayón, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa y carboximetil celulosa.

En algunas realizaciones, el globo se puede modificar con un polímero de baja adhesión para evitar el daño a una endoprótesis vascular recubierta
15 con polímero. Los polímeros de baja adhesión pueden estar completa o parcialmente fluorados o no fluorados. Los ejemplos de polímeros fluorados de baja adhesión que se pueden usar incluyen poli(tetrafluoro etileno) (PTFE), poli(vinilideno fluoruro)(PVDF) y poli(vinilideno fluoruro-co-hexafluoropropeno) (PVDF-HFP). Se pueden usar diversas marcas de PTFE, que incluyen
20 cualquier producto de la familia TEFLON disponible en E. I. DuPont de Nemours de Wilmington, Delaware. Se pueden usar diversas marcas de PVDF-HFP conocidas como la familia SOLEF de productos, disponibles en Solvay Fluoropolymers, Inc., de Houston, Texas, por ejemplo, SOLEF 21508 que tiene aproximadamente el 85% en masa de unidades obtenidas de fluoruro de
25 vinilideno y aproximadamente el 15% en masa de unidades obtenidas de hexafluoro propeno. El PVDF-HFP también está disponible en Atofina Chemicals de Philadelphia, Pennsylvania, con el nombre comercial KYNAR. Los ejemplos de polímeros no fluorados de baja adhesión que se pueden usar incluyen poli(n-butil metacrilato) (PBMA), poli(metil metacrilato) (PMMA),
30 poli(etil metacrilato) (PEMA), policarbonato, poliestireno y poli(butilenotereftalato-co-etilenglicol) (PBT-PEG). En algunas realizaciones, se puede usar una familia de PBT-PEG conocida como POLYACTIVE. POLYACTIVE es un nombre comercial de un grupo de productos de PBT-PEG y está disponible en IsoTis Corp. de Holanda. En diversas marcas de
35 POLYACTIVE, la proporción entre las unidades obtenidas de etilenglicol y las

unidades obtenidas de butileno tereftalato puede estar entre aproximadamente 0,67:1 y aproximadamente 9:1. El peso molecular de las unidades obtenidas de etilenglicol puede estar entre aproximadamente 300 y aproximadamente 4.000 Dalton. Alternativamente, en algunas realizaciones, el globo se puede modificar

5 con un polímero de alta adhesión para permitir que una endoprótesis vascular desnuda o un polímero que tenga características resbaladizas permanezca sobre el globo durante el suministro y la expansión de la endoprótesis vascular.

Se puede usar una diversidad de disolventes, tales como alcohol isopropílico, para preparar la solución a aplicar al globo, teniendo en cuenta

10 tanto la solubilidad de un fármaco, polímero y/o agente bloqueante como la capacidad del disolvente para humedecer los poros y penetrar en el material del globo. Para globos hechos de poli(tetrafluoroetileno), por ejemplo, los disolventes preferibles incluyen acetonitrilo, acetona o isopropanol.

De acuerdo con las realizaciones de la presente invención se puede

15 suministrar un fármaco o una combinación de combinado de fármacos a un paciente usando un suministro de modo doble, es decir, tanto por un globo como una endoprótesis vascular. Se piensa que el modo doble de suministro es particularmente beneficioso para el tratamiento de patologías multimodales tales como reestenosis. Un efecto beneficioso que se puede proporcionar

20 mediante el suministro del modo doble se piensa que es una capacidad de conseguir una mejor inhibición de reestenosis. El término "inhibición" se refiere a reducción, eliminación, prevención o tratamiento de reestenosis e incluye retrasar la aparición de la actividad celular que conduce a la afección. El primer modo de suministro prevé el suministro de un fármaco por el globo del catéter

25 de suministro y el segundo modo de suministro prevé el suministro de fármaco local por una endoprótesis vascular recubierta después de que se haya colocado en su sitio y desplegado la endoprótesis vascular. El suministro de modo doble puede producir un efecto terapéutico beneficioso sinérgico en comparación con el efecto producido por el suministro de fármaco usando

30 cualquier modo de suministro en solitario. El globo también puede prever un aumento rápido de un fármaco seguido de una administración local prolongada del mismo fármaco u otro fármaco por una endoprótesis vascular. Cuando el globo se expande, los poros se pueden abrir, liberando el fármaco incluido. En algunas realizaciones, el globo puede suministrar un fármaco inmediatamente

35 antes del momento del despliegue o implante de la endoprótesis vascular; de

forma sustancialmente simultánea con el despliegue o implante de la endoprótesis vascular; y/o inmediatamente después del momento del despliegue o el implante de la endoprótesis vascular.

