



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 281 519**

51 Int. Cl.:
A61F 2/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02737363 .8**

86 Fecha de presentación : **05.06.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1420719**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2004**

54 Título: **Dispositivo médico expansible para el suministro de un agente beneficioso.**

30 Prioridad: **20.08.2001 US 314259 P**
07.09.2001 US 948989

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2007

73 Titular/es: **Conor Medsystems, Inc.**
1003 Hamilton Court
Menlo Park, California 94025, US

72 Inventor/es: **Shanley, John, F.;**
Eigler, Neal, L.;
Park, Kinam y
Edelman, Elazer, R.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 281 519 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

Dispositivo médico expansible para el suministro de un agente beneficioso.

5 **Antecedentes del invento****1. Campo del invento**

10 El presente invento se refiere a dispositivos médicos de soporte de tejidos, y más en particular a dispositivos expansibles, no extraíbles, que se implantan dentro de una cavidad luminal corporal de un animal vivo o un humano para soportar el órgano y mantener la permeabilidad, y que puede suministrar un agente beneficioso al punto de la intervención.

15 **2. Resumen de la técnica relacionada**

Anteriormente, se han desarrollado dispositivos permanentes o biodegradables para su implantación dentro de un paso corporal para mantener la permeabilidad del paso. Estos dispositivos típicamente se introducen percutáneamente y se transportan transluminalmente hasta que se colocan en una posición deseada. Estos dispositivos se expanden a continuación mecánicamente, por ejemplo mediante la expansión de un mandril o balón situado dentro del dispositivo, 20 o se expanden de un modo autónomo liberando energía almacenada al ser activados dentro del cuerpo. Una vez expandidos dentro de la cavidad luminal, estos dispositivos, denominados stents, quedan encapsulados dentro del tejido corporal y se convierten en un implante permanente.

Entre los diseños conocidos se incluyen los stents de bobina de alambre monofilamento (Patente de EE. UU. Número 4,969,458); las jaulas metálicas soldadas (Patentes de EE. UU. Números 4,733,665 y 4,776,337); y, de modo más importante, los cilindros metálicos de paredes delgadas con ranuras axiales formadas alrededor de su pared circunferencial (Patentes de EE. UU. Números 4,733,665; 4,739,762; y 4,776,337). Los materiales de construcción conocidos que se utilizan en stents incluyen los polímeros, tejidos orgánicos y metales biocompatibles, tales como el acero inoxidable, oro, plata, tántalo, titanio, y aleaciones con memoria de forma, tales como el Nitinol. 25

Las Patentes de EE. UU. Números 4,733,665; 4,739,762; y 4,776,337, describen empalmes vasculares interluminales deformables en la forma de miembros tubulares de pared delgada con ranuras axiales que permiten que los miembros se expandan radialmente hacia fuera en contacto con un paso corporal. Después de su inserción, los miembros tubulares son expandidos mecánicamente más allá de su límite elástico y quedan así fijados permanentemente dentro del cuerpo. La Patente de EE. UU. Número 5,545,210 describe un stent tubular de pared delgada geométrica- 30 mente similar a los comentados anteriormente, pero construido con una aleación con memoria de forma de níquel y titanio ("Nitinol"), que puede ser fijado permanentemente dentro del cuerpo sin superar su límite elástico. Todos estos stents comparten una propiedad de diseño crítica: en cada diseño, las partes que sufren una deformación permanente durante la expansión del stent son prismáticas, es decir las secciones transversales de estas partes permanecen constante o cambian muy gradualmente a lo largo de su longitud a lo largo de toda su longitud activa. Estas estructuras prismáticas son idealmente adecuadas para proporcionar altos grados de deformación elástica antes de que comience la deformación permanente lo que lleva, a su vez, a unas prestaciones del dispositivo por debajo de las óptimas en propiedades importantes que incluyen la fuerza de expansión del stent, el rebobinado del stent, la estabilidad del elemento de soporte, la fijación del stent sobre catéteres de suministro de fármacos, y la radioopacidad. 35 40

La Patente de EE. UU. Número 6,241,762, que se incorpora a la presente memoria como referencia en su integridad, describe un diseño de stent no prismático que mitiga las deficiencias en prestaciones mencionadas anteriormente de los stents anteriores. Adicionalmente, las realizaciones preferidas de esta patente crean un stent con elementos de refuerzo y unión grandes, no deformables, que pueden contener agujeros sin comprometer las propiedades mecánicas de los elementos de refuerzo y unión, o del dispositivo en conjunto. Adicionalmente, estos agujeros pueden servir como depósitos grandes, protegidos, para el suministro de diversos agentes beneficiosos al punto de implantación del dispositivo. 45 50

La solicitud de patente internacional WO 98/36784 describe un método para formar un dispositivo médico expansible que comprende una pluralidad de refuerzos alargados unidos entre sí para formar un dispositivo cilíndrico expansible. El refuerzo está recubierto de dos capas de un material bioactivo. Alternativamente, el material bioactivo está dispuesto en una abertura formada en una superficie de los refuerzos. 55

La solicitud de patente internacional WO 01/66036A1, publicada después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, describe un dispositivo médico expansible que comprende una pluralidad de agujeros pasantes y un material bioactivo dispuesto en los agujeros, y describe un método para suministrar una disolución del material bioactivo en los agujeros pasantes y evaporar el disolvente. 60

De los muchos problemas que pueden plantearse en relación con el suministro local de agentes beneficiosos basado en stents, uno de los más importantes es la reestenosis. La reestenosis es una complicación importante que puede presentarse a continuación de las intervenciones vasculares, tales como la angioplastia y la implantación de stents. Definida sencillamente, la reestenosis es un proceso de cicatrización en espiral que reduce el diámetro de la luz del vaso por deposición de una matriz extracelular y por la proliferación de células vasculares de músculo liso, y que puede 65

dar lugar en definitiva a un reestrechamiento, o incluso a la reoclusión de la luz. A pesar de la introducción de técnicas quirúrgicas, dispositivos y agentes farmacéuticos mejorados, se reporta aun una tasa de reestenosis total comprendida entre el 25% y el 50% dentro de un período de seis a doce meses después de un procedimiento de angioplastia. Para afrontar esta situación, se requieren frecuentemente procedimientos de revascularización adicionales, aumentando así el traumatismo y el riesgo del paciente.

Algunas de las técnicas en desarrollo para afrontar el problema de la reestenosis incluyen la irradiación del punto de la intervención y la utilización de stents convencionales para suministrar una variedad de agentes farmacéuticos o beneficiosos a la pared del vaso traumatizado. En el último caso, un stent convencional tiene frecuentemente un recubrimiento superficial con un agente beneficioso (frecuentemente un polímero impregnado con un fármaco) y se implanta en el punto de la angioplastia. Alternativamente, se monta una vaina de polímero impregnado con fármacos sobre el stent y se despliega conjuntamente en el vaso.

Aun cuando los resultados en fase aguda de las terapias de radiación parecían prometedores inicialmente, los resultados beneficiosos a largo plazo se han limitado a la reducción en la reestenosis que se produce dentro de un stent implantado interiormente, denominada reestenosis “en el stent”. Las terapias de radiación no han sido eficaces para evitar la reestenosis en lesiones de novo. Las vainas de polímeros que cubren los refuerzos de stent han demostrado también ser problemáticas en ensayos clínicos en humanos debido al peligro de bloquear el flujo hacia arterias laterales, la aposición incompleta de refuerzos de stent sobre las paredes arteriales, y otros problemas. Los niveles inaceptablemente altos de Eventos Cardíacos Importantes (MACE) que incluyen muerte, ataques al corazón, o la necesidad de una angioplastia de repetición o cirugía de derivación en arterias coronarias, han dado como resultado la terminación anticipada de ensayos clínicos de stents cubiertos con vainas poliméricas.

Los stents convencionales con recubrimientos superficiales de diversos agentes beneficiosos, por el contrario, han presentado resultados prometedores a corto plazo. La Patente de EE. UU. Número 5,716,981, por ejemplo, describe un stent que está recubierto superficialmente con un compuesto que comprende un soporte polimérico y paclitaxel (un compuesto bien conocido que se utiliza usualmente en el tratamiento de tumores cancerosos). La patente ofrece una descripción detallada de métodos para recubrir superficies de stents, tales como la pulverización e inmersión, así como del carácter deseado del propio recubrimiento: deberá “recubrir el stent lisa y uniformemente” y “proporcionar una liberación uniforme, predecible y prolongada del factor antiangiogénico. Los recubrimientos de superficie, sin embargo, pueden proporcionar poco control real sobre la cinética de liberación de agentes beneficiosos. Estos recubrimientos son necesariamente muy delgados, típicamente de 5 a 8 micras. El área de superficie del stent es muy grande en comparación, de modo que el volumen total del agente beneficioso tiene una trayectoria de difusión muy corta para descargar en el tejido circundante.

El aumento del espesor del recubrimiento superficial tiene los efectos beneficiosos de mejorar la cinética de liberación de fármacos, incluyendo la capacidad de controlar dicha liberación, y permitir una carga de fármaco aumentada. Sin embargo, el espesor de recubrimiento aumentado da lugar a un espesor total aumentado de la pared del stent. Esto es indeseable por varias razones, incluyendo el traumatismo aumentado en la pared del vaso durante la implantación, una sección transversal de flujo reducida de la luz después de la implantación, y una vulnerabilidad aumentada del recubrimiento frente a fallos mecánicos o daños durante la expansión e implantación. El espesor del recubrimiento es uno de varios factores que afectan a la cinética de liberación del agente beneficioso, y las limitaciones del espesor limitan así el margen de las tasas, duraciones, etc. de liberación que pueden conseguirse.

Además de los perfiles de liberación inferiores a los óptimos, existen problemas adicionales con los stents de recubrimiento superficial. Los soportes poliméricos de matriz fija utilizados frecuentemente en los recubrimientos del dispositivo retienen típicamente un 30% aproximadamente del agente beneficioso en el recubrimiento indefinidamente. Puesto que estos agentes beneficiosos son con frecuencia altamente citotóxicos, pueden producirse problemas subagudos y crónicos, tales como la inflamación crónica, trombosis tardía, y curación tardía o incompleta de la pared del vaso. Adicionalmente, los propios polímeros de soporte son a menudo altamente inflamatorios para el tejido de la pared del vaso. Por otra parte, la utilización de soportes de polímero biodegradables en las superficies del stent puede dar lugar a la creación de “espacios virtuales” o huecos entre el stent y el tejido de la pared del vaso después de haberse degradado el soporte de polímero, lo cual permite un desplazamiento diferencial entre el stent y el tejido adyacente. Los problemas resultantes incluyen la microabrasión e inflamación, deriva del stent, y fallo en la reendotelización de la pared del vaso.

