



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 382**

51 Int. Cl.:
A61L 31/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05792629 .7**

96 Fecha de presentación : **25.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1781349**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.05.2007**

54 Título: **Un método de fabricación para el montaje de un stent-balón recubierto.**

30 Prioridad: **26.08.2004 US 928587**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.06.2009

73 Titular/es: **Abbott Cardiovascular Systems Inc.**
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, California 95054, US

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

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 322 382 T3

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

DESCRIPCIÓN

Un método de fabricación para el montaje de un stent-balón recubierto.

5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

La invención se refiere a métodos para recubrir stents (prótesis internas). En particular, los métodos se refieren a un stent montado sobre un globo de una estructura de catéter.

Descripción de antecedentes

Los stents se están modificando para que adquieran la capacidad de suministrar fármacos. Se aplica como recubrimiento sobre el stent un vehículo polimérico impregnado con un fármaco o sustancia terapéutica. El método convencional de recubrimiento es, por ejemplo, la aplicación, al stent, de una composición que incluye un disolvente, un polímero disuelto en el disolvente y una sustancia terapéutica dispersa en la mezcla, por inmersión del stent en la composición o por pulverización de la composición sobre el stent. El disolvente se deja evaporar, quedando sobre las superficies de tirantes del stent un recubrimiento del polímero y la sustancia terapéutica que impregna el polímero. La inmersión en la composición o la pulverización de la composición sobre el stent puede dar lugar a un cubrimiento completo de todas las superficies del stent, es decir, tanto la superficie luminal (interior) como la abluminal (exterior) con un recubrimiento. Sin embargo, tener un recubrimiento sobre la superficie luminal del stent puede dar por resultado un impacto perjudicial sobre la capacidad de suministro del stent así como sobre la integridad mecánica del recubrimiento. Además, desde un punto de vista terapéutico, los agentes terapéuticos sobre una superficie interna del stent se van con el lavado por el flujo de sangre y típicamente el efecto terapéutico que pueden proporcionar será insignificante. En contraste con esto, los agentes sobre las superficies exteriores del stent están en contacto con el lumen y proporcionan el suministro del agente directamente a los tejidos. Los polímeros de un recubrimiento de stent provocan también una respuesta desde el organismo. La reducción de la cantidad de material extraño solo puede ser beneficiosa.

Dicho de forma breve, se inserta un globo hinchable de estructura de catéter en el agujero hueco de un stent recubierto. El stent se monta de manera firme sobre el globo por un procedimiento de embutición. El globo se hincha para implantar el stent, se deshincha, y se saca entonces del agujero del stent. El recubrimiento polimérico sobre la superficie interior del stent puede incrementar el coeficiente de fricción entre el stent y el globo de una estructura de catéter sobre la que el stent se embute para suministro. Algunos polímeros tienen adicionalmente una consistencia “pegajosa” o “untuosa”. Si el material polimérico aumenta el coeficiente de fricción o se adhiere al globo del catéter, puede quedar comprometida una liberación eficaz del stent del globo después de deshinchado. Si el recubrimiento del stent se adhiere al globo, el recubrimiento, o parte del mismo, puede ser empujado fuera del stent durante el proceso de desinflado y haber un arrastre del globo después de la colocación del stent. Los recubrimientos del stent poliméricos, adhesivos, pueden experimentar también un extenso daño post-despliegue del globo, que podría dar lugar a una superficie del stent trombogénica y posibles detritus embólicos. El recubrimiento del stent puede contraerse cuando se expande el globo y puede desprenderse como resultado de este esfuerzo de cizalla.

Los intentos previos para mejorar los recubrimientos sobre los stents, y/o el montaje del stent en un globo de suministro incluyen las siguientes referencias: La Patente estadounidense 2004/0111144 describe una barrera adaptada para situarla entre una primera superficie proporcionada en forma de un recubrimiento polimérico que contiene agente bioactivo, polimérico, sobre un dispositivo médico, y una segunda superficie, de otro material, situada en yuxtaposición móvil a la otra superficie. La barrera, provista de copolímeros de bloque o polímeros foto-derivados tiene la función de proporcionar protección a la composición polimérica de daños mecánicos y/o desprendimiento durante la fabricación, almacenamiento, suministro o despliegue, y/o residencia del dispositivo dentro del cuerpo. El dispositivo médico puede comprender un stent, mientras que la barrera puede ir colocada entre el stent y un globo expandible interno.