5 Las realizaciones de la presente invención se ilustran mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1 - Experimento Simulado

Se preparó una solución que contenía EVEROLIMUS a aproximadamente el 2% en masa y el resto, acetonitrilo. Se añadió para el contraste una gota de un colorante de azul azo. Se prepararon dos sub-
10 conjuntos de globo, que contenían cada uno un globo de ePTFE. Ambos sub-conjuntos se sumergieron en la solución de EVEROLIMUS durante aproximadamente 30 segundos y después se retiraron y se inspeccionaron visualmente. Se observó una tinción azul muy mínima en cada caso, que indicaba que se impregnó no más que una cantidad de EVEROLIMUS muy
15 pequeña, despreciable en las membranas de globo. La penetración muy insignificante de EVEROLIMUS en el globo se puede explicar por el hecho de que el globo de ePTFE en el estado desinflado contenía muy pocos poros, como se muestra por la FIG. 2.

El globo del primer sub-conjunto se infló después usando solución salina
20 a aproximadamente 8 atmósferas y se sumergió en la solución de EVEROLIMUS durante aproximadamente 30 segundos de nuevo. Tuvo lugar cierta tinción de los poros, que indicaba la penetración de EVEROLIMUS en la membrana de la pared del globo; sin embargo, el globo explota a esta presión.

El globo del segundo sub-conjunto se infló usando solución salina hasta
25 aproximadamente 6 atmósferas y se sumergió en la solución de EVEROLIMUS durante aproximadamente 30 segundos de nuevo, seguido de la inspección visual. La inspección mostró que los poros del globo estaban teñidos significativamente con el colorante azul, indicando penetración sustancial de EVEROLIMUS en la pared del globo. Se puede explicar la penetración
30 sustancial de EVEROLIMUS en el globo inflado por el hecho de que el globo de ePTFE, en el estado inflado, contenía muchos poros, como se muestra por la FIG. 3. La tinción con el colorante azul también se muestra claramente por la FIG. 4, que es una microfotografía óptica en la que un globo de ePTFE (izquierda) se compara con un globo de ePTFE teñido (derecha).

Por lo tanto, el experimento simulado ha demostrado que se puede cargar EVEROLIMUS en los poros del globo cuando se sumerge un globo inflado en una solución de EVEROLIMUS. La carga de EVEROLIMUS no se consiguió cuando el globo estaba desinflado.

5 Ejemplo 2

Para incorporar el fármaco en el globo (por ejemplo, hecho de ePTFE), el fármaco se puede disolver en un disolvente (por ejemplo, alcohol isopropílico, acetona, acetonitrilo) para preparar una solución de fármaco que tiene una concentración entre aproximadamente el 0,1% en masa y aproximadamente el 30% en masa, tal como entre aproximadamente el 2% en masa y aproximadamente el 10% en masa, por ejemplo, aproximadamente el 5% en masa. Después se puede inflar el globo usando un fluido, tal como solución salina, seguido de inmersión del globo inflado en la solución de fármaco durante aproximadamente 30 segundos. La presión de inflado puede estar entre aproximadamente 6 atmósferas y aproximadamente 18 atmósferas, más estrechamente entre aproximadamente 12 atmósferas y aproximadamente 18 atmósferas, por ejemplo, aproximadamente 18 atmósferas. (1 atmósfera = 10^5 Pascal).

Aunque se han mostrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, será evidente para los expertos en la materia que se pueden realizar cambios y modificaciones sin alejarse de esta invención, como se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para modificar un globo de un conjunto de catéter, que comprende:
 - 5 crear cavidades o depósitos de superficie dentro de una membrana de pared del globo mediante un proceso de fabricación sin perforar la membrana de pared del globo, estando hecha la membrana de pared de un material no poroso;
 - inflar el globo desde una configuración plegada hasta un estado inflado;
 - 10 y
 - aplicar una sustancia al globo, donde la sustancia se deposita dentro de la membrana de pared del globo.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el estado inflado es mayor
15 que un intervalo de una configuración expandida deseada del globo.
3. El método de la reivindicación 1, en el que el estado inflado es menor que un intervalo de una configuración expandida deseada del globo.
- 20 4. El método de la reivindicación 1, en el que el globo tiene una configuración expandida deseada y el estado inflado es un estado en el que el globo tiene un diámetro mayor que la configuración expandida deseada del globo pero menor que un diámetro que provocará que el globo se dañe o no siga siendo adecuado para su uso deseado.
- 25 5. El método de la reivindicación 1, en el que el estado inflado se mantiene al mismo o generalmente al mismo nivel durante la aplicación de la sustancia al globo.
- 30 6. El método de la reivindicación 1, en el que el estado inflado se aumenta o disminuye durante la aplicación de la sustancia al globo.
7. El método de la reivindicación 1, que incluye adicionalmente pulsar el globo hasta un tamaño mayor y/o menor durante la aplicación de la sustancia.

