

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
18 décembre 2008 (18.12.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2008/152465 A2

(51) Classification internationale des brevets :  
A61L 31/14 (2006.01) A61F 2/82 (2006.01)

(74) Mandataire : MICHELI & CIE SA; 122, rue de Genève,  
Case Postale 61, CH-1226 Thônex (CH).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/IB2008/001441

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 5 juin 2008 (05.06.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00936/07 12 juin 2007 (12.06.2007) CH

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : BIOR-  
ING SA [CH/CH]; Chemin de l' Etraz 2, CH-1027 Lonay  
(CH).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ANDRIEU,  
Raymond [CH/CH]; Chemin de Chanta-Merloz, CH-1137  
Yens (CH). DELLA MARTINA, Alberto [CH/CH];  
Avenue du Delay 4, CH-1110 Morges (CH). LE GOFF,  
Philippe [FR/CH]; Chemin de la Biolleyre 5, CH-1066  
Epalinges (CH).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

(54) Title: BIODEGRADABLE DEVICE FOR TEMPORARY ANGIOPLASTY AND REPAIR OF THE VESSELS IN GENERAL AND OF THE CORONARY ARTERIES IN PARTICULAR

(54) Titre : DISPOSITIF BIODÉGRADABLE POUR ANGIOPLASTIE TEMPORAIRE ET INDUCTION RÉPARATRICE DES CONDUITS VASCULAIRES EN GÉNÉRAL ET DES ARTÈRES CORONAIRES EN PARTICULIER

(57) Abstract: The present invention relates to a biodegradable tubular device for angioplasty treatment of vascular sclerosis in general and of coronary disease in particular, without inducing the complications that may possibly be encountered when a permanent device of the stent type is fitted. The property of controlled biodegradability of the device according to the invention, combined with the characteristics of the material used, significantly reduces the post-surgical risks of recurrence of functional complications (restenosis, thrombosis and the like) or of infectious diseases originating near the angioplasty device. The shape and texture of the tubular device permit an adjustment of diameter by virtue of its property of elasticity.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un dispositif tubulaire biodégradable pour le traitement par angioplastie de la sclérose vasculaire en général et de la maladie coronarienne en particulier sans induire les complications possiblement encourues en cas de pose d'un dispositif permanent de la classe des stents. La propriété de biodégradation contrôlée du dispositif de l'invention associée aux caractéristiques du matériau utilisé permet de réduire significativement les risques post-interventionnels de récurrences des complications fonctionnelles (par resténose, thrombose ou autres) ou de survenues de pathologies infectieuses trouvant leur siège dans le voisinage du dispositif d'angioplastie. La forme et la texture du dispositif tubulaire permettent un ajustement en diamètre par son élasticité propre.

WO 2008/152465 A2

Dispositif biodégradable pour angioplastie temporaire  
et induction réparatrice des conduits vasculaires en général  
et des artères coronaires en particulier

5 ETAT DE L'ART ANTERIEUR :

La maladie coronarienne est une pathologie fonctionnelle affectant les artères coronaires de manière consécutive à une évolution complexe de l'endartère conduisant à son durcissement et à son rétrécissement. Si les causes  
10 du phénomène sont souvent difficiles à préciser parce que multiples ou combinées et pouvant également tirer leur origine de lésions ou d'altérations anciennes, la conséquence est toujours in fine un affaiblissement de la fonction cardiaque par un apport restreint et insuffisant en oxygène par le fait du rétrécissement vasculaire induisant une altération du flux sanguin.

15 Dans les pays développés, la maladie coronarienne touche 1 personne sur 20 et représente une des principales causes de décès dans le monde.

L'approche thérapeutique disponible repose soit sur le volet pharmaceutique pour la prévention ou le traitement chronique sub-aigu soit sur le  
20 volet interventionnel par la réalisation d'un pontage coronarien ou d'une angioplastie.

Le pontage coronarien est un geste chirurgical consistant à contourner la zone artérielle lésée par la pose d'un greffon, prélevé sur un conduit vasculaire sain du patient, en déviant le flux en amont pour le réinjecter en aval de la  
longueur endommagée.

