



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 268 740**

51 Int. Cl.:  
**A61F 2/06** (2006.01)  
**A61N 5/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98100010 .2**  
86 Fecha de presentación : **02.01.1998**  
87 Número de publicación de la solicitud: **0857470**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.1998**

54 Título: **Procedimiento de producción de un stent para angioplastia.**

30 Prioridad: **09.01.1997 IT TO97A0012**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2007**

73 Titular/es: **SORIN BIOMEDICA CARDIO S.R.L.**  
**Via Crescentino**  
**13040 Saluggia, Vercelli, IT**

72 Inventor/es: **Vallana, Franco;**  
**Chinaglia, Benito;**  
**Curcio, Maria y**  
**Rolando, Giovanni**

74 Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

ES 2 268 740 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).

## ES 2 268 740 T3

### DESCRIPCIÓN

Procedimiento de producción de un stent para angioplastia.

5 La presente invención se refiere generalmente a un método para la producción de una cánula intraluminal reticular metálica autoexpansible o “stent” para angioplastia.

10 El término stent está destinado generalmente a indicar un dispositivo destinado a la aplicación endoluminal (por ejemplo, en un vaso sanguíneo) efectuada habitualmente por cateterismo, con la expansión subsiguiente en posición para el soporte local del lumen. El propósito principal de esto es evitar el restablecimiento de un lugar estenótico en el lugar tratado. Debe apreciarse que el uso de estructuras substancialmente similares para efectuar la expansión y anclaje en posición de injertos vasculares ya ha sido propuesta en la técnica: naturalmente, esta posible extensión del campo de aplicación debe ser vista también como que está incluida en el ámbito de la invención.

15 Para un repaso general de stents vasculares, sería útil consultar el trabajo “Textbook of Interventional Cardiology” editado por Eric J. Topol, W. B. Saunders Company, 1994 y, en particular, la sección IV del volumen II, titulada “Coronary stenting”.

20 Muchos documentos de patente han abordado este problema, tales como, por ejemplo, los documentos US-A-4776337, US-A-4800882, US-A-4907336, US-A-4886062, US-A-4830003, US-A-4856516, US-A-4768507 y US-A-4503569.

25 Un problema que no está todavía completamente resuelto con relación al implante de un stent está relacionado con la reestenosis que, dependiendo del tipo de lumen en cuestión, puede ser más o menos probable que ocurra. Varios estudios han mostrado que el mecanismo principal que causa reestenosis después de la operación de implante de stent es una hiperplasia de la neointima mediada por las células del músculo liso.

30 Se ha apreciado, sin embargo, que la radiación nuclear, en particular la radiación  $\beta$ , inhibe la formación de la neointima. Por lo tanto, la fabricación de un stent capaz de emitir radiación nuclear ya ha sido propuesta: de esta manera, después del implante, los tejidos que lo rodean empiezan a ser irradiados, lo que inhibe la hiperplasia mencionada anteriormente.

35 Con este fin, se inyectan átomos del radionúclido  $P^{32}$ , por medio de un ciclotrón, en la superficie de un stent hecho de material convencional, por ejemplo de acero inoxidable, antes de ser implantado (véase “Radioactive Stents for the Prevention of Neointimal Hyperplasia” de Tim A. Fischell, de “Endoluminal Stenting” capítulo 18, p. 134 (1996) editado por W. B. Saunders Company Ltd y el documento EP-A-0593136).

40 De acuerdo con una técnica similar (véase “Technical and Engineering Aspects of Stents Which May Be Either Permanent or Removable” de R. Makkar y otros, de “Endoluminal Stenting”, capítulo 32, p. 230, (1996) editado por W. B. Saunders Company Ltd), un stent de titanio se bombardea con protones que tienen una energía equivalente a 8 MeV, que provoca la reacción  $Ti^{48}(p, n)V^{48}$ , llevando también en este caso a la formación de un núcleo radiactivo.

45 Estos métodos requieren el uso de equipamiento muy complicado, tal como un ciclotrón, para acelerar las partículas cargadas. Además, ya que estas partículas están retenidas en la capa superficial del cuerpo de stent, debe estar provisto un sofisticado sistema para mover esta última con el fin de exponer el máximo posible de su superficie al haz de partículas.