8. El método de la reivindicación 1, en el que la sustancia está en una forma de fluido o se lleva por un vehículo de fluido.
- 5 9. El método de la reivindicación 8, en el que el método comprende adicionalmente soplar gas en el globo.
- 10 10. El método de la reivindicación 8 cuando la sustancia se lleva por un vehículo fluido, que comprende adicionalmente eliminar el vehículo fluido del globo de tal forma que se deja una forma seca de la sustancia sobre y/o dentro de la membrana de pared del globo.
- 15 11. El método de la reivindicación 10, en el que el globo se reduce hasta un estado desinflado o hasta la configuración plegada antes de o durante el proceso de retirada del vehículo fluido.
- 20 12. El método de la reivindicación 10, en el que el estado inflado se mantiene al mismo o generalmente al mismo nivel durante la retirada del vehículo fluido.
- 25 13. El método de la reivindicación 10, en el que el globo se pulsa hasta un mayor y/o menor tamaño durante la retirada del vehículo fluido.
- 30 14. El método de la reivindicación 1, en el que la sustancia es una de o una combinación de una sustancia terapéutica, un material polimérico y un agente bloqueante.
15. El método de la reivindicación 9, en el que se sopla gas de forma simultánea con la aplicación de una sustancia.
16. El método de la reivindicación 9, en el que se sopla gas posteriormente a la aplicación de la sustancia.
17. El método de la reivindicación 1, en el que el globo se infla adicionalmente de forma posterior a la aplicación de la sustancia.

18. El método de la reivindicación 8 cuando la sustancia se lleva por un vehículo fluido, que comprende además aplicar un gas inerte al globo de forma simultánea o posteriormente a aplicar la sustancia en el vehículo fluido al globo.

5 19. El método de la reivindicación 8 cuando la sustancia se lleva por un vehículo fluido, en el que la sustancia se disuelve en el vehículo fluido.

20. El método de la reivindicación 8 cuando la sustancia se lleva por un vehículo fluido, en el que la sustancia está saturada en el vehículo fluido.

10

21. El método de la reivindicación 8 cuando la sustancia se lleva por un vehículo fluido, en el que la sustancia está supersaturada en el vehículo fluido.

15 22. El método de la reivindicación 1, en el que la sustancia incluye un fármaco.

20 23. El método de la reivindicación 1, en el que las cavidades o depósitos de superficie se crean por perforación con láser, decapado, perforación mecánica o perforación química.