La Patente estadounidense 2001/0032013 describe un injerto-stent endoluminal y un stent-tela hecho de un material de película estratificada depositado y atacado químicamente en regiones de miembros estructurales y regiones de la tela que subtienden regiones intersticiales entre los miembros estructurales. Se proporciona también un injerto endoluminal que está hecho de un metal biocompatible o material tipo metal. El injerto-stent endoluminal se caracteriza por tener heterogeneidades controladas en el material del stent a lo largo de la superficie de flujo de sangre del stent. Por el contrario, la Patente internacional WO 2008/026201 describe montajes médicos con una conexión que puede soltarse. Los montajes médicos comprenden generalmente un stent, una estructura de catéter que tiene un cuerpo de catéter, un globo, y una conexión que puede soltarse entre el stent y la estructura de catéter que libera el stent desde la estructura de catéter en respuesta al agrandamiento del globo o cuando el globo ha sido agrandado a una configuración expandida. La Patente internacional WO 2005/082578 describe una estructura de stent que comprende una funda que puede girar y un stent. La estructura es embutida o reducida en su diámetro antes de cargarla sobre un catéter por uno o más aparatos de embutición. Se puede utilizar un mandril para soportar la estructura durante la embutición pudiéndose utilizar una funda protectora para proteger el stent durante la embutición y para re-dirigir las fuerzas de embutición a los lugares deseados alrededor de la estructura.

No obstante, sigue siendo ventajoso eliminar el recubrimiento sobre la superficie interior del stent. Se han propuesto procesos de recubrimiento post-embutición para eliminación del recubrimiento sobre la superficie interior del stent. En pocas palabras, a continuación del montaje del stent sobre el globo, el stent puede ser sumergido en la composición de recubrimiento o la composición se puede aplicar pulverizándola sobre el stent. Incluso aunque se elimine la aplicación del recubrimiento sobre la superficie interior del stent, el recubrimiento está también depositado sobre la superficie del globo entre los tirantes del stent. Con este tipo de recubrimiento, no se eliminan los problemas de adherencia del stent al globo y la formación de defectos de recubrimiento a la expansión, desinflado y arrastre del globo, e incluso tales problemas podrían aumentar.

El recubrimiento del stent antes del montaje del stent sobre el globo puede también dañar el recubrimiento sobre la superficie exterior del stent. Las herramientas de embutición del stent pueden dar lugar a defectos de recubrimiento sobre el stent por aplicación de demasiada presión en varias direcciones a un recubrimiento polimérico blando. Polímeros más duros o quebradizos pueden sufrir fallos del recubrimiento o grietas bajo la presión de embutición. La embutición del stent es una etapa crítica en la manufactura ya que la retención del stent depende de ella. La embutición del stent es el acto de fijar el stent al catéter de suministro o globo de suministro de manera que permanezca fijo al catéter o al globo hasta que el médico desee poner el stent en el lugar de tratamiento. La actual tecnología de embutición del stent es sofisticada. Hace poco tiempo, se utilizaba un procedimiento con un rodillo de embutición. Este dañaba a muchos recubrimientos de polímero debido a su acción de cizalla inherente. Después vino el embutidor de collar utilizando mandíbulas metálicas que se montaban en lo que es esencialmente un manguito de broca. Las mandíbulas se mueven en una dirección puramente radial. No es de esperar que este movimiento someta a esfuerzo de cizalla al recubrimiento, ya que aplica solamente fuerzas perpendiculares a la superficie del stent. Pero algunas geometrías del stent requieren que los tirantes del stent tengan movimiento de tijera juntos durante la embutición. En estas geometrías, incluso si el embutidor impone solamente fuerzas perpendiculares, la acción de tijera de los tirantes del stent imparte un esfuerzo de cizalla. Por último el iris o embutidor de cuña deslizante imparte principalmente fuerzas perpendiculares con una cierta cantidad de fuerzas de cizalla tangenciales.

La utilización de embutidor de rodillo supone que el stent se deslice sueltamente sobre la porción de globo del catéter. Este estructura va entre las placas del embutidor de rodillo. Con un embutidor de rodillo automático, las placas van juntas y aplican una cantidad de fuerza especificada. Se mueven atrás y adelante a una distancia fijada en una dirección que es perpendicular al catéter. El catéter gira atrás y adelante con este movimiento, y se reduce el diámetro del stent. El proceso puede dividirse en más de una etapa, cada una con su propio nivel de fuerza, distancia de translación, y número de ciclos. Con respecto al stent con un recubrimiento para suministrar fármaco, el procedimiento imparte una gran cantidad de esfuerzo de cizalla al stent en una dirección perpendicular al catéter o a la pared del catéter. Además, cuando el stent es embutido, hay un movimiento relativo adicional entre la superficie del stent y las placas de embutición. Como resultado, el proceso de embutición tiende a dañar el recubrimiento del stent.