50 En conjunto, por lo tanto, estas técnicas conocidas, aunque válidas para la investigación, no son apropiadas para la producción en masa de stents radiactivos.

El documento US-A-5395300 divulga un método para fabricar un núcleo radiactivo de stent para uso en tratamiento de tumores en el cuerpo humano sometiéndolo a una fibra fina alargada de iridio a radiación de haz de neutrones.

55 El documento WO-95/30384 divulga un stent con un núcleo central formado por un material que es opaco con respecto a la formación de imagen fluoroscópica, por ejemplo tantalio o platino.

60 El documento EP-809998 -que es técnica anterior según el artículo 54(3) CPE para los estados designados comunes- se refiere a una endoprótesis que tiene una estructura de cuerpo que incluye un primer material que tiene un número atómico medio mayor que 24 y un segundo material diferente del primero, con un coeficiente de absorción de masa efectivo para proporcionar una proporción dada de una intensidad de un rayo X incidente sobre una intensidad de un rayo X transmitido.

65 El objeto de la presente invención es el de superar las desventajas anteriores, y la invención tiene las características a las que se hace referencia de manera específica en las siguientes reivindicaciones.

En el stent del método de la invención, las propiedades de los dos materiales diferentes de los que está formada se explotan con el máximo provecho: en particular, el primer material da al stent la resistencia estructural y las propieda-

## ES 2 268 740 T3

des mecánicas deseadas, mientras que el segundo material posibilita la emisión de radiación nuclear con las ventajas anteriores que se refieren al efecto de inhibir la formación de la neoíntima.

5 Los materiales usados convencionalmente para la producción de stents pueden ser usados como un primer material, por ejemplo acero inoxidable, mientras que el tantalio, el iridio y mezclas de estos se usan como segundo material.

10 La elección del segundo material puede estar dictada por consideraciones de su compatibilidad con el primer material, por el tamaño de la sección de activación deseada, y por las características del radionúclido que se forma a continuación de la exposición al flujo de neutrones.

15 La técnica básica para la fabricación de este stent constituye un factor que no es en sí mismo influyente en el contexto de la invención, que es aplicable independientemente de si los stents se forman a partir de un alambre o un microtubo.

Conseguir la radiactivación del segundo material por medio de neutrones tiene ventajas de funcionamiento significativas cuando se compara con los métodos conocidos que requieren el uso de partículas cargadas.

20 En primer lugar, los neutrones están generados en reactores de fisión convencionales que están más extendidos y se entienden más fácilmente que los aceleradores de partícula. Estos reactores también producen muy altos flujos de neutrones (hasta  $10^{14}$  n/cm<sup>2</sup>\*s), de modo que la radiactivación se puede conseguir en un periodo de tiempo muy corto.

25 En segundo lugar, a diferencia de las partículas cargadas, los neutrones no son en realidad absorbidos por los materiales usados normalmente para el cuerpo del stent. Por lo tanto, el tratamiento de radiactivación de acuerdo con la invención puede ser efectuado sin girar o mover de otro modo el stent, sino simplemente exponiéndola al flujo de neutrones que es capaz de activar incluso las porciones del segundo material no expuestas directamente a él después de haber pasado a través de porciones del primer material.

30 Ventajas y características adicionales de la presente invención quedarán claras a partir de la siguiente descripción detallada dada a modo de ejemplo no limitativo y en referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

la figura 1 es una vista general en perspectiva de un stent formado de acuerdo con el método de la invención;

35 la figura 2 es una vista a escala ampliada de un detalle de la figura 1;

la figura 3 es un diagrama a escala logarítmica que muestra la actividad de varios radionúclidos como una función del tiempo transcurrido desde su activación;

40 la figura 4 es una vista de un detalle de un stent de acuerdo con una realización diferente del método de la invención;

y

la figura 5 es una vista de un detalle de un stent de acuerdo con una realización adicional del método de la invención.

45 Un stent (figura 1) tiene un cuerpo 10 que comprende una envoltura generalmente tubular con una pared que tiene una estructura perforada entrelazada o en forma de malla, un ejemplo de la cual puede ser vista a escala ampliada en la figura 2. El cuerpo 10 es capaz de ser dilatado en uso desde una posición contraída radialmente a una posición expandida radialmente. Ésta incluye (figura 2) una estructura 12 de soporte hecha de un primer material capaz de soportar esta dilatación sin perder su integridad estructural. La estructura 12 de soporte hecha, por ejemplo, de acero  
50 AISI 316 L, se obtiene de un microtubo que se somete subsecuentemente a una operación para cortar los orificios, usando métodos conocidos que forman el objeto de un cuerpo bastante extenso de bibliografía y que por lo tanto no requieren descripción detallada en este contexto.