25 L'angioplastie se démarque de la technique du pontage par le fait qu'elle a pour objectif de restaurer la fonctionnalité de l'artère endommagée en rouvrant le passage contraint par la lésion. Dans nombre de cas, l'angioplastie s'accompagne de la pose d'un implant à l'endroit même de la dégradation artérielle. Cet implant, ou stent selon son appellation générique, se présente généralement sous la forme  
30 d'un petit treillis métallique cylindrique adapté pour maintenir ouvert le conduit vasculaire endommagé et pour permettre la continuité du flux sanguin au travers du dispositif.

Depuis leurs premières mises sur le marché en tant que dispositifs médicaux certifiés, les stents ont connu plusieurs évolutions sans modifications significatives du principe d'origine.

Après un démarrage prometteur, l'usage a prouvé que si les stents sont efficaces pour prévenir les resténoses, ils ont également montré leur limite en étant responsables de cas de thromboses post-interventionnelles.

En réaction les fabricants de stents ont proposé des dispositifs enduits de principes actifs pharmaceutiques chargés de réduire les risques de thromboses. Cependant, face à la multiplication des annonces d'effets indésirables allant jusqu'au décès du patient, la FDA a depuis 2003 averti plusieurs fabricants et communiqué sur les risques de la nouvelle classe de stents.

#### APPORT DE LA PRESENTE INVENTION :

La présente invention a pour objet un dispositif biorésorbable permettant de réaliser chez l'homme la restauration de la circulation dans tout type de conduit vasculaire ayant subi une transformation dommageable de sa forme ou de sa consistance initiale. Le dispositif de l'invention s'applique en premier lieu à la refonctionnalisation d'une artère coronaire lésée.

Ce dispositif se présente sous la forme d'un élément tubulaire réalisé dans la matière biorésorbable et capable d'expansion ou de constriction pour s'adapter au diamètre du conduit vasculaire à refonctionnaliser.

Les performances fonctionnelles du dispositif de l'invention sont améliorées par le fait que la matière biorésorbable est rendue faiblement génératrice de réaction fibreuse et que la forme tubulaire de l'élément est composée d'une succession de pleins et de vides disposés selon un schéma permettant des variations importantes de la dimension radiale tandis que la longueur du tube reste celle déterminée par avance.

En outre le matériau résorbable utilisé est connu pour ne pas générer de particules lors de sa résorption et peut donc être placé dans un conduit vasculaire.

Le dispositif de la présente invention est en outre conçu pour pouvoir être implanté par une technique et par un matériel similaire à ceux utilisés pour la pose d'un stent métallique conventionnel.

L'apport du dispositif, objet de la présente invention, dans le domaine de la chirurgie cardiovasculaire réparatrice est conséquent dans la mesure où il supprime les risques de thrombose post-interventionnelle sans devoir nécessiter l'adjonction de principes actifs pharmaceutiques dont la cinétique de libération est souvent problématique et peut conduire à des accidents par sur-dosage.

En outre le mode de mise en place du dispositif de l'invention est similaire à celui de la pose d'un stent traditionnel et ne perturbe donc pas le praticien.

Le caractère particulièrement innovant de la présente invention consiste en l'utilisation d'un matériau biodégradable et agissant en tant que promoteur de la reconstruction des tissus pour réaliser l'ensemble du dispositif. Ce matériau se résorbe de façon contrôlée et surtout il induit une reconstruction des tissus en proposant un support favorable ayant des effets similaires aux matrices de reconstruction notamment celles utilisées pour la réparation des tissus osseux. Ce caractère d'induction d'une réparation des tissus peut encore être augmenté si la face externe du dispositif a été spécialement modifiée pour promouvoir la reconstruction cellulaire.

#### DOMAINE D'APPLICATION :

La présente invention a pour objet un dispositif biorésorbable permettant de réaliser chez l'homme la restauration de la circulation dans tout type de conduit vasculaire ayant subi une transformation dommageable de sa forme ou de sa consistance initiale. Le dispositif de l'invention s'applique en premier lieu à refonctionnalisation d'une artère coronaire lésée.

#### DESCRIPTION DE L'INVENTION :

L'objet de la présente invention est un dispositif, également appelé bio-prothèse tubulaire coronarienne (ou encore bio-tube), étudié dans sa forme et

réalisé dans un matériau biodégradable adapté pour utilisation dans la chirurgie réparatrice des conduits des systèmes circulatoires chez l'homme.