Otro problema importante es que la expansión del stent puede someter a tensión al recubrimiento polimérico, haciendo que el recubrimiento se deforme plásticamente o incluso se rompa, lo cual puede afectar consiguientemente a la cinética de liberación de fármacos o tener otros efectos desfavorables. Adicionalmente, la expansión de tal stent recubierto en un vaso sanguíneo aterosclerótico generará fuerzas de cortadura circunferenciales en el recubrimiento polimérico, lo cual puede dar lugar a que el recubrimiento se separe de la superficie del stent subyacente.

Tal separación puede tener nuevamente efectos desfavorables, que incluyen la embolización de fragmentos del recubrimiento provocando obstrucción vascular.

Resumen del invento

En vista de los inconvenientes de la técnica anterior, sería ventajoso crear un stent capaz de suministrar un volumen relativamente grande de un agente beneficioso a una región traumatizada en un vaso, mientras se evitan los numerosos problemas asociados con los recubrimientos de superficie que contienen agentes beneficiosos, sin aumentar el espesor de pared efectivo del stent, y sin afectar perjudicialmente a las propiedades de expansión mecánica del stent.

Sería ventajoso además disponer de un stent de este tipo, que aumentase también significativamente la profundidad disponible del depósito de agente beneficioso.

Sería también ventajoso disponer de métodos para cargar diversos agentes beneficiosos o combinaciones de agentes beneficiosos en estos depósitos profundos, que permitieran controlar la cinética de liberación de los agentes a lo largo del tiempo.

De acuerdo con uno de los aspectos del invento, un dispositivo médico expansible incluye una pluralidad de refuerzos alargados unidos entre sí para formar un dispositivo sustancialmente cilíndrico que es expansible desde un cilindro que tiene un primer diámetro hasta un cilindro que tiene un segundo diámetro, teniendo cada uno de dicha pluralidad de refuerzos un ancho de refuerzo en una dirección circunferencial y un espesor de refuerzo en una dirección radial, y al menos una abertura en al menos uno de la pluralidad de refuerzos, extendiéndose la abertura a través del refuerzo, y teniendo al menos un agente beneficioso dispuesto en al menos una abertura en una pluralidad de capas que tienen un espesor comprendido entre $2\ \mu\text{m}$ y $50\ \mu\text{m}$.

De acuerdo con otro aspecto del presente invento, un método para formar un dispositivo médico expansible incluye las operaciones de: proveer a un dispositivo médico expansible de una pluralidad de refuerzos unidos entre sí para formar un dispositivo sustancialmente cilíndrico que es expansible desde un cilindro que tiene un primer diámetro hasta un cilindro que tiene un segundo diámetro, formar al menos una abertura en al menos uno de la pluralidad de refuerzos, extendiéndose la abertura del refuerzo (al menos uno) a través del refuerzo, y disponer al menos un agente beneficioso dentro de la abertura (al menos una) en una pluralidad de capas, comprendiendo adicionalmente el método las operaciones de: suministrar dentro de la abertura (al menos una) una solución que comprende un agente beneficioso, un disolvente y opcionalmente un soporte de polímero.; evaporar el disolvente; y repetir el proceso hasta que cada abertura está llena parcial o totalmente.

Breve descripción de los dibujos

Se describirá ahora el invento con mayor detalle con referencia a las realizaciones preferidas ilustradas en los dibujos que se acompañan, en los cuales los elementos similares están identificados por los mismos números de referencia, y en los cuales:

La figura 1 es una vista en perspectiva de un dispositivo de soporte de tejido de acuerdo con una primera realización preferida del presente invento;

La figura 2 es una vista lateral ampliada de una porción del dispositivo de la figura 1;

La figura 3 es una vista lateral ampliada de un dispositivo de soporte de tejido de acuerdo con una realización preferida adicional del presente invento.

La figura 4 es una vista lateral ampliada de una porción del stent representado en la figura 3;

La figura 5 es una vista en corte transversal ampliada de una abertura;

La figura 6 es una vista en corte transversal ampliada de una abertura que no forma parte del invento, que ilustra un agente beneficioso cargado en la abertura;

La figura 7 es una vista en corte transversal ampliada de una abertura que no forma parte del invento, que ilustra un agente beneficioso cargado en la abertura y un recubrimiento delgado de un agente beneficioso;

La figura 8 es una vista en corte transversal ampliada de una abertura que no forma parte del invento, que ilustra un agente beneficioso cargado en la abertura y recubrimientos delgados de diferentes agentes beneficiosos sobre diferentes superficies del dispositivo;

La figura 9 es una vista en corte transversal ampliada de una abertura, que ilustra un agente beneficioso dispuesto en una pluralidad de capas;

La figura 10 es una vista en corte transversal ampliada de una abertura que ilustra un agente beneficioso y una capa de barrera cargada en la abertura en capas;

La figura 11A es una vista en corte transversal ampliada de una abertura que ilustra un agente beneficioso, un soporte biodegradable, y una capa de barrera cargada en la abertura en capas;

ES 2 281 519 T3

La figura 11B es un gráfico de la cinética de liberación del dispositivo de la figura 11A;

La figura 12 es una vista en corte transversal ampliada de una abertura que ilustra diferentes agentes beneficiosos, un soporte, y capas de barrera cargadas en la abertura;

La figura 13 es una vista en corte transversal ampliada de una abertura que ilustra un agente beneficioso cargado en la abertura en capas de diferentes concentraciones;

La figura 14 es una vista en corte transversal ampliada de una abertura que ilustra un agente beneficioso cargado en la abertura en capas de microesferas de diferentes tamaños;

La figura 15A es una vista en corte transversal ampliada de una abertura cónica que ilustra un agente beneficioso cargado en la abertura;

La figura 15B es una vista en corte transversal ampliada de la abertura de perfil cónico de la figura 15A con un agente beneficioso parcialmente degradado;

La figura 15C es un gráfico de la cinética de liberación del dispositivo de las figuras 15A y 15B;

La figura 16A es una vista en corte transversal ampliada de una abertura que ilustra un agente beneficioso cargado en la abertura en una forma configurada para conseguir un perfil de suministro de agente deseado;

La figura 16B es una vista en corte transversal ampliada de la abertura de la figura 16A con el agente beneficioso parcialmente degradado;

La figura 16C es un gráfico de la cinética de liberación del dispositivo de las figuras 16A y 16B;

La figura 17A es una vista en corte transversal ampliada de una abertura que ilustra el agente beneficioso cargado en la abertura en una forma esférica;

La figura 17B es un gráfico de la cinética de liberación del dispositivo de la figura 17A;

La figura 18A es una vista en corte transversal ampliada de una abertura que ilustra una pluralidad de capas de agente beneficioso y una capa de barrera con una abertura para conseguir un perfil deseado de suministro del agente;

La figura 18B es una vista en corte transversal ampliada de la abertura de la figura 18A con las capas del agente comenzando a degradarse;

La figura 18C es una vista en corte transversal ampliada de la abertura de la figura 18A con las capas de agente degradadas adicionalmente;

La figura 19 es una vista en corte transversal ampliada de una abertura que ilustra una pluralidad de capas cilíndricas de agente beneficioso.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Con referencia a las figuras 1 y 2, se representa en general con el número 10 de referencia un dispositivo de soporte de tejido de acuerdo con una realización preferida del presente invento. El dispositivo 10 de soporte de tejido incluye una pluralidad de tubos cilíndricos 12 unidos por elementos 14 de puente en forma de S. Los elementos 14 de puente permiten que el dispositivo de soporte de tejido se deforme por flexión axialmente cuando pasa a través del trayecto tortuoso del sistema vascular hasta el punto de despliegue y permiten que el dispositivo se flexione cuando es necesario para adaptarse a la curvatura de una pared del vaso a soportar. Cada uno de los tubos cilíndricos 12 tiene una pluralidad de ranuras axiales 16 que se extienden desde una superficie de extremo del tubo cilíndrico hacia una superficie de extremo opuesta.

Está formada entre las ranuras axiales 16 una red de refuerzos axiales 18 y piezas 22 de unión. Los refuerzos axiales 18 y las piezas 22 de unión están provistas de aberturas para recibir y suministrar un agente beneficioso. Como se describirá posteriormente con referencia a las figuras 9 a 17, el agente beneficioso se carga en las aberturas en capas u otras configuraciones que permitan el control sobre la cinética de liberación temporal del agente.

Cada refuerzo individual 18 está unido preferiblemente al resto de la estructura a través de un par de secciones reducidas 20, una en cada extremo, que actúan como elementos de concentración de deformación/tensión. Las secciones reducidas 20 de los refuerzos funcionan como charnelas en la estructura cilíndrica. Puesto que los elementos de concentración de tensión/deformación están diseñados para funcionar en el margen de deformación plástica de los materiales dúctiles en general, se hará referencia a los mismos como charnelas dúctiles 20. Las charnelas dúctiles 20 se describen con más detalle en la Patente de EE. UU. Número 6,241,762.

ES 2 281 519 T3

Con referencia a los dibujos y a la discusión, el “ancho” de cualquier elemento se define como su dimensión en la dirección circunferencial del cilindro. La “longitud” de cualquier elemento se define como su dimensión en la dirección axial del cilindro. El “espesor” de cualquier elemento se define como el espesor de pared del cilindro.

5 La presencia de las charnelas dúctiles 20 permite que todas las porciones restantes del dispositivo de soporte de tejido aumenten en ancho o componente orientada circunferencialmente de sus respectivos momentos de inercia rectangulares, aumentando así enormemente la resistencia mecánica y rigidez de estos elementos. El resultado neto es que la deformación elástica, y a continuación plástica, se inician y se propagan en las charnelas dúctiles 20 antes de que otros elementos estructurales del dispositivo experimenten cualquier deformación elástica significativa. La fuerza requerida para expandir el dispositivo 10 de soporte de tejido es función de geometría de las charnelas dúctiles 10 de soporte de tejido es función de geometría de las charnelas dúctiles 20, en vez de depender de la estructura del dispositivo en su conjunto, y pueden especificarse fuerzas de expansión arbitrariamente pequeñas cambiando la geometría de las charnelas virtualmente para cualquier espesor de pared del material. La capacidad de aumentar el ancho y el espesor de los refuerzos 18 y las piezas 22 de unión proporciona un área y profundidad adicionales para las aberturas de recepción del agente beneficioso.