El embutidor de collar es asimismo conceptualmente simple. Un collar de manguito porta broca convencional va equipado con varias mandíbulas de forma de pieza de tarta. Estas mandíbulas se mueven en dirección radial cuando se hace girar un anillo exterior. Para utilizar este embutidor, se coloca un stent sueltamente sobre la porción de globo de un catéter y se inserta en el espacio central entre las mandíbulas. El giro del anillo exterior hace que las mandíbulas se muevan hacia dentro. Una actuación con este dispositivo es determinar o diseñar el punto final de la embutición. Un esquema consiste en dar forma a las mandíbulas de manera que cuando estén completamente cerradas se toquen y quede un agujero central de un diámetro conocido. Utilizando este diseño, al girar el collar en las paradas de collar se embute el stent a un diámetro exterior conocido. Esto puede ser solo teórico, porque puede conducir a problemas. Los tirantes del stent tienen una tolerancia en su espesor. Además, el proceso de plegado de globos incómodos no es reproducible exactamente. Como consecuencia, el embutidor de collar ejerce una cantidad de fuerza diferente sobre cada stent para alcanzar la misma dimensión final. Al menos que esta fuerza, y el diámetro final embutido, sea cuidadosamente elegidos, la variabilidad del stent y dimensiones del globo puede conducir a dañado del recubrimiento del stent o del globo.

Además, aunque las mandíbulas de collar se muevan en dirección radial se mueven juntas más cerca cuando se embuten. Esta acción, combinada con el movimiento en tijera de los tirantes, imparte un esfuerzo de cizalla tangencial a los recubrimientos, que puede conducir a daños. Por último, las reales superficies de contacto del embutidor de collar son las puntas de las mandíbulas. Estas superficies son bastante pequeñas y solamente forman una superficie cilíndrica en el punto final de la embutición. Antes de ese punto, la carga que se aplica a la superficie del stent es discontinua.

En el embutidor de cuña deslizante o iris, las secciones de pieza de tarta adyacentes se mueven hacia dentro y girando, de forma muy parecida a las hojas de apertura de una cámara. Este embutidor puede estar diseñado para que tenga dos tipos diferentes de puntos finales. Puede parar a un diámetro final, o puede aplicar una fuerza fija y dejar que flote el diámetro final. De la discusión del embutidor de collar se pueden deducir ventajas en la aplicación de un nivel de fuerza fijado ya que las variabilidades en las dimensiones de tirante y globo no cambian la fuerza de embutición. Las cuñas deslizantes imparten principalmente fuerzas perpendiculares, que son las que menos dañan el recubrimiento del stent. A medida que las cuñas se deslizan una sobre otra, imparten alguna fuerza tangencial. Pero el daño por cizalla es frecuentemente igual o menor que el del embutidor de collar. Por último, el embutidor de cuñas

deslizantes presenta una superficie interior casi cilíndrica al stent, incluso cuando se embute. Esto significa que las cargas de embutición se distribuyen sobre toda la superficie exterior del stent.

5 Todos los métodos actuales de embutición del stent han sido desarrollados para stents todo de metal. Los metales del stent, tales como acero inoxidable, son durables y pueden llevar al abuso. Cuando una embutición es demasiado severa, normalmente daña el globo subyacente, no el stent. Pero los recubrimientos poliméricos presentan diferentes retos.

10 Los métodos de la presente invención proporcionan una solución por recubrimiento de las superficies exteriores del stent post-embutición o montaje del stent al globo.

Compendio de la invención

15 Según la presente invención, se proporciona un método de manufactura de una estructura de stent recubierto-globo, que comprende: montaje de un stent que tiene tirantes separados por regiones de huecos, sobre un globo de una estructura de catéter; formación de una capa que se sacrifica sobre una de las áreas del globo expuesta por las regiones de huecos entre los tirantes del stent, y el globo antes de montar el stent sobre el globo; y formación de un recubrimiento de stent sobre el stent después de montar el stent sobre el globo con lo que las áreas del globo expuestas por las regiones de huecos del stent quedan libres de cualquier recubrimiento de stent, que comprende depositar un material de recubrimiento sobre el stent, y separación de la capa que se sacrifica desde el globo, de manera que el material de recubrimiento es eliminado entre los tirantes (12) en las regiones de huecos (16).

25 Breve descripción de la Figuras

Las figuras no están dibujadas a escala y, en particular, las capas de las Figuras 3A-3E, así como 4A-4E, han sido resaltadas o desdibujadas con propósitos ilustrativos.

30 La Figura 1 ilustra un stent;

La Figura 2 ilustra un stent montado sobre un globo o miembro expandible de una estructura de catéter;

35 Las Figuras 3A-3E son etapas del recubrimiento de un stent montado sobre un globo según un modo de realización de la invención; y

Las Figuras 4A-4E son etapas para el recubrimiento de un stent montado sobre un globo según un modo de realización de la invención.

40 Descripción detallada

La Figura 1 ilustra un stent convencional 10. Los modos de realización de la invención no estarán limitados al modelo de stent ilustrado en la Figura 1, ya que se pueden recubrir otros tipos de stent por los métodos aquí descritos. 45 El stent 10 se caracteriza por tener un retículo de entramado que incluye los tirantes 12 conectados por elementos 14 de manera que queda huecos, 16, entre los tirantes 12. Para facilitar la exposición, los elementos 14 pueden considerarse también tirantes. Los stents pueden ser de globo expandible o autoexpandible y pueden utilizarse en diversidad de aplicaciones médicas y no solo para aplicaciones cardiovasculares. El stent puede estar hecho de un material metálico, un material polimérico, que puede ser del tipo biodegradable, degradable o erosionable, o combinación de material metálico y polímeros.