Dans la suite de l'exposé de la description de l'invention, le terme "bio-tube" désignera le dispositif, objet de la présente invention, quelles que soient les utilisations qui en seront faites pourvu qu'elles restent couvertes par le domaine d'application donné ci-dessus.

Le bio-tube se présente sous la forme d'un tube généralement de section circulaire ou d'un élément cylindro-conique évidé, pour lequel l'épaisseur de la paroi est maîtrisée.

Afin de permettre l'adaptation de la valeur du diamètre extérieur du bio-tube à la valeur du diamètre intérieur du conduit vasculaire à refunctionaliser, la matière biorésorbable est agencée selon un schéma composé de pleins et de vides permettant des compressions ou des expansions du volume sans variation de l'épaisseur de la paroi du dispositif.

Dans une première variante du dispositif biodégradable pour la refunctionalisation d'un conduit vasculaire, la paroi du bio-tube est constituée par un treillis en un matériau biodégradable du type décrit dans ce qui suit.

Dans une seconde variante du dispositif le bio-tube est constitué par un ressort à boudin réalisé dans ladite matière biodégradable.

Dans une autre variante encore du dispositif, le bio-tube comporte à l'intérieur une paroi continue tubulaire et à l'extérieur un réseau de creusure de formes déterminées, cubiques, triangulaires etc. pratiquées dans la paroi du bio-tube.

Dans toutes ces formes d'exécution cette structure particulière de la paroi du bio-tube associée à la matière biodégradable utilisée permet d'obtenir un bio-tube dont la paroi peut être comprimée pour en diminuer le diamètre extérieur pour son introduction dans le conduit vasculaire puis permet une expansion, de par sa propre élasticité, du conduit vasculaire et une application parfaite de la paroi extérieure du bio-tube contre la paroi interne du conduit vasculaire.

Les principaux paramètres dimensionnants du bio-tube sont :

- D : grand diamètre intérieur (unité en mm)

- d : petit diamètre intérieur (unité en mm)
- L : longueur hors tout (unité en mm)
- e : épaisseur de la paroi (unité en mm)

5 Par combinaison de ces paramètres, les valeurs de Y (grand diamètre extérieur) et de y (petit diamètre extérieur) sont accessibles en considérant que :

- $Y = D + 2e$
- $y = d + 2e$

10

La combinaison des paramètres (d,Y,y) donne accès à une grandeur supplémentaire appelée "angle de cône" du connecteur. Cette grandeur est repérée par la lettre A et exprimée en degré d'angles.

A est reliée au triplet (y,Y,L) par l'équation :

15

- $A = \arctg [ (Y-y) / L ]$

Quand les valeurs de Y et y sont identiques, le bio-tube est dit tubulaire. Dans ce cas, la valeur de l'angle de cône A est égale à zéro.

20

Quand les valeurs de Y et y sont différentes, le bio-tube est dit cylindro-conique. Dans ce cas, la valeur de l'angle de cône A est non nulle.

25

L'épaisseur "e" du matériau du bio-tube peut être unique sur toute la longueur du dispositif ou peut prendre plusieurs valeurs variant entre les extrêmes "e<sub>min</sub>" et "e<sub>Max</sub>". Par exemple, les extrémités du bio-tube pourront être effilées pour permettre un passage du liquide avec un minimum de perturbation. Une telle modification s'obtient en augmentant la valeur du diamètre intérieur sans faire varier la valeur du diamètre externe du dispositif.

30

Dans les utilisations principales du bio-tube, les valeurs attribuées aux paramètres dimensionnant mentionnés ci-dessus dépendront de l'application.

Pour autant les domaines dans lesquels varient de préférence les grandeurs dimensionnantes sont :

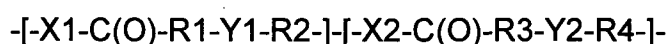
- $1.0 \leq Y \leq 10.0$  valeurs exprimées en mm
- $y \leq Y$
- $(Y - y) \leq 1.0$  valeur exprimée en mm
- $A \leq 6^\circ$  valeur exprimée en degrés d'angle
- 5 -  $5 \leq (L/Y) \leq 15$
- $5 \leq (y/e_{\text{Max}}) \leq 20$

L'un des caractères novateurs de l'invention consiste à utiliser un matériau biodégradable pour la réalisation du bio-tube. En effet, si les matériaux  
 10 biodégradables connaissent plusieurs applications dans le domaine des dispositifs médicaux, par exemple en tant que fil de suture, ou en tant que prothèse, ou encore en tant que dispositif pour la libération contrôlée de substances médicamenteuses dans l'organisme, il n'existe pas d'application dans laquelle un matériau biodégradable soit directement et intégralement placé dans un conduit  
 15 circulatoire et ait à assurer, outre sa fonction première d'élément réparateur, une fonction d'induction d'une action curative et évolutive provenant de l'organisme lui-même.