15 En la realización preferida de las figuras 1 y 2, es deseable aumentar el ancho de los refuerzos 18 individuales entre las charnelas dúctiles 20 hasta el ancho máximo geoméricamente posible para un diámetro dado y un número de refuerzos dado ordenados alrededor del diámetro. La única limitación geométrica en el ancho del refuerzo es el ancho práctico mínimo de las ranuras axiales 16, que es aproximadamente de 0,0508 mm para mecanizado por láser. La rigidez lateral de los refuerzos 18 aumenta con el cubo del ancho del refuerzo, de modo que aumentos relativamente pequeños en el ancho del refuerzo aumentan de un modo importante la rigidez del refuerzo. El resultado neto de la inserción de las charnelas dúctiles 20 y del aumento del ancho del refuerzo es que los refuerzos 18 ya no actúan como resortes de lámina flexibles, sino que actúan como piezas esencialmente rígidas entre las charnelas dúctiles 20. Toda la expansión o compresión radial del dispositivo 10 de soporte de tejido cilíndrico es asumida por la deformación mecánica de las charnelas dúctiles 20, y la deformación en la charnela comienza con una expansión o compresión radial total muy pequeña.

20 La charnela dúctil 20 ilustrada en las figuras 1 y 2 está prevista como ejemplo de una estructura preferida que funcionará como concentrador de tensión/deformación. Pueden también utilizarse muchas otras configuraciones de concentradores de tensión/deformación en sustitución de las charnelas dúctiles del presente invento, como se muestra y describe a modo de ejemplo en la Patente de EE. UU. Número 6,241,762. Los detalles geométricos de los elementos de concentración de tensión/deformación o charnelas dúctiles 20 pueden variar enormemente para adaptar las propiedades de expansión mecánica exactas a las requeridas en una aplicación específica.

25 Aunque se ha ilustrado una configuración de dispositivo de soporte de tejido en la figura 1, que incluye charnelas dúctiles, deberá entenderse que el agente beneficioso puede estar contenido en aberturas en stents que tienen una variedad de diseños que incluyen los diseños ilustrados en la Solicitud de Patente Provisional de EE UU Número de Serie 60/314,360 presentada el 20 de agosto de 2001, y en la Solicitud de Patente Provisional de EE UU Número de Serie 09/948,987 presentada el 7 de septiembre de 2001 publicada como US 2002/0068969 A1. El presente invento que incorpora aberturas de contención para un agente beneficioso puede utilizarse también con otros diseños de stents conocidos.

30 Como se muestra en las figuras 1 a 4, están formadas al menos una, y más preferiblemente una serie de aberturas 24 mediante taladrado por láser u otros medios cualesquiera conocidos para los expertos en la técnica a intervalos a lo largo del eje neutro de los refuerzos 18. Similarmente, están formadas al menos una, y preferiblemente una serie de aberturas 26, en posiciones seleccionadas en las piezas 22 de unión. Aunque se prefiere la utilización de las aberturas 24 y 26 tanto en los refuerzos 18 como en las piezas 22 de unión, resultará claro para los expertos en la técnica que podrían formarse aberturas solamente en los refuerzos o en las piezas de unión. Pueden estar formadas también aberturas en los elementos 14 de puente. En la realización de las figuras 1 y 2, las aberturas 24, 26 son de naturaleza circular y forman agujeros cilíndricos que se extienden a través del ancho del dispositivo 10 de soporte de tejido. Resultará evidente para los expertos en la técnica, sin embargo, que podrían utilizarse, por supuesto, aberturas de cualquier forma o configuración geométrica sin apartarse del ámbito del presente invento.

35 El comportamiento de los refuerzos 18 trabajando a flexión es análogo al comportamiento de una viga o pieza estructural en I. Los elementos 32 de borde exterior de los refuerzos 18, representados en la figura 2, corresponden a la pestaña de la viga en I y soportan esfuerzos de tracción y compresión, mientras que los elementos internos 34 de los refuerzos 18 corresponden al alma de una viga en I que soporta los esfuerzos de cortadura y ayudan a evitar el pandeo y torsión de las caras. Puesto que la mayor parte de la carga de flexión es soportada por los elementos 32 de borde exterior de los refuerzos 18, una concentración de material en el mayor grado posible lejos del eje neutro da lugar a las secciones más eficientes para resistir la flexión de los refuerzos. Como resultado, puede eliminarse juiciosamente material a lo largo del eje del refuerzo para formar las aberturas 24, 26 sin afectar perjudicialmente a la resistencia mecánica y rigidez del refuerzo. Puesto que los refuerzos 18 y las piezas 22 de unión así formados permanecen esencialmente rígidos durante la expansión del stent, las aberturas 24, 26 son también no deformables.

40 Las aberturas 24, 26 en los refuerzos 18 pueden favorecer la cicatrización del punto de intervención promoviendo el recrecimiento de las células endoteliales. La disposición de las aberturas 24, 26 en los refuerzos 18 reduce efectivamente la sección transversal del refuerzo sin que disminuya la resistencia e integridad del refuerzo, como se ha descrito anteriormente. Como resultado, la distancia total a través de la cual debe producirse el recrecimiento de célu-

ES 2 281 519 T3

las endoteliales se reduce también hasta aproximadamente $63,89 \mu\text{m}$, que es aproximadamente la mitad del espesor de un stent convencional. Se cree adicionalmente que durante la inserción del dispositivo médico expansible, pueden ser arrancadas células de la capa endotelial de la pared interna del vaso por las aberturas 24, 26 y permanecer en dichas aberturas después de la implantación. La presencia de tales células endoteliales proporcionaría así una base para la cicatrización de la pared del vaso.

Las aberturas 24, 26 están cargadas con un agente, más preferiblemente un agente beneficioso, para su suministro a la pared del vaso que está soportando el dispositivo 10 de soporte de tejido.

Los términos “agente” y “agente beneficioso” en la forma en que se utilizan en la presente memoria, están previstos para admitir su interpretación más amplia y se utilizan para incluir cualquier agente o fármaco terapéutico, así como agentes inactivos tales como capas de barrera o capas de soporte. Los términos “fármaco” y “agente terapéutico” se utilizan indistintamente para hacer referencia a cualquier sustancia terapéuticamente activa que se suministre a un conducto corporal de un ser vivo para producir un efecto deseado, usualmente beneficioso. El presente invento es particularmente muy adecuado para la administración de agentes antiproliferativos (agentes antireestenosis) tales como, por ejemplo, paclitaxel y rapamicina, y antitrombinas tales como, por ejemplo, la heparina.

Los agentes beneficiosos utilizados en el presente invento incluyen agentes terapéuticos clásicos de bajo peso molecular a los que se hace referencia usualmente como fármacos que incluyen todo tipo de acciones, entre los que pueden citarse como ejemplo, sin carácter limitativo: los antiproliferativos, antitrombinas, antiplaquetas, antilípidos, antiinflamatorios, antiangiogénicos, vitaminas, inhibidores del ACE, sustancias vasoactivas, antimitóticos, inhibidores de la metello-proteinasa, donadores NO, estradiolos, y agentes antiesclerosantes, solos o en combinación. Los agentes beneficiosos incluyen también sustancias de alto peso molecular con efectos parecidos a los de los fármacos sobre tejidos objetivo, denominados agentes biológicos que incluyen, pero sin carácter limitativo: péptidos, lípidos, fármacos proteínicos, enzimas, oligonucleótidos, ribozimas, material genético, priones, virus, bacterias y células eucarióticas tales como las células endoteliales, monocitos/macrófagos, o células de músculo liso vascular, por nombrar unos cuantos ejemplos. Otros agentes beneficiosos pueden incluir, sin carácter limitativo, agentes físicos tales como microesferas, microburbujas, liposomas, isótopos radiactivos, o agentes activados por alguna otra forma de energía, tal como la luz o la energía ultrasónica, o por otras moléculas circulantes que puedan ser administradas sistémicamente. La realización del invento ilustrada en las figuras 1 y 2 puede ser refinada utilizando análisis por elementos finitos y otras técnicas para optimizar el despliegue del agente beneficioso dentro de las aberturas de los refuerzos y piezas de unión. Básicamente, la forma y posición de las aberturas 24, 26 pueden modificarse para hacer máximo el volumen de los huecos mientras se conserva la resistencia relativamente alta y la rigidez de los refuerzos 18 con respecto a las charnelas dúctiles 20.

La figura 3 ilustra una realización preferida adicional del presente invento, en la que se han utilizado los mismos números de referencia para indicar los mismos componentes. El dispositivo 100 de soporte de tejido incluye una pluralidad de tubos cilíndricos 12 unidos por elementos 14 en forma de puente. Cada uno de los tubos cilíndricos 12 tiene una pluralidad de ranuras axiales 16 que se extienden desde una superficie de extremo del tubo cilíndrico hacia una superficie de extremo opuesta. Está formada entre las ranuras axiales 16 una red de refuerzos 18 axiales y piezas 22 de unión. Cada refuerzo 18 individual está unido al resto de la estructura mediante un par de charnelas dúctiles 20, una en cada extremo, que actúan como elementos de concentración de esfuerzo/deformación. Cada una de las charnelas dúctiles 20 está formada entre una superficie 28 de arco y una superficie 29 de muesca cóncava.

A intervalos a lo largo del eje neutro de los refuerzos 18, está formada al menos una, y más preferiblemente una serie de aberturas 24' por taladrado mediante láser u otros medios cualesquiera conocidos para los expertos en la técnica. Similarmente, están formadas al menos una, y preferiblemente una serie de aberturas 26', en puntos seleccionados de las piezas 22 de unión. Aunque se prefiere la utilización de aberturas 24', 26' tanto en los refuerzos 18 como en las piezas 22 de unión, resultará claro para los expertos en la técnica que podrían formarse aberturas solamente en los refuerzos o en las piezas de unión. En la realización ilustrada, las aberturas 24' en los refuerzos 18 son generalmente rectangulares, mientras que las aberturas 26' en las piezas 22 de unión son poligonales. Sin embargo, resultará evidente para los expertos en la técnica que podrían utilizarse, por supuesto, aberturas de cualquier forma o configuración geométrica, y que la forma de las aberturas 24, 24' puede ser la misma o diferente de la forma de las aberturas 26, 26', sin apartarse del ámbito del presente invento. Como se ha descrito con detalle anteriormente, las aberturas 24', 26' pueden cargarse con un agente, más preferiblemente un agente beneficioso, para su administración al vaso en el cual está desplegado el dispositivo 100 de soporte de tejido.