55 Una capa 14 de Ta de un grosor igual a aproximadamente 1/100 del grosor del cuerpo, que habitualmente está entre 0,07 y 0,1 mm, es depositada sobre toda la superficie exterior de la estructura 12 de soporte. La capa 14 puede, por ejemplo, ser depositada usando un proceso PVD (deposición física de vapor) efectuado en vacío con un aparato de pulverización catódica o usando técnicas galvánicas.

60 Por lo tanto, exponiendo el stent revestido a un flujo de neutrones, por ejemplo en un reactor de fisión, se generan núclidos radiactivos, principalmente en relación con los núcleos de tantalio de acuerdo con la reacción  $Ta^{181}(n, \gamma) Ta^{182}$ .

65 Reacciones similares tienen también lugar en relación con los núcleos de  $Fe^{58}$  y  $Cr^{50}$  presentes en el acero de la estructura de soporte, llevando a la formación de los núclidos radiactivos  $Fe^{59}$  y  $Cr^{51}$ , aunque en menor medida que para el tantalio.

## ES 2 268 740 T3

La ecuación que expresa la variación sobre el tiempo de la actividad de un radioisótopo dado (expresado como el número de desintegraciones por unidad de tiempo) es como sigue:

$$A_i = \frac{m_i P_i}{M_i} N \cdot \sigma_i \phi (1 - e^{-\lambda_i t_1}) e^{-\lambda_i t_2}$$

En la que:

$A_i$  = la actividad (desintegraciones/seg) del radionúclido

$P_i$  = porcentaje isotópico

$m_i$  = masa del elemento i(g)

$M_i$  = masa atómica

$N$  = número de Avogadro

$\sigma_i$  = sección de corte (cm<sup>2</sup>)

$\phi$  = flujo de neutrones (n/cm<sup>2</sup>.s)

$\lambda_i$  = constante de degradación =  $0.693/T_{1/2}$

$t_1$  = tiempo de irradiación

$t_2$  = tiempo desde el final de la irradiación

Utilizando esta ecuación, se obtiene el gráfico mostrado en la figura 3, que muestra la variación en la actividad (expresada en unidades arbitrarias) de los radionúclidos principales ( $Fe^{59}$ ,  $Cr^{51}$ ,  $Ta^{182}$ ) que se forman a continuación de la irradiación de neutrones de un stent del tipo descrito anteriormente, como una función del tiempo transcurrido desde la irradiación.

Se apreciará que, después de varios meses, la única actividad significativa es la del  $Ta^{182}$  que emite radiación  $\beta$  de energía máxima igual a 0,43 MeV y tiene una vida media de 112 días. Esta radiación de energía media y de baja duración es particularmente adecuada para impedir la reestenosis.

A partir del conocimiento de los patrones de degradación del tipo mostrado en la figura 3, y el valor óptimo para las aplicaciones médicas de actividad radiactiva, es posible por lo tanto determinar el momento más favorable para el implante de un stent que ha sido sometido al tratamiento de radiactivación descrito anteriormente.

Mientras se espera el momento apropiado, el stent se puede someter a otras operaciones tales como ser revestido con una película de carbono altamente biocompatible o, si no se ha hecho previamente, envasado y esterilización.

Repitiendo las operaciones descritas anteriormente, pero reemplazando la capa de tantalio con una capa de iridio de 1  $\mu$ m de grosor, se obtiene un stent radiactivo a continuación de la formación del radionúclido  $Ir^{192}$ , cuya variación en actividad a lo largo del tiempo se puede determinar considerando la línea relacionada de la figura 3.

El  $Ir^{192}$  también emite radiación  $\beta$ , aunque de energía mucho mayor (0,68 MeV), y con una media vida más corta (74,5 días) que el  $Ta^{182}$ . Utilizar iridio posibilita que se corrija una profundidad de penetración mayor por la radiación sobre un periodo de tiempo más corto.