Les matériaux biodégradables trouvant des applications dans les domaines de la santé sont obtenus à partir de tissus ou de protéines provenant du règne  
 20 animal, tels que le collagène ou le catgut, ou à partir de polymères produits par voie de synthèse.

Les natures chimiques des principaux polymères connus pour être résorbables regroupent les polyesters, les polyorthoesters, les polyanhydrides, les poly(éther) esters, les polyaminoacides et les polydepsipeptides (voir par  
 25 exemple : B. Buchholz ; J. Mater. Sci. Mater. Med. 4 (1993) 381 – 388).

D'une façon plus schématique, mais non exhaustive, les polymères résorbables peuvent être décrits par un motif répondant à la formule générale :



30

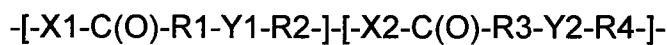
dans laquelle :

- C(O) désigne un groupement >C=O,
- X1 ; X2 désignent un atome d'oxygène ou un groupement NH,
- Y1 (respectivement Y2) désigne un atome d'oxygène, ou un groupement NH, ou une liaison chimique reliant directement R1 à R3 (respectivement R2 à R4),
- 5 - R1 ; R2 ; R3 ; R4 désignent des chaînes carbonées linéaires ou ramifiées, saturées ou partiellement insaturées, portant ou non des hétéroatomes et contenant de 0 à 10 atomes de carbone.

Quand dans cette formule générale, X1 est égal à X2 et Y1 est égal à Y2 et  
 10 R1 est égal à R3 et R2 est égal à R4, le polymère obtenu est appelé homopolymère. Dans le cas contraire, le polymère obtenu est appelé copolymère.

Parmi ces polymères, les inventeurs ont porté une attention toute particulière aux polymères pouvant être décrits par un motif répondant à la formule générale :

15



dans laquelle :

- C(O) désigne un groupement >C=O,
- 20 - X1 ; X2 désignent un atome d'oxygène,
- Y1 (respectivement Y2) désigne un atome d'oxygène ou une liaison chimique reliant directement R1 à R3 (respectivement R2 à R4),
- R1 ; R2 ; R3 ; R4 désignent des chaînes carbonées linéaires ou ramifiées et contenant de 0 à 5 atomes de carbone et de préférence de 0 à 3 atomes.

25

Ces types de polymères incluent par exemple les polylactides, les polyglycolides, les polydioxanones, les polyalkylèncarbonates et les polylactones. A ces homopolymères s'ajoutent encore les copolymères obtenus par combinaison des différents monomères.

30 Ces polymères sont connus pour leur aptitude à se résorber in vivo selon des modes de résorption connus et prévisibles.

En outre, parmi ces polymères, certains vont présenter des caractéristiques particulièrement intéressantes pour entrer dans la fabrication du dispositif objet de la présente invention.

5 Ainsi, par exemple, les polydioxanones sont connues pour se résorber plus lentement que les polylactides, ou les polyglycolides, ou encore que le catgut ou le collagène.

D'un autre côté, la souplesse du matériau obtenu dépend également de la nature du polymère utilisé. Les caractéristiques mécaniques du matériau obtenu varieront par exemple avec la nature chimique du motif, le poids moléculaire, le  
10 procédé de polymérisation, la technique de mise en œuvre du matériau, ...

L'optimisation des différents paramètres influant sur les caractéristiques du matériau obtenu, et notamment son mode de résorption in vivo, a conduit à préférer les polydioxanones pour réaliser le bio-tube. Les polydioxanones sont les polymères obtenus à partir de monomères cycliques répondant à la formule brute  
15  $C_4H_6O_3$  et possédant un groupement  $>C=O$ . Ils offrent une cinétique et un mode de résorption in vivo compatible avec les applications de l'invention.