Las aberturas protegidas 24, 24', 26, 26' relativamente grandes como se ha descrito anteriormente, hacen al dispositivo médico expansible del presente invento particularmente adecuado para suministrar agentes que tienen moléculas de mayor peso más raras o agentes genéticos o celulares, tales como, por ejemplo, fármacos proteínicos, enzimas, anticuerpos, oligonucleótidos de secuencia inversa, ribozimas, estructuras de gen/vector, y células, (que incluyen, sin carácter limitativo, cultivos de células endoteliales del propio paciente). Muchos de estos tipos de agentes son biodegradables o frágiles, tienen una vida muy corta o nula, deben prepararse en el momento de su uso, o no pueden precargarse en dispositivos de suministro de fármacos, tales como los stents, durante su fabricación por alguna otra razón. Las aberturas pasantes de gran calibre en el dispositivo expansible del presente invento forman áreas protegidas o receptores para facilitar la carga de tal agente bien sea en el momento de ser utilizado o anteriormente a la utilización, y para proteger el agente frente a abrasión o extrusión durante el suministro e implantación.

El volumen de agente beneficioso que puede administrarse a través de las aberturas pasantes es aproximadamente de tres a diez veces mayor que el volumen suministrado por un recubrimiento de $5\ \mu\text{m}$ que cubre un stent con la misma relación de cobertura de stent/pared del vaso. Esta capacidad de cargar una mayor cantidad de agente beneficioso proporciona varias ventajas. La mayor capacidad puede ser utilizada para administrar combinaciones de varios fármacos, cada uno con perfiles de liberación independientes, para una eficacia mejorada. También, la mayor capacidad puede utilizarse para administrar mayores cantidades de fármacos poco agresivos y para conseguir eficacia clínica sin los efectos colaterales indeseables de fármacos más potentes, tales como la cicatrización retardada de la capa endotelial.

Las aberturas pasantes disminuyen también el área de los compuestos portadores de agentes beneficiosos a los cuales se expone la superficie de la pared del vaso. Para dispositivos típicos con aberturas de carga de agentes beneficiosos, esta exposición disminuye en factores comprendidos entre 6:1 y 8:1 aproximadamente, en comparación con los stents de superficie recubierta. Esto reduce dramáticamente la exposición del tejido de la pared del vaso a soportes poliméricos y otros agentes que pueden provocar inflamación, mientras se aumenta simultáneamente la cantidad de agente beneficioso suministrado, y se mejora el control de la cinética de liberación.

La figura 4 muestra una vista ampliada de uno de los refuerzos 18 del dispositivo 100 de soporte de tejido dispuesto entre un par de charnelas dúctiles 20, cuyos refuerzos tienen una pluralidad de aberturas 24'. La figura 5 ilustra una sección transversal de una de las aberturas 24' representadas en la figura 4. La figura 6 ilustra la misma sección transversal en un ejemplo ilustrativo que no forma parte del invento, cuando se ha cargado un agente beneficioso 36 en la abertura 24' del refuerzo 18. Opcionalmente, después de cargar la abertura 24' y/o la abertura 26' con un agente beneficioso 36, la superficie exterior completa del stent puede recubrirse con una capa delgada de un agente beneficioso 38, que puede ser idéntico o diferente del agente beneficioso 36, como se muestra esquemáticamente en la figura 7 que tampoco forma parte del invento. Aun adicionalmente, otra variante del presente invento podría incluir el recubrimiento de las superficies que miran hacia fuera del stent con un primer agente beneficioso 38 al tiempo que se recubren las superficies que miran hacia adentro del stent con un agente beneficioso 39, como se ilustra en la figura 8 que tampoco forma parte del invento. La superficie que mira hacia adentro del stent se definiría como al menos la superficie del stent que, después de la expansión, forma el paso interno del vaso. La superficie que mira hacia afuera del stent se definiría como al menos la superficie del stent que, después de la expansión, está en contacto con la pared interna del vaso y la soporta directamente. El agente beneficioso 39 que recubre las superficies interiores puede ser una capa de barrera que evita que el agente beneficioso 36 pase al interior de la luz del vaso sanguíneo y se elimine en el torrente sanguíneo.

La figura 9 representa una vista en corte transversal de una abertura 24 en la cual se han cargado uno o más agentes beneficiosos en capas discretas 50. Un método para crear tales capas es suministrar una solución que comprende un soporte polimérico de agente beneficioso, y un disolvente en la abertura, y evaporar el disolvente para crear una capa maciza delgada de agente beneficioso en el soporte. Pueden utilizarse también otros métodos de administración del agente beneficioso para crear capas. De acuerdo con otro método de creación de capas, puede cargarse un agente beneficioso en las aberturas solamente si el agente es estructuralmente viable sin necesidad de un soporte. El proceso puede repetirse entonces hasta que cada abertura se llena parcial o totalmente.

En una realización típica, la profundidad total de la abertura 24 está comprendida aproximadamente entre 125 micras y 140 micras, y el espesor de una capa típica estará comprendido aproximadamente entre 2 micras y 50 micras, siendo preferiblemente de aproximadamente 12 micras. Cada capa típica tiene así individualmente un espesor de aproximadamente el doble del espesor del recubrimiento típico aplicado a stents de superficie recubierta. Habría al menos dos, y preferiblemente entre diez y doce de tales capas aproximadamente en una abertura típica, con un espesor total del agente beneficioso aproximadamente de 25 a 28 veces mayor que el de un recubrimiento de superficie típico. De acuerdo con una realización preferida del presente invento, las aberturas tienen un área de al menos $3,2 \times 10^{-3}\ \text{mm}^2$, y preferiblemente de al menos $4,5 \times 10^{-3}\ \text{mm}^2$.

Puesto que cada capa se crea independientemente, pueden impartirse a cada capa compuestos químicos y propiedades farmacocinéticas individuales. Pueden formarse numerosas disposiciones útiles de tales capas, algunas de las cuales se describirán posteriormente. Cada una de las capas puede incluir uno o más agentes en la misma proporción o en proporciones diferentes de capa a capa. Las capas pueden ser macizas, porosas, o estar impregnadas con otros fármacos o excipientes.

La figura 9 representa la disposición más simple de capas, que incluye capas idénticas 50 que forman conjuntamente una distribución homogénea y uniforme de agente beneficioso. Si el polímero de soporte comprendiese un material biodegradable, entonces se produciría sobre ambas caras de la abertura al mismo tiempo la erosión del soporte de contención de agente beneficioso, y el agente beneficioso sería liberado a un régimen aproximadamente lineal en el tiempo en correspondencia con la velocidad de erosión del soporte. Se hace referencia a esta tasa de liberación lineal o constante como perfil de administración de orden cero. La utilización de soportes biodegradables en combinación con aberturas pasantes es especialmente útil para garantizar un 100% de descarga del agente beneficioso dentro de un tiempo deseado sin crear espacios virtuales o huecos entre la superficie radialmente más exterior del stent y el tejido de la pared del vaso. Cuando se elimina el material biodegradable contenido en las aberturas pasantes, las aberturas pueden proporcionar una comunicación entre la pared del vaso cubierta por el refuerzo y el torrente sanguíneo. Tal comunicación puede acelerar la cicatrización del vaso y permitir el crecimiento hacia el interior de células y componentes extracelulares que bloquean completamente el stent en contacto con la pared del vaso. Alternativamente, algunas aberturas pasantes pueden cargarse con agente beneficioso, mientras se dejan otras sin cargar. Los agujeros

no cargados podrían proporcionar un receptáculo intermedio para el crecimiento interno de células y componentes extracelulares para bloquear el stent en posición, mientras las aberturas cargadas distribuyen el agente beneficioso.

La ventaja de la erosión completa utilizando las aberturas pasantes sobre stents con recubrimiento superficial abre nuevas posibilidades para terapias basadas en stents. En el tratamiento de arritmias cardíacas, tales como la fibrilación auricular tanto sostenida como paroxística, la taquicardia ventricular sostenida, la taquicardia supraventricular incluyendo los tipos reentrante y ectópico, y la taquicardia sinusal, varias técnicas en desarrollo intentan la ablación del tejido en las venas pulmonares o en alguna otra posición crítica utilizando diversas fuentes de energía, por ejemplo microondas, técnica a la que se hace referencia en general como ablación por radiofrecuencia, para crear una barrera para la propagación de señales eléctricas no deseadas en la forma de un tejido cicatricial. Estas técnicas han demostrado ser difíciles de controlar con precisión. Una terapia basada en stents utilizando portadores biodegradables a través de aberturas, y las técnicas asociadas descritas en la presente memoria, podrían utilizarse para suministrar un agente de ablación química según un patrón específico preciso a una zona específica para tratamiento de la fibrilación auricular, al tiempo que se garantiza que ninguna cantidad del agente de ablación inherentemente citotóxico podría quedar atrapada permanentemente en contacto con el tejido de la pared del vaso.

Si, por otra parte, el objetivo de una terapia particular es proporcionar un efecto a largo plazo, los agentes beneficiosos situados en aberturas proporcionan una ventaja igualmente importante en comparación con los dispositivos de recubrimiento superficial. En este caso, podría cargarse un compuesto que comprendiese un agente beneficioso y un soporte no biodegradable en el interior de las aberturas, preferiblemente en combinación con una capa de barrera de difusión como se describe posteriormente. Continuando con el ejemplo de las arritmias cardíacas, podría ser deseable introducir un fármaco antiarrítmico de efecto a largo plazo cerca de la desembocadura de las venas pulmonares o en algún otro punto crítico. El comportamiento de difusión transitoria de un agente beneficioso a través de una matriz de soporte no biodegradable puede ser descrito en general por la segunda ley de Fick:

$$\frac{\partial C_x}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left[D \frac{\partial C_x}{\partial x} \right]$$

donde C es la concentración de agente beneficioso en la sección transversal de abscisa x, la variable x es indistintamente el espesor de un recubrimiento de superficie o la profundidad de una abertura pasante, D es el coeficiente de difusión, y t es el tiempo. La solución de esta ecuación en derivadas parciales para una abertura pasante con una capa de barrera, tendrá la forma de una integral de probabilidad normalizada o función de error de Gauss, cuyo argumento contendrá el término

$$\frac{x}{2\sqrt{Dt}}$$

Para comparar los intervalos de tiempo a lo largo de los cuales puede mantenerse un nivel de terapia dado para recubrimientos de superficie con los correspondientes a aberturas pasantes, se puede usar la segunda ley de Fick para comparar los tiempos requeridos para conseguir concentraciones iguales en las superficies más interiores del recubrimiento y la abertura, respectivamente, es decir los valores de x y t para los cuales los argumentos de la función de error son iguales:

$$\frac{x_1}{2\sqrt{Dt_1}} = \frac{x_2}{2\sqrt{Dt_2}} \rightarrow \frac{x_1^2}{x_2^2} = \frac{t_1}{t_2}$$

La relación entre los tiempos de difusión para conseguir concentraciones comparables varía así con el cuadrado de la relación de profundidades. Una profundidad típica de abertura es 140 micras, mientras que un espesor típico de recubrimiento es aproximadamente de 5 micras; el cuadrado de esta relación es 784, lo cual significa que la duración efectiva de la terapia para aberturas pasantes es potencialmente de casi tres órdenes de magnitud mayor para aberturas pasantes que para recubrimientos de superficie de la misma composición. La no linealidad inherente de tales perfiles de liberación puede ser compensada en parte en el caso de aberturas pasantes, pero no en recubrimientos de superficie delgados, variando la concentración de agente beneficioso en capas en una abertura pasante, como se describe posteriormente. Se recordará que, además de esta gran ventaja en la duración de la administración de agente beneficioso, las aberturas pasantes son capaces de suministrar una cantidad de agente beneficioso de tres a diez veces mayor, aportando una ventaja global decisiva en terapias mantenidas. El ejemplo de difusión anterior ilustra la relación general entre profundidad y tiempo de difusión, que es característica de una clase más amplia de mecanismos de transporte de estado sólido.