La figura 4 ilustra un alambre utilizable con técnicas conocidas para la producción de un stent que tiene propiedades similares a la descrita anteriormente. En este caso también, tiene una estructura interna 12 de soporte hecha de acero AISI 316 L, que puede ser revestida, por ejemplo, usando técnicas galvánicas o de pulverización catódica, con una capa 14 de tantalio o iridio que es radiactivada subsecuentemente mediante operaciones similares a las descritas anteriormente.

De acuerdo con la invención, también es posible invertir las posiciones de la estructura de soporte y la estructura radiactiva en el alambre, de manera que ésta última esté posicionada en el interior. Un alambre de este tipo se puede formar, por ejemplo, usando técnicas de coextrusión del tipo DFT (formación de tubos mediante ángulos trefilados).

## ES 2 268 740 T3

La figura 5 muestra una realización adicional de la presente invención. En este caso, la estructura 14 del segundo material radiactivable está hecha en la forma de una pluralidad de piezas insertas alojadas en respectivos rebajes formados en la superficie de la estructura 12 de soporte. Las piezas insertas pueden ser unidas a la estructura de soporte usando técnicas conocidas de soldadura, montaje, inclusión y similares.

5

Naturalmente, se entiende que mientras el principio de la invención permanezca igual, los detalles de fabricación pueden ser variados ampliamente con respecto a los descritos anteriormente, sin por ello salir del alcance de la presente invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Un método para la producción de un stent que tiene un cuerpo (10) en forma de envoltura generalmente tubular capaz de ser dilatada en uso desde una posición contraída radialmente hasta una posición expandida radialmente, incluyendo dicho cuerpo una estructura (12) de soporte hecha de un primer material capaz de soportar esta dilatación sin perder su integridad estructural, estipulando dicho método la combinación de al menos una porción de la estructura (12) de soporte con una estructura (14) hecha de un segundo material que es radiactivable, **caracterizándose** dicho método porque estipula seleccionar dicho segundo material desde iridio, o tantalio y mezclas de ellos, y exponiendo subsecuentemente el cuerpo (10) así formado a un flujo de neutrones con el fin de hacer radiactivo el segundo material.

10 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha asociación de la estructura radiactivable (14) con la estructura (12) de soporte se consigue por medio de técnicas galvánicas o pulverización catódica.

15 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha asociación de la estructura radiactivable (14) con la estructura (12) de soporte se consigue por medio de coextrusión.

20 4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha asociación de la estructura radiactiva (14) con la estructura (12) de soporte se consigue por medio de soldadura, montaje o inclusión.

25 5. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque dicho cuerpo (10) se cubre con una película de carbono.