La Figura 2 ilustra un stent, 10, montado sobre un globo, 18, de una estructura de catéter 20. La Figura 2 ilustra un stent de modelo diferente que el de la Figura 1.

55 En lo referente a las Figuras 3A-3E, se ilustra un método de recubrimiento de un stent siguiendo el modo de realización de la invención La Figura 3A es una sección transversal parcial del globo 18 que tiene una cara externa 22. Sobre la cara externa 22 se deposita una capa de recubrimiento que se sacrifica, 24. El término "sobre" ha de entenderse en sentido amplio, tal como, por ejemplo, una capa sobre un stent o un globo no significa (a menos que se indique de otra manera) el contacto de las superficies entre la capa y el stent o entre la capa y el globo de manera que pueden ser incluidas una capa o capas intermedias. A continuación del depósito de la capa que se sacrifica, 24, se puede montar, en un modo de realización, un stent libre de cualquier recubrimiento o ser embutido sobre un globo 18 (por ejemplo, utilizando SC700 MS1 Stent Crimping Equipment, comercializado por Machine Solutions, Inc. Flagstaff, AZ). La Figura 3C representa tirantes 12 del stent que tiene los huecos 16. Se puede utilizar una prensa de stents para comprimir más un stent para proporcionar una conexión más firme con el globo 18 (por ejemplo, utilizando FFS700 MSI Balloon Form/Fold/Set Equipment, disponible de Machine Solutions, Inc). En algunos modos de realización, el stent puede 65 incluir una capa de recubrimiento; sin embargo, esta capa de recubrimiento puede quedar sometida a daños durante el proceso de embutición. El daño puede resolverse por subsiguientes aplicaciones de recubrimiento. La Figura 3D ilustra un recubrimiento de stent, 26, que se aplica uniformemente sobre tirantes, 12, y la capa que se sacrifica 24. En algunos

modos de realización se puede elegir un procedimiento de recubrimiento más selectivo para reducir la aplicación de substancia de recubrimiento a los huecos 16. Los procesos de recubrimiento selectivos, tales como los que utilizan un tipo de chorro de tinta o micro-inyector pueden limitar la aplicación del recubrimiento a la superficie externa de los tirantes 12. La aplicación del material de recubrimiento del stent ha de entenderse que incluye la aplicación de una

5 capa única o capas múltiples de manera que cada capa pueda ser igual a las demás o incluir diferentes componentes y material. Por ejemplo, algunas capas pueden estar libres de sustancias terapéuticas o pueden estar hechas de diferentes materiales poliméricos. Antes del depósito del material de recubrimiento del stent, se puede aplicar una operación de limpieza, tal como chorro de aire, sobre la superficie de los tirantes 12 para eliminar por limpieza cualquier residuo o contaminante. En algunos modos de realización, se puede emplear un lavado como aplicación de limpieza teniendo en

10 cuenta que el lavado no separe la capa que se sacrifica 24. El lavado se puede realizar con un producto que no disuelva la capa que se va a sacrificar, 24. La capa que se sacrifica 24 se separa, como ilustra la Figura 3E, haciendo que se separe el recubrimiento 26 en la región de huecos 16. La superficie 22 del globo 18 puede estar libre de cualquier capa de recubrimiento 26, al menos en las regiones de huecos 16 entre los tirantes 12. En un modo de realización, en la embutición se aplica bastante presión a los tirantes 12 como para empujar la superficie interior de tirantes 12 frente a la superficie 22 del globo. Como resultado, la capa que se sacrifica 24 se separa por completo o de manera substancial

15 desde debajo de los tirantes 12. En algunos modos de realización, la capa que se va a sacrificar, 24, puede permanecer bajo los tirantes 12 y pasar eventualmente por lavado al cuerpo. Esto es aplicable si la capa que se sacrifica 24 está hecha de un material bio-compatibles, tales como los materiales que no son tóxicos y no producen inflamación, y pueden fácilmente ser procesados y eliminados por el cuerpo. En otro modo de realización, la capa que se sacrifica 24 puede ser bioactiva o incluir un material bioactivo de manera que proporcione un efecto terapéutico, profiláctico y/o de mejora al paciente. Una vez retirado el stent, tales agentes pueden ser liberados localmente en el sistema. En otros modos de realización, dependiendo de la severidad del proceso de separación de la capa que se sacrifica 24, se puede separar también la capa 24 bajo los tirantes 12. Se puede aplicar entonces una presión al stent para conexión más firme con el globo 18.