El agente beneficioso que se libera hacia la superficie orientada hacia el interior o radialmente más interna, conocida como superficie orientada hacia la luz del vaso de un dispositivo expandido, puede ser transportado rápidamente fuera de la zona objetivo, por ejemplo por el torrente sanguíneo, y de este modo se pierde. Hasta la mitad del agente total cargado en tales situaciones puede no tener efecto terapéutico debido a que es arrastrado por el torrente sanguíneo. Este es probablemente el caso de todos los stents con recubrimiento de superficie, así como del dispositivo de abertura pasante de la figura 9.

La figura 10 representa un dispositivo en el cual la primera capa 52 se carga en una abertura pasante 24 de tal modo que la superficie interior de la capa es sustancialmente coplanar con la superficie 54 que mira hacia adentro del dispositivo cilíndrico. La primera capa 52 se compone de un material denominado material de barrera que bloquea o retarda la biodegradación de las capas subsiguientes en la dirección interna hacia la luz del vaso, y/o bloquea o retarda la difusión del agente beneficioso en esa dirección. La biodegradación de otras capas de difusión de agente beneficioso puede entonces continuar solamente en la dirección de la superficie 56 orientada más hacia el exterior del dispositivo, que está en contacto directo con el tejido objetivo de la pared del vaso. La capa 52 de barrera puede funcionar también para evitar la hidratación de las capas interiores de agente beneficioso y evitar así el aumento anormal de espesor de las capas internas cuando tales capas están formadas por materiales higroscópicos. La capa 52 de barrera puede comprender adicionalmente un material biodegradable que se degrade a una velocidad mucho más baja que la del material biodegradable de las otras capas, de modo que la abertura quedará eventualmente libre en su totalidad. La disposición de una capa 52 de barrera en la superficie orientada más hacia el interior de una abertura pasante garantiza así que se suministra toda la carga del agente beneficioso al área objetivo en la pared del vaso. Deberá observarse que la disposición de una capa de barrera en la superficie orientada hacia adentro de un stent con recubrimiento de superficie sin aberturas no tiene el mismo efecto, puesto que el agente beneficioso en tal recubrimiento no puede migrar a través del stent metálico hasta el área objetivo en la superficie exterior, permaneciendo simplemente atrapado en el diámetro interior del dispositivo, y no teniendo nuevamente ningún efecto terapéutico.

Pueden utilizarse capas de barrera para controlar la cinética de liberación del agente beneficioso de un modo más sofisticado. Podría utilizarse una capa 52 de barrera con un tiempo de degradación predeterminado para finalizar de liberadamente la terapia del agente beneficioso en un momento predeterminado, exponiendo las capas subyacentes a una biodegradación más rápida por ambas caras. Las capas de barrera pueden formularse también para ser activadas por un agente independiente aplicado sistémicamente. Tal agente aplicado sistémicamente podría cambiar la porosidad de la capa de barrera y/o modificar la velocidad de biodegradación de la capa de barrera o del soporte de agente beneficioso globalmente. En cada caso, la liberación del agente beneficioso podría ser activada por el médico a voluntad mediante el suministro del agente aplicado sistémicamente. Una realización adicional de la terapia activada por el médico utilizará un agente beneficioso encapsulado en microburbujas y cargado en las aberturas del dispositivo. La aplicación de energía ultrasónica desde el exterior del cuerpo podría utilizarse para colapsar las burbujas en un momento deseado, liberando el agente beneficioso para difundir hacia la superficie orientada hacia el exterior de los receptáculos. Estas técnicas de activación pueden utilizarse en combinación con las técnicas de control de cinética de liberación descritas en la presente memoria para conseguir un perfil de liberación de fármaco deseado que puede ser activado y/o interrumpido en instantes seleccionables.

La figura 11A representa una disposición de capas dispuestas en una abertura pasante en la cual capas 50 de un agente beneficioso en un material portador biodegradable alternan con capas 58 del material portador biodegradable solamente, sin ningún agente activo cargado, y está dispuesta una capa 52 de barrera en la superficie orientada hacia el interior. Como se muestra en el gráfico de cinética de liberación de la figura 11B, tal disposición libera agente beneficioso en tres ráfagas u ondas programables, consiguiendo un perfil de suministro escalonado o pulsátil. La utilización de capas de material portador sin agente activo permite la posibilidad de sincronizar la liberación del fármaco con procesos bioquímicos celulares para aumentar la eficacia.

Alternativamente, diferentes capas podrían comprender diferentes agentes beneficiosos, creándose la posibilidad de liberar agentes beneficiosos diferentes en instantes diferentes, como se muestra en la figura 12. Por ejemplo, en la figura 12, podría estar depositada una capa 60 de un agente antitrombótico en la pared orientada hacia el interior del stent, seguida por una capa 52 de barrera y capas alternativas de antiproliferativos 62 y antiinflamatorios 64. Esta configuración podría proporcionar una liberación inicial de agente antitrombótico al torrente sanguíneo con una liberación gradual simultánea de antiproliferativos intercalada con ráfagas programadas de agentes antiinflamatorios hacia la pared del vaso. Las configuraciones de estas capas pueden estar diseñadas para conseguir las ráfagas de suministro de agentes en instantes particulares coordinados con los diversos procesos naturales de cicatrización del cuerpo.

En la figura 13 se ilustra una alternativa adicional. En este caso la concentración del mismo agente beneficioso se hace variar de capa a capa, permitiendo la posibilidad de generar perfiles de liberación de forma arbitraria. Un aumento progresivo de la concentración de agente en las capas 66 al aumentar la distancia con respecto a la superficie 56 orientada hacia el exterior, por ejemplo, produce un perfil de liberación con una velocidad de liberación progresivamente creciente que sería imposible de producir en un recubrimiento de superficie delgado.

Otro método general para controlar la cinética de liberación del agente beneficioso es alterar el flujo de agente beneficioso modificando la superficie de la fuentes de elución de fármaco en función del tiempo. Esto se deduce de la primera ley de Fick que establece que el flujo molecular instantáneo es proporcional a la superficie, entre otros factores:

$$J = D \frac{\partial C}{\partial x} \rightarrow \frac{\partial N}{\partial t} = AD \frac{\partial C}{\partial x}$$

donde $\partial N/\partial t$ es el número de moléculas por unidad de tiempo, A es la superficie de elución de fármaco instantánea, D es la difusividad, y C es la concentración. La superficie de elución de fármaco de un stent con recubrimiento de

ES 2 281 519 T3

superficie es simplemente la superficie del propio stent. Puesto que este área es constante, este método de controlar la cinética de liberación no está disponible para dispositivos con recubrimiento de superficie. Las aberturas pasantes, sin embargo, ofrecen varias posibilidades para variar la superficie en función del tiempo.

5 En la realización de la figura 14, está dispuesto el agente beneficioso en las aberturas 24 en la forma de microesferas, partículas, etc. Pueden crearse entonces capas individuales 70 que contienen estas partículas. Adicionalmente, el tamaño de las partículas puede variar de una capa a otra. Para un volumen de capa dado, los tamaños de partícula más pequeños aumentan la superficie total de las partículas en esa capa, lo cual tiene el efecto de variar la superficie total del agente beneficioso de una capa a otra. Puesto que el flujo de moléculas de fármaco es proporcional a la superficie,
10 el flujo de fármaco total puede ajustarse de capa a capa cambiando el tamaño de las partículas, y el efecto neto es controlar la cinética de liberación variando el tamaño de las partículas dentro de las capas.

Un segundo método general para variar la superficie de elución de fármaco en función del tiempo consiste en cambiar la forma del área de la sección transversal del elemento portador de fármaco a lo largo del eje de la abertura.
15 La figura 15 representa una abertura 70 que tiene un corte de forma cónica en el material del propio stent. La abertura puede llenarse entonces con un agente beneficioso 72 en capas, como se ha descrito anteriormente, o de otra manera. En esta realización, puede disponerse una capa 74 de barrera en la cara orientada hacia el interior de la abertura 70 para evitar que el agente beneficioso 72 pase hacia el torrente sanguíneo. En este ejemplo, la superficie A de elución de fármaco disminuiría continuamente (véanse las figuras 15A a 15B) a medida que se erosiona el material de soporte
20 biodegradable, obteniéndose el patrón de elución de la figura 15C.

Las figura 16A representa una abertura pasante 80 cilíndrica simple en la cual se ha insertado un cono invertido 82 preformado de agente beneficioso. El resto de la abertura pasante 80 se llena entonces con una sustancia biodegradable 84 que tiene una velocidad de degradación mucho más baja o con una sustancia no biodegradable, y la abertura que
25 mira hacia el interior de la abertura pasante se sella con una capa 86 de barrera. Esta técnica se comporta de un modo opuesto a la del ejemplo anterior. La superficie A de elución de fármaco aumenta continuamente con el tiempo entre la configuración de la figura 16A y la configuración de la figura 16B, proporcionando el patrón de elución de la figura 16C.