Un traitement optionnel du dispositif fabriqué permet de le modifier faiblement pour réduire le caractère fibrogène du bio-tube.

Cette modification peut intervenir par :

20

- traitement mécanique de la surface du polymère,
- inclusion dans le polymère d'une matière connue pour réduire l'inflammation.

REVENDEICATIONS

1. Dispositif pour la restauration de la fonction circulatoire dans des conduits vasculaires sténosés, caractérisé par le fait qu'il est constitué par un élément tubulaire réalisé en un matériau biodégradable ou bio-tube.  
5
2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il sert à la restauration de la fonction circulatoire consécutive à une affection coronarienne par angioplastie.  
10
3. Dispositif selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé par le fait qu'il présente une élasticité propre permettant d'être comprimé pour en réduire le diamètre extérieur pour sa mise en place puis son élargissement pour que sa paroi extérieure soit appliquée contre la paroi interne du conduit vasculaire.  
15
4. Dispositif selon l'une des revendications précédentes, caractérisé par le fait que le bio-tube présente une forme tubulaire cylindrique.
- 20 5. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que le bio-tube présente une forme tubulaire cylindro-conique.
6. Dispositif selon les revendications 1 à 5, caractérisé par le fait qu'il est doté d'une succession de pleins et de vides sur sa surface externe.  
25
7. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé par le fait que la succession de pleins et de vides sont organisés de telle sorte qu'ils permettent l'expansion ou la constriction du volume intérieur du bio-tube.
- 30 8. Dispositif selon les revendications 6 et 7, caractérisé par le fait que les vides représentent moins de 50% de la surface développée.

9. Dispositif selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisé par le fait que les vides sont disposés selon une organisation discontinue de type treillis.
- 5 10. Dispositif selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisé par le fait que les vides sont disposés selon une organisation continue de type ressort.
- 10 11. Dispositif selon l'une des revendications 6 à 10, caractérisé par le fait que ses dimensions, longueur et diamètres intérieur et extérieur, sont adaptées à la réparation des artères coronaires.
12. Dispositif selon l'une des revendications 6 à 11, caractérisé par le fait que sa longueur est de préférence comprise entre 5 mm et 30 mm.
- 15 13. Dispositif selon l'une des revendications 6 à 12, caractérisé par le fait que son diamètre extérieur est de préférence compris entre 1 mm et 10 mm.
14. Dispositif selon l'une des revendications précédentes, caractérisé par le fait que l'épaisseur du matériau, constituant l'enveloppe tubulaire, est constante sur toute la longueur du dispositif.
- 20 15. Dispositif selon l'une des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'un traitement de la surface mécanique réduit la réaction fibreuse.
16. Dispositif selon l'une des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'un traitement chimique de la surface est réalisé afin de réduire la réaction fibreuse.
- 25 17. Dispositif selon l'une des revendications précédentes, caractérisé par le fait que le dispositif est réalisé dans un polymère pouvant être décrit par le motif général  $[-X-C(O)-R1-Y-R2-]$  dans lequel C(O) désigne un groupement  $>C=O$  ; X désigne un atome d'oxygène ; Y désigne un atome d'oxygène ou une liaison chimique reliant R1 à R2 ; R1 et R2 désignent des
- 30

chaînes carbonées linéaires ou ramifiées et contenant de 0 à 5 atomes de carbone et de préférence de 0 à 3 atomes.

5 18. Dispositif selon la revendication 17, caractérisé par le fait que le polymère utilisé est de type polylactide, ou polyglycolide, ou polylactone, ou polyalkylèncarbonate, ou encore, et de préférence, de type polydioxanone ou de tout autre type de polymère pourvu que ce dernier soit obtenu à partir d'un composé cyclique répondant à la formule brute  $C_4H_6O_3$  et possédant un groupement  $>C=O$ .

10

19. Dispositif selon l'une des revendications 1 à 15, caractérisé par le fait que le polymère utilisé pour constituer le dispositif est un copolymère obtenu par combinaison des différents monomères conduisant aux polymères revendiqués dans les revendications 16 à 18.

15

20. Dispositif selon l'une des revendications précédentes, caractérisé par le fait qu'une matière biocompatible connue pour son effet anti-inflammatoire est incorporée dans la matière biodégradable à concurrence maximale de 5% poids.

20

25