25 Según otro modo de realización, referente a las Figuras 4A-4E, primero un stent es montado o embutido sobre un globo 18 y, opcionalmente, se presiona más como se ha descrito antes. El stent puede, opcionalmente, llevar un recubrimiento sobre él, pero preferiblemente está sin recubrimiento. La Figura 4B ilustra los tirantes 12 sobre el globo 18. La capa que se sacrifica 24 es depositada selectivamente en los huecos 16 sobre la superficie 22 del globo 18 de manera que la superficie exterior de los tirantes 12 no queda cubierta por la capa 24. En algunos modos de realización, la técnica de depósito utilizada podrá cubrir también los tirantes 12 o podría ser que algún material incidental se depositara sobre los tirantes 12. En tales modos de realización, se necesita añadir una etapa de separación de la capa que se sacrifica 24 sobre la superficie exterior de los tirantes 12. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, por aplicación de un gas (por ejemplo corriente de aire) o por rascado. El recubrimiento del stent 26 se deposita entonces sobre la estructura stent-globo. La separación de la capa que se sacrifica 24 facilita la eliminación del recubrimiento del stent 26 en los huecos 16 pero no del recubrimiento del stent 26 sobre los tirantes 12. La superficie 22 del globo 18 está libre de material de recubrimiento del stent entre los tirantes 12 en regiones de huecos 16.

40 La aplicación del recubrimiento del stent no permitirá la separación o disolución de la capa que se sacrifica 24. Parte de la capa que se sacrifica 24 puede quedar incidentalmente separada, pero deberá quedar suficiente cantidad de capa 24 para que se separen adecuadamente las porciones del recubrimiento de stent 26 indeseadas. Por ejemplo, si el material de recubrimiento para el stent incluye un disolvente, este disolvente deberá actuar como no-disolvente para la capa que se sacrifica 24. Adicionalmente, si se emplea un fluido para eliminar la capa que se sacrifica 24, el fluido no será un disolvente de la capa de recubrimiento 26 para que no elimine o afecte adversamente la capa de recubrimiento 26 del stent.

50 Para contribuir a la retención de la capa que se sacrifica 24, se puede aplicar un adhesivo a la superficie del globo o se puede combinar un adhesivo con el material de la capa que se sacrifica. Un adhesivo puede ser especialmente útil si la capa 24 que se sacrifica se deposita en forma de polvo seco en vez de solución o suspensión. Ejemplos representativos de adhesivos adecuados incluyen cola de fibrina, cianoacrilato, FocalSeal® (hidrogel sintético a base de polietilén glicol), carboximetilcelulosa, cola de gelatina-resorcina-formaldehído, elastina de seda, tropoelastina a la que se ha añadido un reticulador *in situ* tal como lisoil peroxidasa, y quitosano soluble en agua.

55 La capa que se sacrifica 24 puede estar hecha, o puede incluir, cualquier substancia capaz de separar o disgregar el material de recubrimiento. La separación puede ser en grandes porciones. "En grandes porciones" se refiere a separar fracciones de material de recubrimiento en lugar de partículas individuales de material de recubrimiento. Ejemplos representativos de material incluyen oligosacáridos y polisacáridos tales como sacarosa (que incluye caramelo), dextrosa, glucosa y heparina, sales iónicas tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de cobre, bicarbonato de sodio y sal de yodo, aminoácidos tales como glicina, y polímeros tales como ácido hialurónico, poli(etilén glicol) o los polímeros enumerados después. En un modo de realización, la substancia puede consistir en un agente activo, fármaco o co-fármaco, que incluye los agentes después enumerados. En algunos modos de realización, la substancia consiste en un material de bajo peso molecular, por ejemplo un material que se puede eliminar fácilmente y ser

60 descargado por el cuerpo, o un material que tiene un peso molecular de menos de 60 daltons. Aún en otro modo de realización, la substancia incluye moléculas iónicas.

ES 2 322 382 T3

En un modo de realización de la presente invención, la capa que se sacrifica 24 puede incluir, o se puede hacer de, un material hidrófilo. Una sustancia se clasifica como “hidrófila” o “hidrófoba” dependiendo del valor del parámetro de solubilidad de Hildebrand de la sustancia. El término “parámetro de solubilidad de Hildebrand” se define como un parámetro δ que indica la densidad de energía de cohesión de una sustancia. El parámetro δ se determina como sigue:

$$\delta = (\Delta E/V)^{1/2}$$

donde δ es el parámetro de solubilidad (calorías/cm³)^{1/2}, ΔE es la energía de vaporización, calorías/mol; y V es el volumen molar, cm³/mol. “Hidrófilo” se refiere a una sustancia que tiene un parámetro de solubilidad de Hildebrand igual o mayor de 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, o alternativamente 11,5 (cal/cm³)^{1/2}.

En aún otro modo de realización, la capa que se sacrifica 24 se puede hacer de, o puede incluir, un material capaz de absorber un fluido. La sustancia puede ser un hidrogel. El “hidrogel” incluirá un polímero reticulado, vía covalente, iónico, o de enlace hidrógeno, para formar una estructura en retículo tridimensional abierto que es capaz de absorber y atrapar moléculas de agua para formar un gel. Ejemplos representativos de hidrogeles incluyen poli(etilen glicol), N-isopropilacrilamida, copolímeros de bloque polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros plurónicos injertados con poli(ácido acrílico), copolímero plurónico injertado con quitosano, polipéptidos miméticos de elastina y combinaciones y mezclas de ellos.