30 Las aberturas 70 de sección transversal variable de la figura 15A y las técnicas de relleno inverso con sustancias no biodegradables de la figura 16A, pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones de agente en capas de las figuras 9 a 14 para conseguir perfiles de liberación deseados. Por ejemplo, la realización de la figura 15A puede utilizar las capas de concentración de agente variable de la figura 13 para adaptar con mayor precisión una curva de liberación a un perfil deseado.
35

El proceso de preformar el tapón 82 de agente beneficioso en una forma especial, insertarlo en una abertura pasante y rellenarlo con un segundo material, puede proporcionar también una cinética de liberación más compleja. La figura 17A representa una abertura pasante 90 en la cual se ha insertado un tapón esférico 92 de agente beneficioso. La biodegradación resultante de la esfera, en la cual el área de la sección transversal varía senoidalmente en función de la profundidad, produce una densidad de flujo que es aproximadamente una función senoidal del tiempo (figura 17B).
40 Son posibles otros resultados, por supuesto, con otros perfiles, pero ninguno de estos comportamientos más complejos podría generarse en un recubrimiento de superficie delgado de área constante.

Una realización alternativa ilustrada en las figuras 18A-18C utiliza una capa 52' de barrera con una abertura 96 para conseguir el perfil creciente de liberación de agente de la figura 16C. Como se muestra en la figura 18A, la
45 abertura 24 está provista de una capa 52 de barrera interior y múltiples capas 50 de agente beneficioso como en la realización de la figura 10. Está dispuesta una capa 52' de barrera exterior adicional en un pequeño agujero 96 para suministrar el agente a la pared del vaso. Como se muestra en las figuras 18B y 18C, las capas 50 que contienen agente beneficioso se degradan según un patrón hemisférico, lo que da como resultado una superficie creciente de liberación de agente en función del tiempo, y de este modo un perfil creciente de liberación de agente.
50

La figura 19 ilustra una realización alternativa en la cual una abertura en el dispositivo de soporte de tejido está cargada con capas cilíndricas de agente beneficioso. De acuerdo con un método de formación del dispositivo de la figura 19, se recubre todo el dispositivo con capas secuenciales 100, 102, 104, 106 de agente beneficioso. La superficie interior 54 y la superficie exterior 56 del dispositivo se rascan a continuación para eliminar el agente beneficioso de estas superficies dejando las capas cilíndricas de agente beneficioso en las aberturas. En esta realización, queda una
55 abertura central después de haber sido depositadas las capas de recubrimiento, lo que permite una comunicación entre la superficie exterior 56 y la superficie interior 54 del dispositivo de soporte de tejido.

60 En la realización de la figura 19, las capas cilíndricas se erosionan secuencialmente. Esto puede utilizarse para el suministro pulsatorio de diferentes agentes beneficiosos, para el suministro de concentraciones diferentes de agentes beneficiosos, o para el suministro del mismo agente. Como se muestra en la figura 19, los extremos de las capas cilíndricas 100, 102, 104, 106 están expuestos. Esto da lugar a un nivel de erosión bajo de las capas subyacentes durante la erosión de una capa expuesta. Alternativamente, los extremos de las capas cilíndricas pueden ser cubiertos por una
65 capa de barrera para evitar esta erosión continua de nivel bajo. Las velocidades de erosión de las capas cilíndricas pueden controlarse adicionalmente contorneando las superficies de las capas. Por ejemplo, puede disponerse una configuración de reborde o en estrella sobre las capas radialmente más interiores para proporcionar un área de superficie uniforme o una velocidad de erosión uniforme entre las capas radialmente interiores y las capas radialmente exteriores.

ES 2 281 519 T3

El contorneado de las superficies de las capas puede utilizarse también en otras realizaciones para proporcionar una variable adicional para controlar las velocidades de erosión.

5 Aun cuando se ha descrito con detalle el invento con referencia a sus realizaciones preferidas, resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden introducirse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del ámbito del presente invento, como se define en las reivindicaciones anexas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo médico expansible (10), que comprende: una pluralidad de refuerzos alargados (18), estando dichos refuerzos alargados (18) unidos entre sí para formar un dispositivo sustancialmente cilíndrico que es expansible desde un cilindro que tiene un primer diámetro hasta un cilindro que tiene un segundo diámetro; aberturas (24, 26) de refuerzo en al menos uno de la pluralidad de refuerzos alargados (18), extendiéndose las aberturas (24, 26) de refuerzo a través del refuerzo; y al menos un agente beneficioso introducido en dichas aberturas (24, 26) de refuerzo en una pluralidad de capas, donde el espesor de las capas está comprendido entre $2\ \mu\text{m}$ y $50\ \mu\text{m}$.
- 10 2. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la abertura de refuerzo (al menos una) tiene una sección transversal sustancialmente constante desde una superficie del refuerzo radialmente más exterior hasta un extremo radialmente más interior de la abertura de refuerzo (al menos una).
- 15 3. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que dicha abertura de refuerzo (al menos una) comprende una pluralidad de aberturas de refuerzo.
4. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que dicha pluralidad de capas de agente beneficioso incluyen capas de diferentes composiciones químicas.
- 20 5. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 4ª, en el que dichas composiciones químicas diferentes incluyen un compuesto de barrera y un compuesto de agente beneficioso activo.
6. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 5ª, en el que dicho compuesto de barrera tiene formada una abertura.
- 25 7. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 4ª, en el que dichas composiciones químicas diferentes incluyen agentes beneficiosos activos diferentes.
- 30 8. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 7ª, en el que dichos agentes beneficiosos activos diferentes incluyen agentes antitrombóticos y agentes antiproliferativos.
9. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que dicha pluralidad de capas de agente beneficioso incluyen capas de agente beneficioso que tienen la misma composición química con concentraciones diferentes.
- 35 10. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que dicha pluralidad de capas de agente beneficioso incluyen una capa de barrera en una posición radialmente más interior en la abertura de refuerzo (al menos una).
- 40 11. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la pluralidad de capas de agente beneficioso incluyen una capa de barrera entre dos capas de agente beneficioso activas.
12. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que dicho agente beneficioso está formulado para activarse mediante un agente aplicado sistémicamente.
- 45 13. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 12ª, en el que dicho agente aplicado sistémicamente consiste en ultrasonidos.
- 50 14. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 12ª, en el que dicho agente aplicado sistémicamente es un agente químico.
15. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el agente beneficioso está contenido en microesferas.
- 55 16. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 15ª, en el que dicha pluralidad de capas incluye capas con microesferas de diferentes tamaños.
17. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la abertura de refuerzo (al menos una) tiene una forma configurada para variar la velocidad de liberación de un agente beneficioso a lo largo del tiempo.
- 60 18. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el agente beneficioso está dispuesto en la abertura de refuerzo (al menos una) en un soporte biodegradable.
- 65 19. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el agente beneficioso está configurado para difundir desde un soporte en la abertura de refuerzo (al menos una).

ES 2 281 519 T3

20. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que las capas de agente beneficioso incluyen una capa de barrera biodegradable configurada para finalizar una terapia en un tiempo predeterminado.
- 5 21. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el agente beneficioso es paclitaxel, o un análogo o derivado del mismo.
22. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el agente beneficioso es rapamicina o un análogo o derivado del mismo.
- 10 23. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la abertura (al menos una) comprende una pluralidad de aberturas que contienen el agente beneficioso y una pluralidad de aberturas que quedan abiertas para fines de anclaje.
- 15 24. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que las capas de la pluralidad de capas de agente beneficioso son sustancialmente cilíndricas.
- 20 25. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, que comprende adicionalmente una capa de barrera en una primera superficie de la pluralidad de refuerzos, que evita sustancialmente el suministro de un agente beneficioso activo desde la abertura de refuerzo (al menos una) hasta la primera superficie de los refuerzos.
- 26 26. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 25ª, en el que la capa de barrera está dispuesta como recubrimiento del dispositivo.
27. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 25ª, en el que la capa de barrera está cargada en la abertura de refuerzo (al menos una).
- 25 28. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, que comprende adicionalmente una capa de barrera dispuesta en el extremo radial más interior de la abertura de refuerzo (al menos una), degradándose la capa de barrera más lentamente que las capas de agente beneficioso, y evitando sustancialmente la capa de barrera el paso de fluido a través de la misma.
- 30 29. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el agente beneficioso es un fármaco proteínico.
- 35 30. Un dispositivo médico expansible de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que las capas de agente beneficioso están dispuestas una sobre otra en la dirección radial.
31. Un método de formación de un dispositivo médico expansible (10), cuyo método comprende las operaciones de: disponer un dispositivo médico expansible con una pluralidad de refuerzos alargados (18), estando dichos refuerzos unidos entre sí para formar un dispositivo sustancialmente cilíndrico que es expansible desde un cilindro que tiene un primer diámetro hasta un cilindro que tiene un segundo diámetro; formar al menos una abertura (24, 26) de refuerzo en al menos uno de la pluralidad de refuerzos alargados (18), extendiéndose las aberturas (24, 26) de refuerzo (al menos una) a través del refuerzo; e introducir al menos un agente beneficioso en la abertura de refuerzo (al menos una) en una pluralidad de capas, cuyo método comprende adicionalmente las operaciones de: introducir una solución que comprende un agente beneficioso, un disolvente, y opcionalmente un soporte polimérico, en la abertura (al menos una); evaporar el disolvente; y repetir el proceso hasta que cada abertura está total o parcialmente llena.
- 45 32. Un método de acuerdo con la reivindicación 31ª, en el que la abertura de refuerzo (al menos una) tiene una sección transversal sustancialmente constante desde una superficie radialmente más exterior del refuerzo hasta un extremo radialmente más interior de la abertura de refuerzo (al menos una).
- 50 33. Un método de acuerdo con la reivindicación 31ª, en el que dicha abertura de refuerzo (al menos una) comprende una pluralidad de aberturas de refuerzo.
- 55 34. Un método de acuerdo con la reivindicación 31ª, en la que el agente beneficioso suministrado es paclitaxel o un análogo o derivado del mismo.
35. Un método de acuerdo con la reivindicación 31ª, en el que el agente beneficioso suministrado es rapamicina o un análogo o derivado del mismo.
- 60 36. Un método de acuerdo con la reivindicación 31ª, en el que el agente beneficioso suministrado es un fármaco proteínico.
37. Un método de acuerdo con la reivindicación 31ª, que comprenden de adicionalmente la operación de disponer una capa de barrera para evitar sustancialmente que un agente beneficioso activo sea suministrado desde la abertura de refuerzo (al menos una) a una cara del dispositivo médico, mientras permite que el agente beneficioso activo sea suministrado a la otra cara del dispositivo médico.
- 65

ES 2 281 519 T3

38. Un método de acuerdo con la reivindicación 37^a, en el que la capa de barrera está dispuesta como recubrimiento sobre el dispositivo.

5 39. Un método de acuerdo con la reivindicación 37^a, en el que la capa de barrera se carga en las aberturas de refuerzo.