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

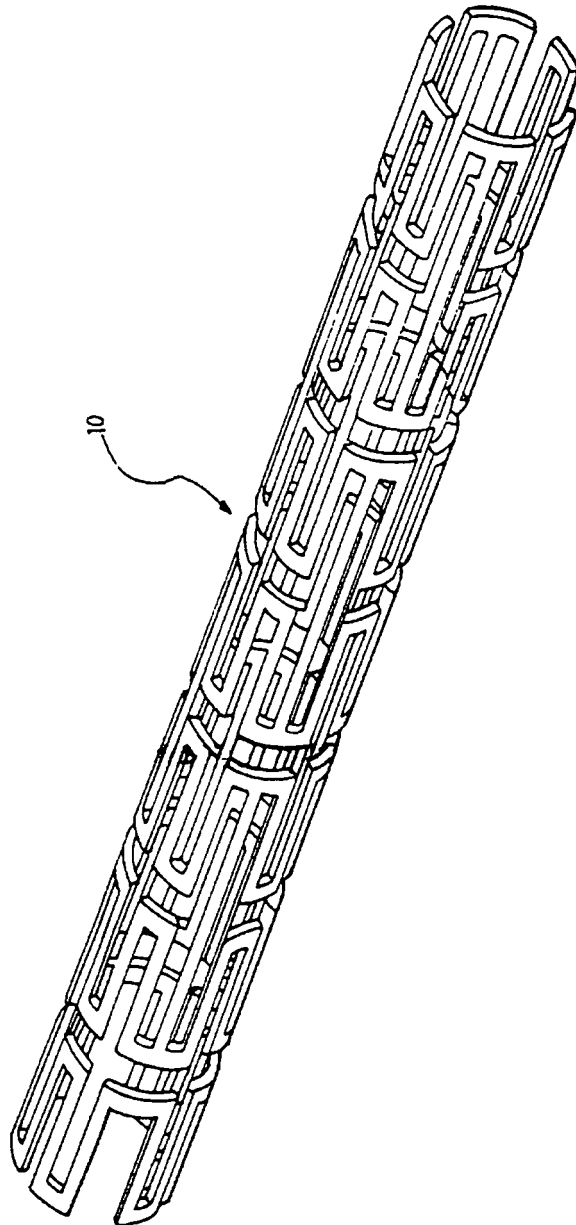


FIG. 2

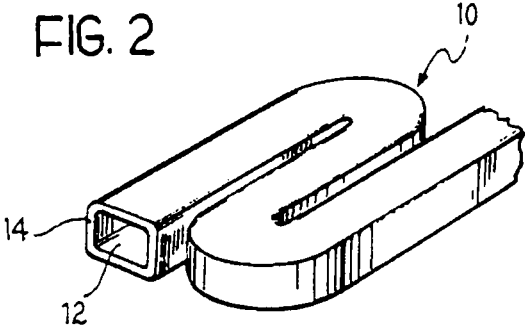


FIG. 3

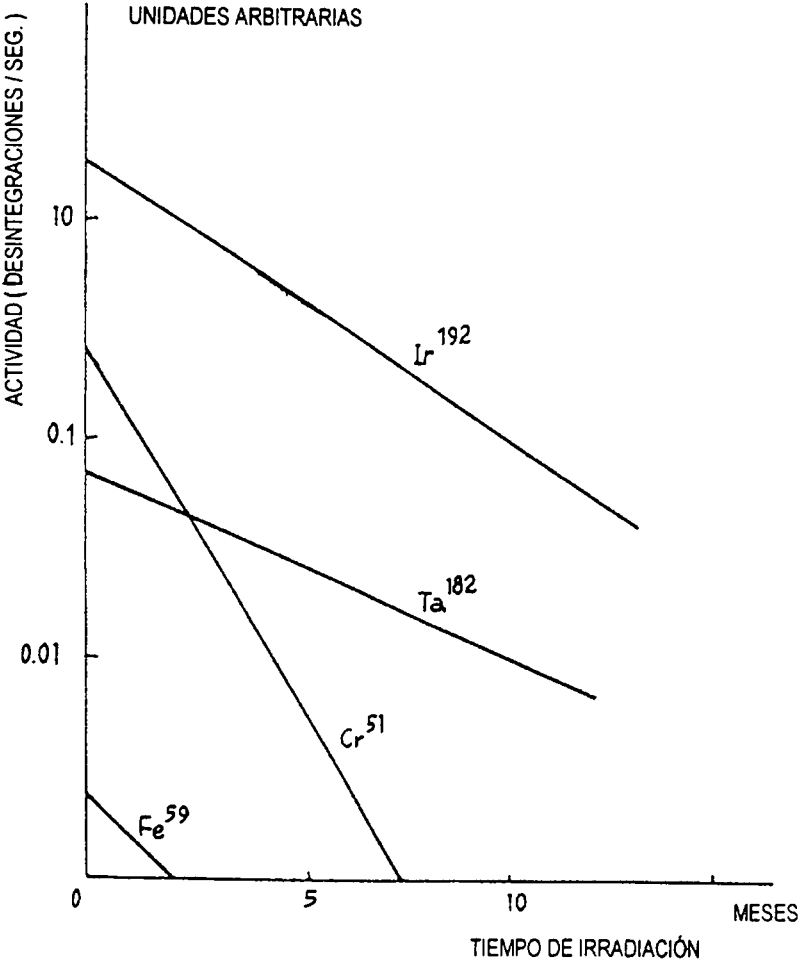


FIG. 4

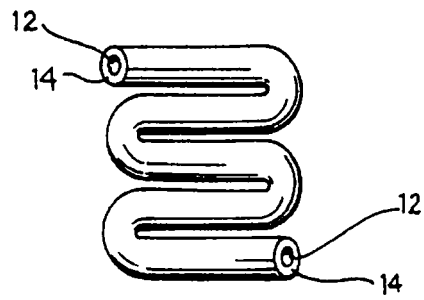


FIG. 5