La capa que se sacrifica 24 y/o la capa de recubrimiento del stent 26 se pueden depositar por pulverización (por ejemplo, dispositivo de pulverización EFD 780S con sistema de control VALVEMATE 7040 fabricado por EFD Inc., East Providence, RI), inmersión, brocha, micro-inyección y similares. El depósito puede estar automatizado tal como un dispensador de micro-inyección programado para seguir el modelo del stent, o depositar la capa que se sacrifica 24 en los huecos 16 entre los tirantes del stent 12 pero no en la superficie exterior de los tirantes 12. En la Patente estadounidense número 6.395.326 se describe un sistema automatizado. Se pueden emplear también técnicas de enmascaramiento, como es conocido por cualquier experto en la técnica, para el recubrimiento selectivo de un stent o globo 18. La capa que se sacrifica 24 se puede aplicar en forma de polvo seco. El polvo seco se refiere a una masa de partículas que contiene menos de aproximadamente 10%, menos del 5%, menos del 1%, menos de 0,1%, o 0% de fluido residual (por ejemplo disolvente(s) o agua). Alternativamente, la capa que se sacrifica 24 se puede aplicar como un recubrimiento húmedo o semi-húmedo. Por ejemplo, el material de la capa 24 se puede mezclar o dispersar en un medio líquido como partículas. o puede ser disuelto, parcial o completamente, en un vehículo líquido. Si el material está combinado con un líquido para depósito, el líquido se puede dejar evaporar antes de la aplicación del material de recubrimiento. En algunos modos de realización, sin embargo, puede ser beneficioso aplicar el material de recubrimiento a una capa que se sacrifica 24 húmeda o semi-húmeda. Esto permitirá que la capa que se sacrifica 24 separe más eficazmente las porciones indeseadas de la capa de recubrimiento 26. Los recubrimientos húmedos y semi-húmedos incluyen 0,1%, 1%, 5% o 10% o más de agua o disolvente(s). La forma seca puede contener menos de aproximadamente 10%, menos de 5%, menos de 1%, menos de 0,1%, o 0% de fluido residual (por ejemplo disolvente(s) o agua). En algunos modos de realización, se prefiere que la capa de recubrimiento 26 se aplique a una capa que se sacrifica 24 seca.

En algunos modos de realización, la capa que se sacrifica 24 se puede separar por aplicación de un fluido de separación. La aplicación puede ser por inmersión o por pulverización. Como se ha indicado antes, este fluido deberá ser no-disolvente para el recubrimiento del stent. Entre los ejemplos representativos de fluidos que se pueden utilizar para separar la capa 24 se incluye agua, alcoholes que incluyen alcoholes monohidroxílicos tales como metanol, alcohol isopropílico, y etanol, alcoholes dihidroxílicos y polialcoholes; acetona; fluidos supercríticos, tales como dióxido de carbono supercrítico; y mezclas de ellos. En un modo de realización, el fluido es una mezcla de dióxido de carbono supercrítico y uno o más entre metanol, alcohol isopropílico, etanol y acetona. En otro modo de realización, el fluido es una mezcla de agua y un alcohol (por ejemplo, agua: alcohol 80/20% (peso/peso). Preferiblemente, el fluido de separación es agua o fluido acuoso. El fluido deberá ser capaz de disolver la capa que se sacrifica 24 o dar lugar a su hinchamiento. En un modo de realización, se puede emplear tratamiento ultrasónico u otro tipo de tratamientos de vibración para facilitar la separación de la capa 24. Para eliminar los detritus se puede emplear enjuagado post-procesado o aplicación de un gas inerte o aire. Se cree que el recubrimiento del stent 26 que está en contacto con la capa que se sacrifica 24 fallará debido a la interrupción, en la estructura de la película, por la fuerza de hinchamiento o presión. La duración seleccionada de la exposición al fluido depende de una diversidad de factores tales como la temperatura, características o tipo del material de recubrimiento, características o tipo de la capa que se sacrifica, la potencia del fluido de separación, la velocidad de separación deseada, las fuerzas de cohesión y adherencia presentes en el recubrimiento, entre otros factores. Por ejemplo, la separación se puede facilitar por agua desionizada a 37°C o a temperatura ambiente. La duración de la exposición al fluido, por ejemplo, puede ser de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 24 horas a temperatura ambiente.