40. Un método de acuerdo con la reivindicación 31^a, en el que las capas de agente beneficioso se disponen una sobre otra en la dirección radial.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

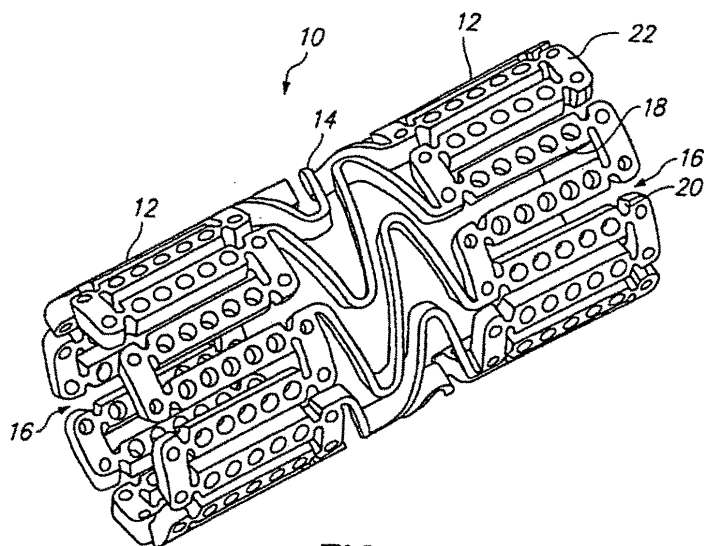


FIG. 1

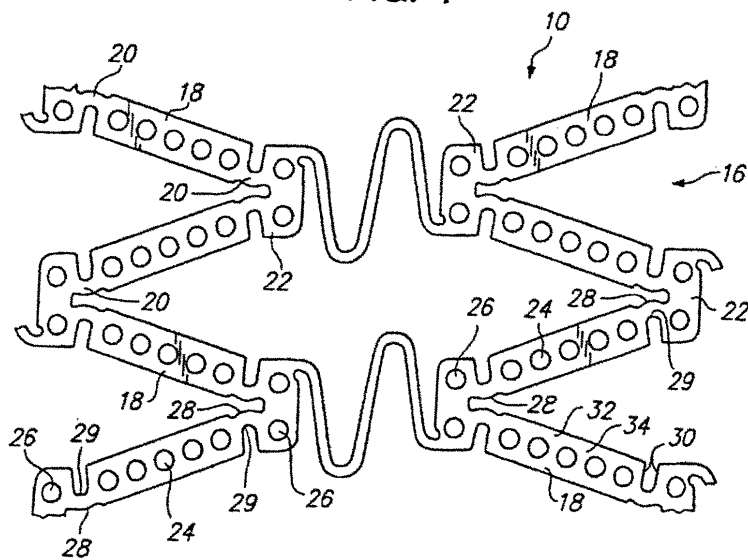


FIG. 2

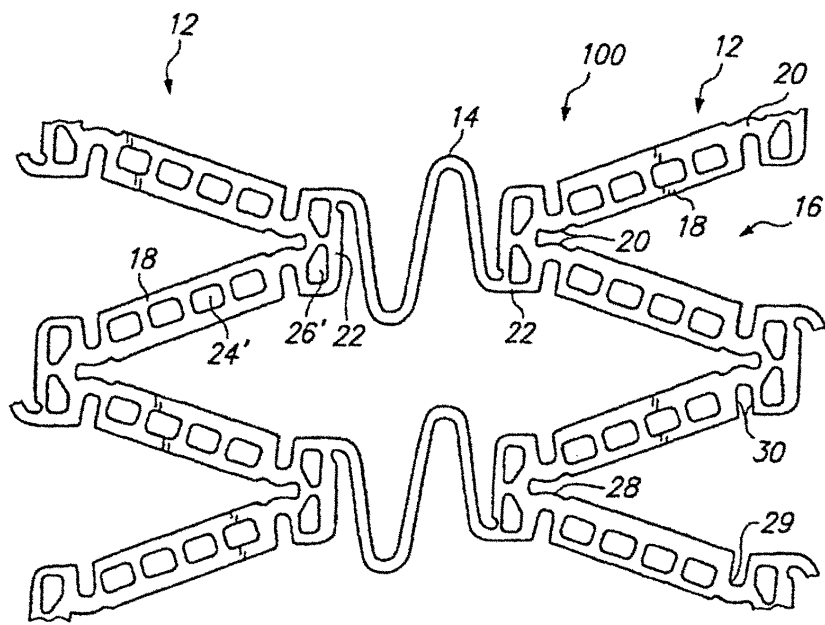


FIG. 3

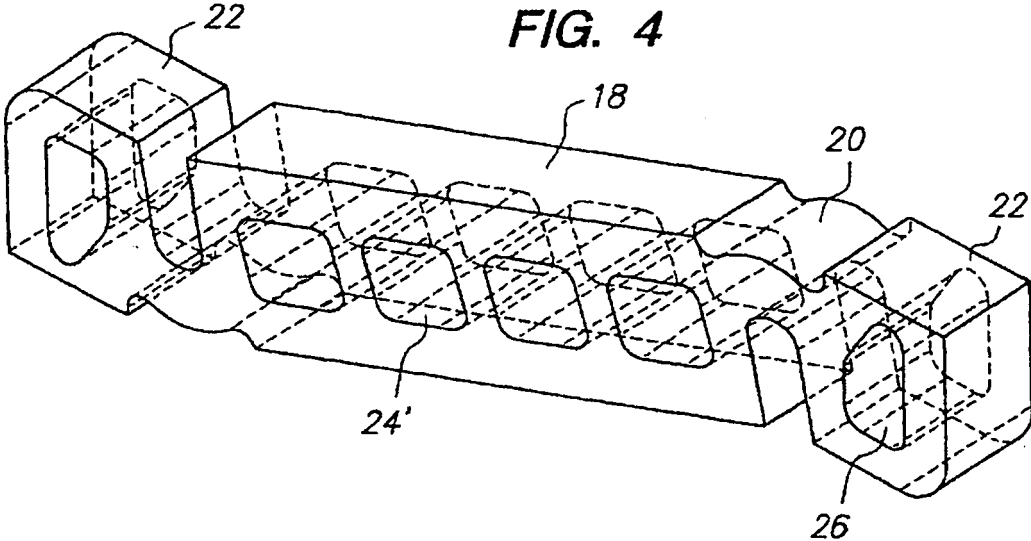


FIG. 5

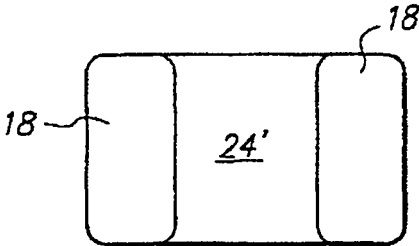


FIG. 6

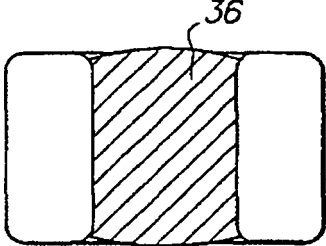


FIG. 7

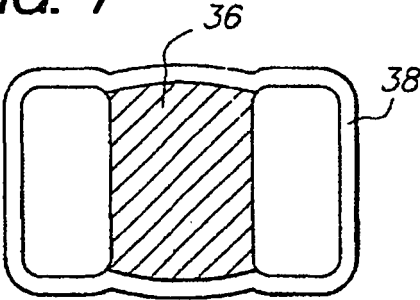


FIG. 8

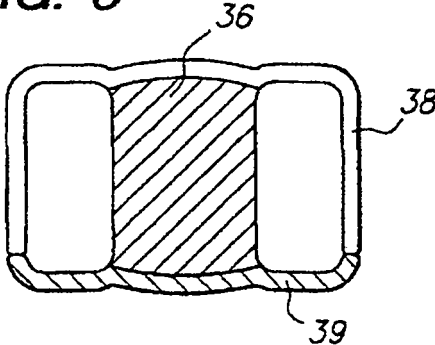


FIG. 9

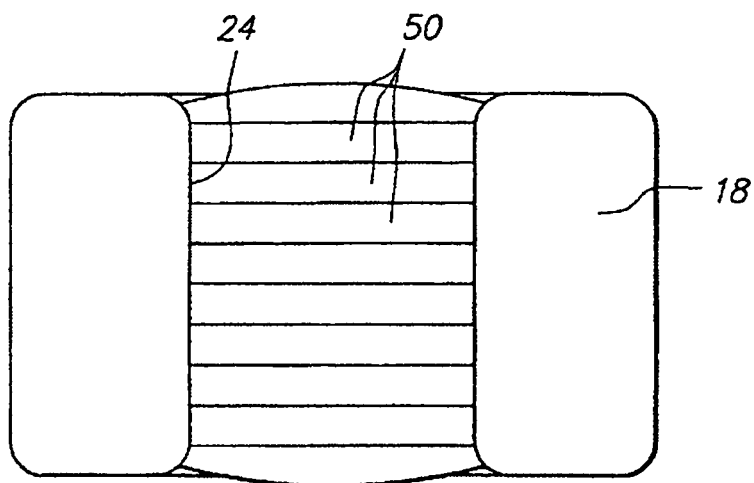


FIG. 10