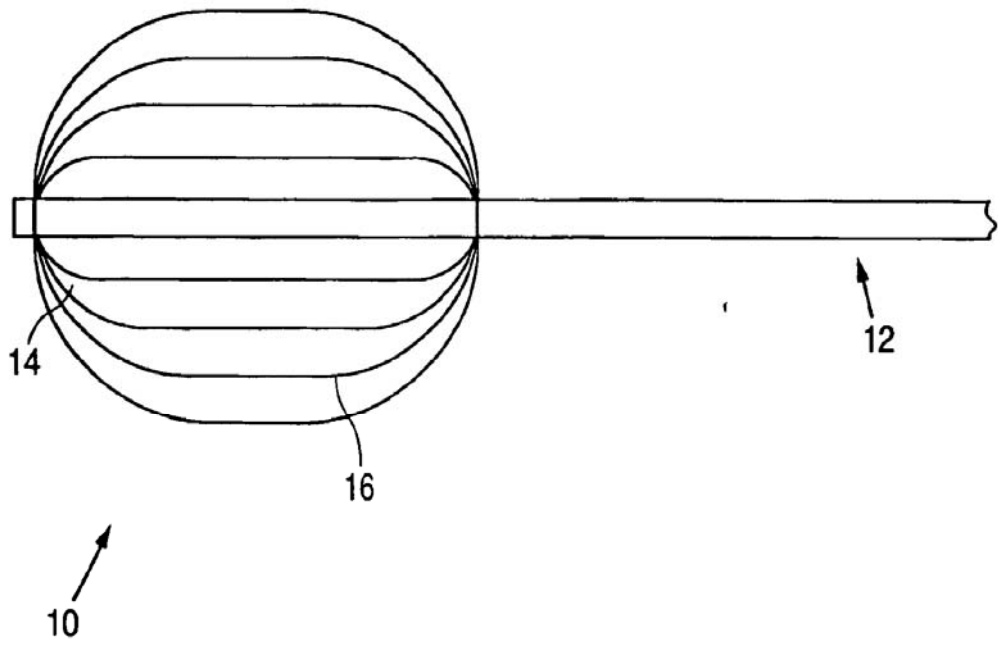


FIG. 1

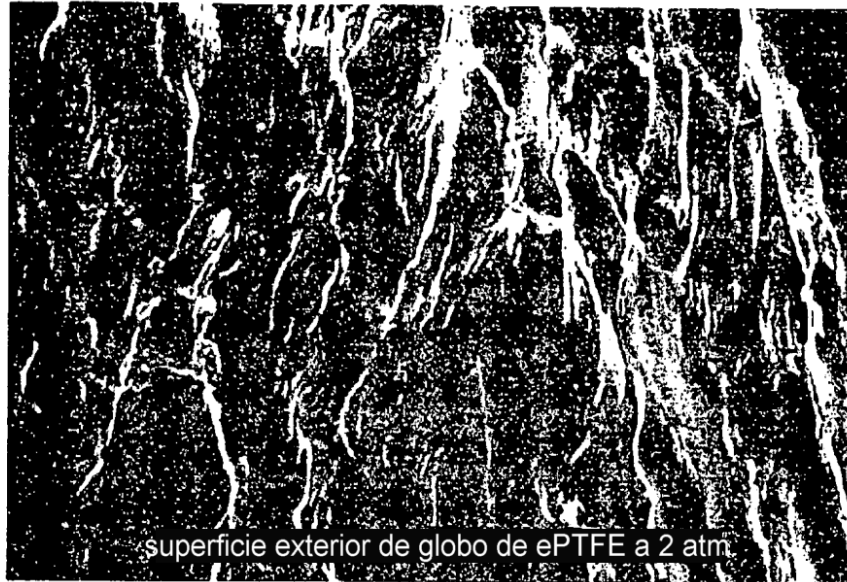


FIG. 2



FIG. 3

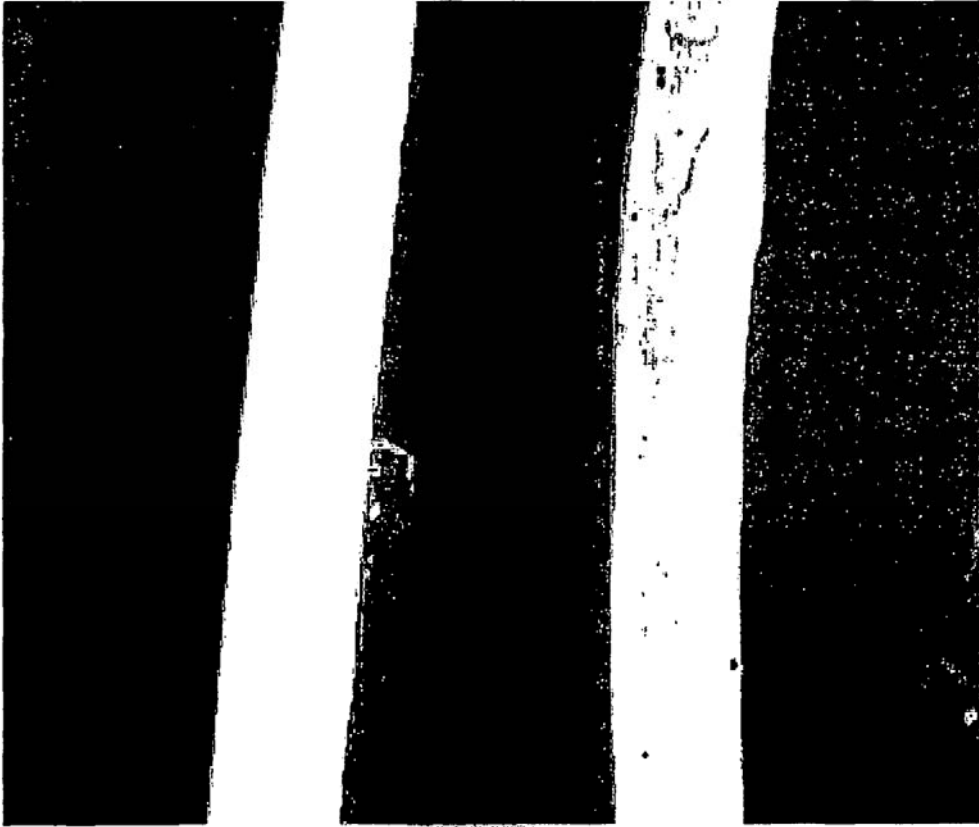


FIG. 4