Entre los modos de realización de la invención se incluyen también otros medios de separación. Por ejemplo, se puede utilizar la aplicación de láser para separar la capa que se sacrifica 24 para separación de la capa 26. La capa que se sacrifica 24 puede ser del tipo que absorbe una gran cantidad de energía y/o se desintegra fácilmente de manera que promueve la separación de la capa de recubrimiento 26.

funcionales o estructurales, paclitaxel y sus derivados funcionales y estructurales. Entre los ejemplos de derivados de rapamicina se incluyen metil rapamicina (ABT-578), 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O[2-(2-hidroxi)-etoxi]etilrapamicina y 40-O-tetrazol-rapamicina. Los ejemplos de derivados de paclitaxel incluyen docetaxel. Entre los ejemplos de antineoplásicos y/o antimetabólicos se incluyen metotrexato, azateoprina, vincristina, vinblastina, fluorouracil, hidrocloreto de doxorubicina (por ejemplo, Adriamicin[®] de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.), y mitomicina (por ejemplo Mutamicina[®] de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Ejemplos de tales antiplaquetas, anticoagulantes, antifibrina, y antitrombina incluyen heparina sodio, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolin, vapirost, prostaciclina y análogos de prostaciclina, dextrano, D-phe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamol, anticuerpo antagonista de receptor de membrana de plaquetas glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante, inhibidores de trombina tales como Angiomax[™] (Biogen, Inc. Cambridge, Mass.), bloqueantes de canal de calcio (tales como nifedipina), colchicina, antagonistas de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, lovastatina (un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un fármaco reductor del colesterol, nombre registrado Mevacor[®] de Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ), anticuerpos monoclonales (tales como los receptores específicos para Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), nitropruside, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueantes de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina (un antagonista de PDGF), óxido nítrico o donadores de óxido nítrico, super óxido dismutasas, super óxido dismutasa mimética, 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (4-amino-TEMPO), estradiol, agentes anticáncer, suplementos de dieta tales como varias vitaminas, y combinación de ellas. Entre los ejemplos de agentes anti-inflamatorios, que incluyen agentes anti-inflamatorios esteroidales y no-esteroidales, se incluyen tacrolimus, dexametasona, clorobetasol, combinaciones de ellos. Entre los ejemplos de tales sustancias citostáticas se incluyen angiopectina, inhibidores de enzima de conversión de angiotensina. tales como captopril (por ejemplo Capoten[®] y Capzide[®] de Bristol-Miers Squibb Co., Stamford Conn.), cilazapril o lisinopril (por ejemplo, Prinivil[®] y Prinzide[®] de Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ). Un ejemplo de agente antialérgico es permirolast potasio. Otras sustancias o agentes terapéuticos que pueden ser apropiados incluyen alfa.interferon, RGD bioactivo, y células epiteliales tratadas por ingeniería genética.

Las anteriores sustancias se pueden utilizar en forma de pro-fármacos o co-fármacos de las mismas. Las sustancias anteriores se han enumerado como ejemplos y no tienen carácter limitativo. Son igualmente aplicables otros agentes activos de los que se dispone hoy día o que pueden ser desarrollados en un futuro.

Ejemplos representativos de disolventes que pueden combinarse con el polímero y/o agente activo incluyen cloroformo, acetona, agua (solución salina tamponada), dimetilsulfóxido, propileno glicol, éter metílico, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, pentano, heptano, octano, nonano, decano, decalina, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, butanol, diacetona alcohol, alcohol bencílico, 2-butanona, ciclohexanona, dioxano, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno, tetracloroetano, clorobenceno, 1,1,1-tricloroetano, formamida, hexafluoroisopropanol, 1,1,1-trifluoroetano, y hexametilfosforamida, y una combinación de ellos.

Aunque se han mostrado y descrito modos de realización de la presente invención, resultará obvio para los especialistas en la técnica que se pueden hacer cambios y modificaciones sin separarse de la invención que queda definida por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método de manufactura de una estructura de stent-globo, que comprende:

5 montaje de un stent (10) que tiene tirantes (12,14) separados por regiones de huecos (16), sobre un globo (18) de una estructura de catéter (20):

formación de una capa que se sacrifica (24) sobre una de

10 las áreas del globo (18) expuestas por las regiones de huecos (16) entre los tirantes (12,14) del stent (10), y el globo (18) antes de montar el stent (10) sobre el globo (18); y

15 formación sobre el stent (10) de un recubrimiento (26) después de montar el stent (10) sobre el globo (18) con lo que las áreas del globo (18) expuestas por las regiones de huecos (16) del stent (10) están libres de recubrimiento del stent (26) que comprende

depositar un material de recubrimiento (28) sobre el stent (10), y

20 separar la capa que se sacrifica (24) del globo (18) de manera que el material de recubrimiento se separa entre los tirantes (12) en las regiones de huecos (16).

25 2. El método según la reivindicación 1, donde el montaje del stent (10) sobre el globo (18) comprende la embutición del stent (10) sobre el globo (18) de manera que quede firmemente conectado el stent (10) al globo (18).

30 3. El método según la reivindicación 1, donde la capa que se sacrifica (24) se separa por exposición del globo (18) a un fluido.