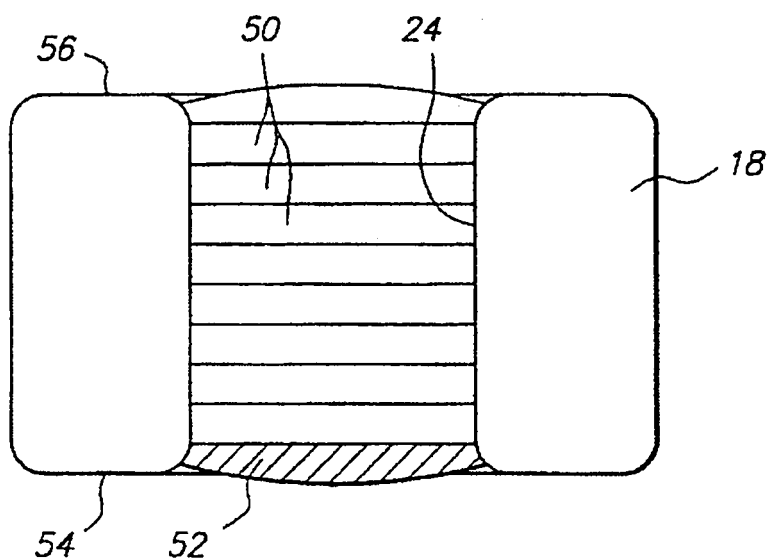


FIG. 11A

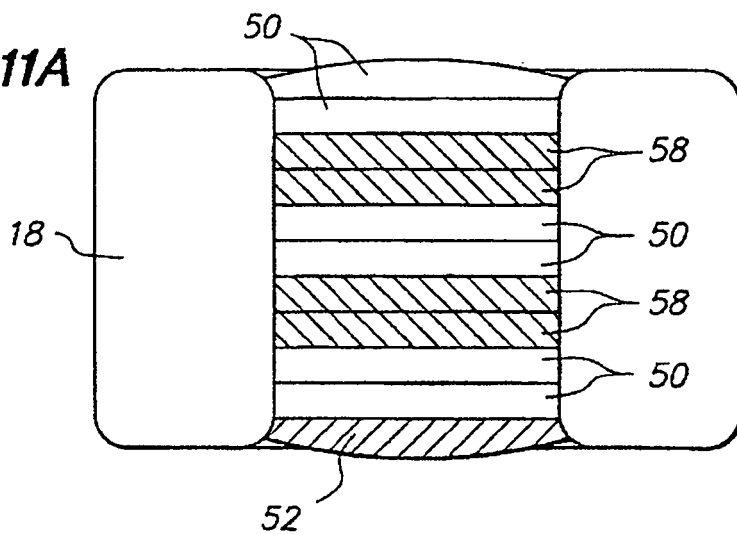


FIG. 11B

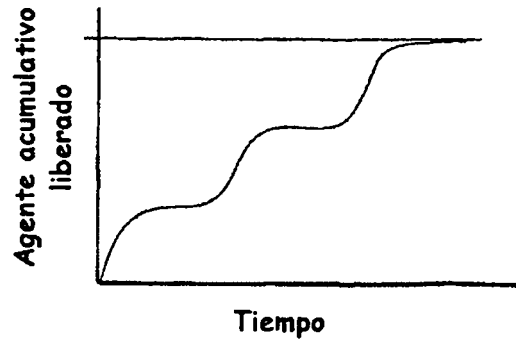


FIG. 12

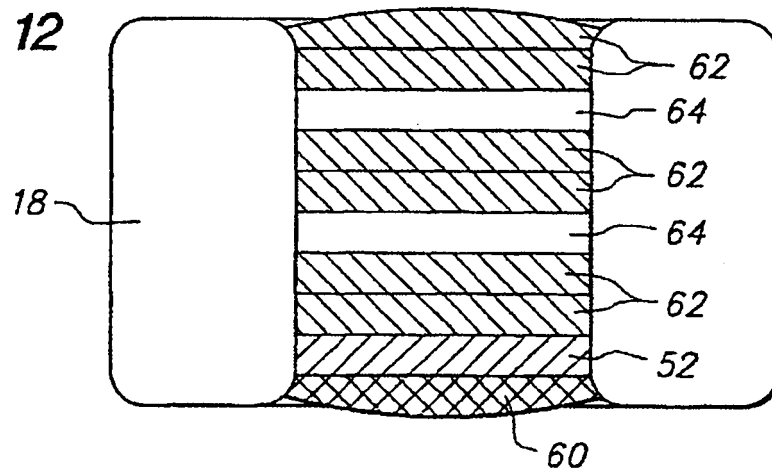


FIG. 13

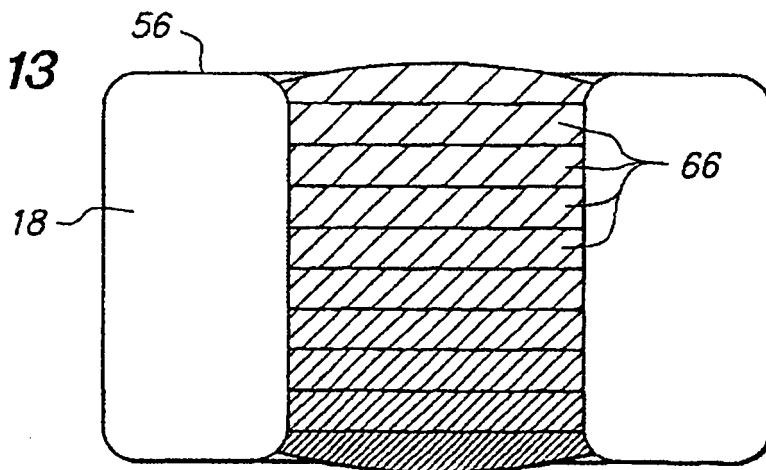


FIG. 14

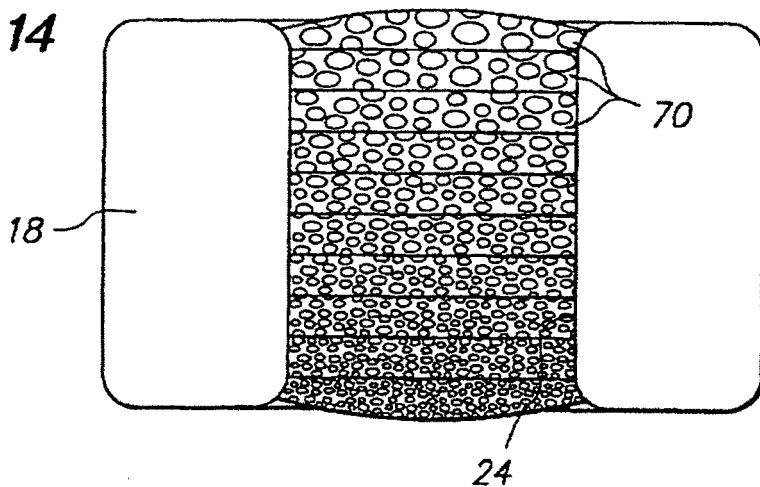


FIG. 15A

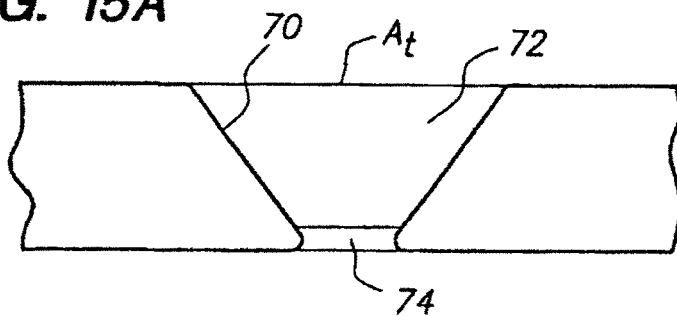


FIG. 15B

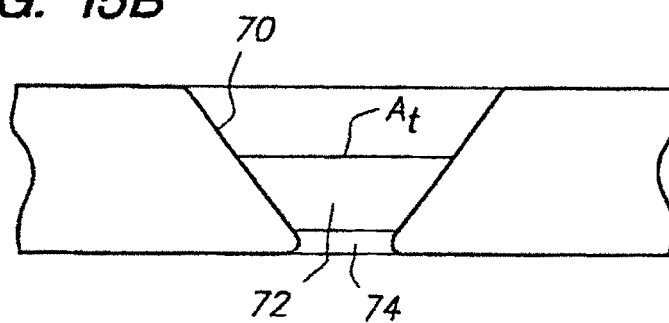


FIG. 15C

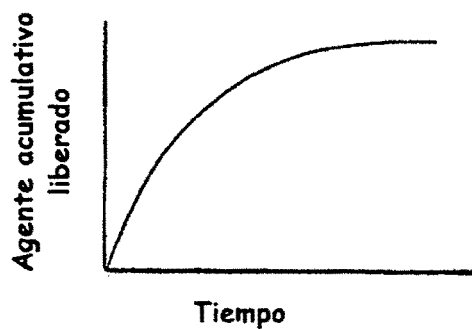


FIG. 16A

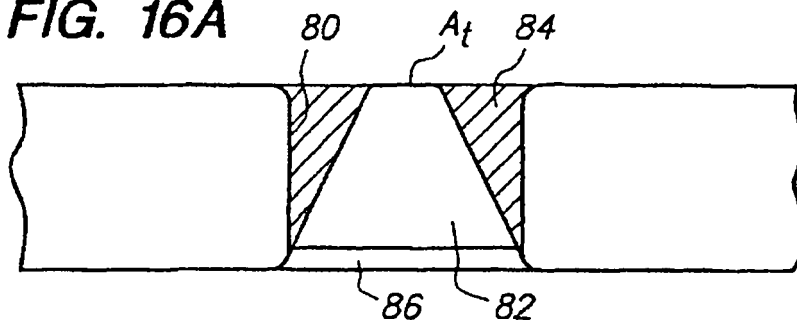


FIG. 16B

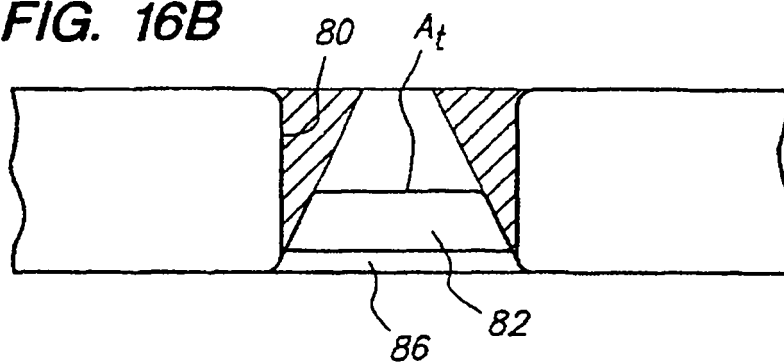


FIG. 17A

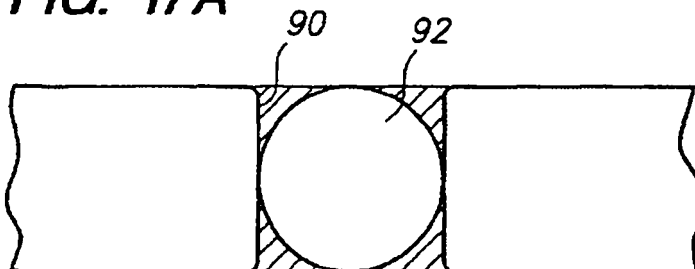


FIG. 16C

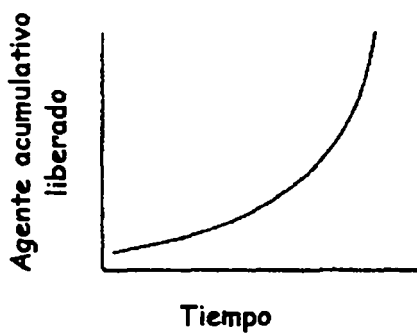


FIG. 17B