35 4. El método según la reivindicación 1, donde la capa que se sacrifica (24) incluye un material seleccionado de un grupo que consiste en oligosacárido, polisacárido, dextrosa, glucosa, heparina, una sal iónica, cloruro de potasio, sulfato de cobre, bicarbonato de sodio, sal de yodo, un amino ácido, un polímero, un agente activo, un fármaco o un co-fármaco.

5. El método según la reivindicación 1, donde la capa que se sacrifica (24) incluye un material de bajo peso molecular.

6. El método según la reivindicación 1, donde la capa que se sacrifica (24) incluye un material que tiene un parámetro de solubilidad Hildebrand igual o mayor de 8.5^2 (calorías/cm³)^{1/2}.

40 7. El método según la reivindicación 1, donde la capa que se sacrifica (24) incluye un hidrogel.

45 8. El método según la reivindicación 7, donde el hidrogel se selecciona del grupo que consiste en poli(etilen glicol), N-isopropilacrilamida, copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, copolímero plurónico injertado por poli ácido acrílico, copolímero plurónico injertado por quitosano, polipéptido mimético elastina y combinaciones y mezclas de ellos.

50

55

60

65

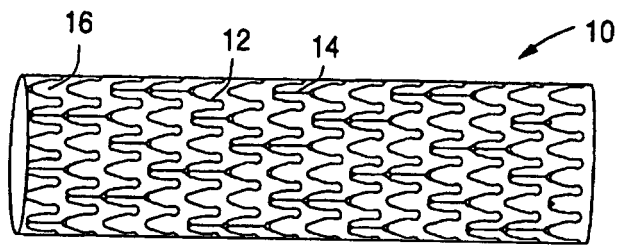


FIG. 1

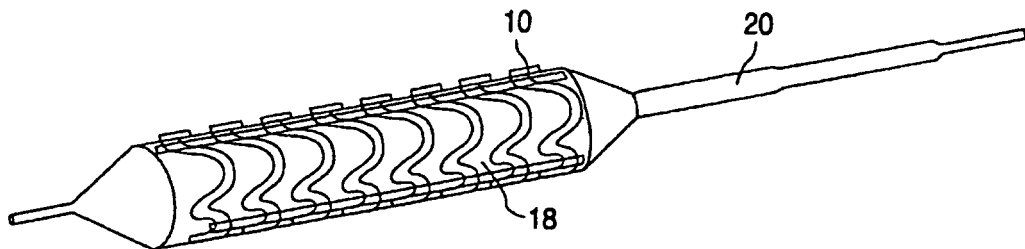


FIG. 2



FIG. 3A



FIG. 3B

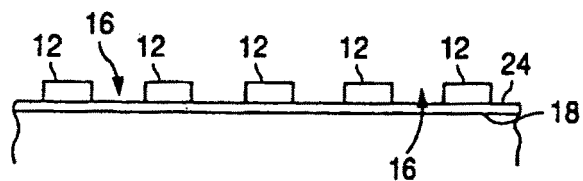


FIG. 3C

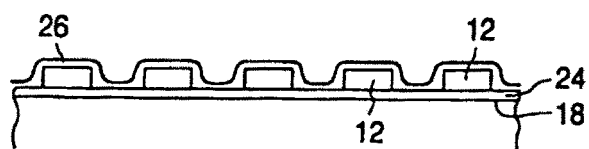


FIG. 3D

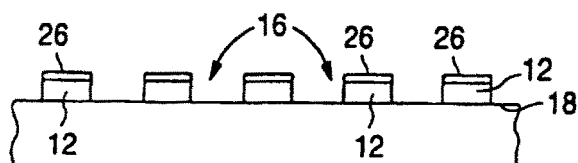


FIG. 3E



FIG. 4A

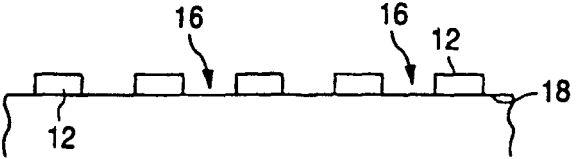


FIG. 4B

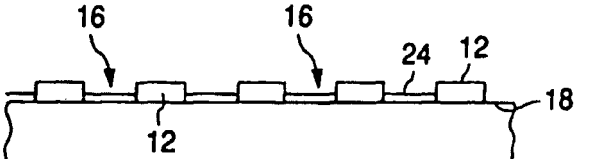


FIG. 4C

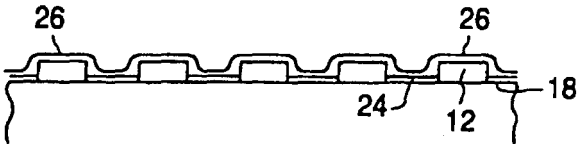


FIG. 4D

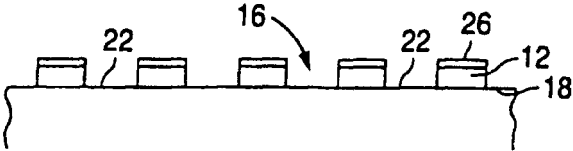


FIG. 4E