



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 279 610**

51 Int. Cl.:

A61F 2/06 (2006.01)

A61N 5/10 (2006.01)

A61K 51/12 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99830721 .9**

86 Fecha de presentación : **23.11.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **1103234**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2001**

54

Título: **Dispositivo para transferir agentes radioactivos sobre stents de angioplastia y kit respectivo.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

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: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 279 610 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 2 279 610 T3

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para transferir agentes radioactivos sobre stents de angioplastia y kit respectivo.

5 La presente invención se refiere al campo de los stents de angioplastia.

Esta expresión designa, en términos generales, a determinados dispositivos destinados a una aplicación endoluminal (por ejemplo dentro de un vaso sanguíneo), normalmente instalados por cateterización, con el subsiguiente despliegue *in situ* para suministrar a la luz un efecto de soporte local.

10 Para una visión de los stents vasculares puede consultarse con provecho el trabajo “Manual de Cardiología Quirúrgica” [“Textbook of Interventional Cardiology”] de Eric J. Topol, W.B. Saunders Company, 1994, y en particular a la sección IV del Volumen II titulada “Instalación de Stents Coronarios” [“Coronary stenting”].

15 También se han dedicado a la cuestión un amplio número de documentos de patentes, entre los que pueden señalarse, por ejemplo, los documentos EP-A-0 806 190, EP-A-0 850 604, EP-A-0 847 766, EP-A-0 857 470, EP-A-0 875 215, EP-A-0 895 759 y EP-A-0 895 760.

20 El empleo clínico de dichos dispositivos que se ha extendido de modo apreciable en el curso de estos últimos años, tiene que cumplir con el requisito de asegurar una acción efectiva que contrarreste el fenómeno habitualmente conocido como reestenosis. Este es el fenómeno, asociado con mecanismos fisiológicos que no se han aclarado por completo, como resultado del cual la zona de la estenosis que se ha reabierto por efecto del implante del stent tiende gradualmente a cerrarse de nuevo, en términos generales debido al efecto del crecimiento gradual de tejido.

25 Con el fin de tratar este problema se han propuesto diversos tratamientos que esencialmente están destinados a provocar un efecto local que contrarreste los fenómenos que origina la reestenosis. En particular, se han investigado diversos tratamientos destinados a la liberación local de fármacos o al uso local de fuentes radioactivas.

30 Las disposiciones basadas en la administración controlada local de fármacos deben como exigencia fundamental superar el problema de asegurar de manera efectiva el emplazamiento en el punto de implante del stent.

Las disposiciones destinadas al empleo de fuentes radioactivas, por otro lado, afrontan diversas dificultades.

35 Los principales problemas asociados con el empleo de materiales radioactivos para contrarrestar la reestenosis están asociados con la distribución de la dosis dentro del tejido y su degradación a lo largo del tiempo.

De hecho, no hay radioisótopos que al mismo tiempo tengan:

- 40 - una energía y un tipo de radiación tales que proporcionen una dosis uniforme y efectiva en los primeros reducidos milímetros de la pared pero desdeñables a profundidades mayores,
- una vida media suficientemente larga para posibilitar que el radioisótopo permanezca almacenado durante un periodo de tiempo razonable (semanas), pero que sea lo suficientemente corto para no dañar permanentemente el vaso dentro del cual está implantado,
- 45 - una actividad específica muy alta, y
- una biocompatibilidad óptima

50 Hay, sin embargo, soluciones parciales a los problemas expuestos.

Por ejemplo, el fósforo 32 tiene características satisfactorias en términos de vida media, puede obtenerse con actividades específicas altas y puede implantarse sobre la superficie del stent, pero tiene una penetración baja (14 días, radiación beta de 1,7 MeV).

55 El paladio 103 tiene unas propiedades de penetración y vida media satisfactorias (17 días, rayos X de 20 keV), pero su actividad específica es muy baja. No obstante, se ha propuesto el empleo de paladio enriquecido obtenido por irradiación en un reactor o por irradiación ciclotrónica a partir de rodio y ejecutando una separación química. La principal ventaja de este tratamiento es el coste relativamente alto del material obtenido de este modo.

60 El itrio 90 tiene propiedades de penetración satisfactorias, pero se desintegran muy rápidamente (64 horas, radiación beta de 2,2 MeV). Por consiguiente, se ha recomendado que el itrio debe depositarse sobre el stent unas pocas horas antes del implante, pero este tratamiento presenta problemas considerables y los posibles efectos en términos de biocompatibilidad no han sido todavía enteramente clarificados.

65 El rutenio 106 tiene excelentes propiedades en términos de penetración, pero dura demasiado tiempo (1 año, radiación beta de 3,5 MeV).

ES 2 279 610 T3

Otros radioisótopos, como por ejemplo la plata 105 tienen propiedades similares al paladio 103, y los mismos problemas.

5 Puede decirse, sin embargo, que los materiales susceptibles de ofrecer propiedades valiosas con respecto a la obtención de un efecto que contrarreste la reestenosis tienen una escasa idoneidad para el fin perseguido, o resultan totalmente inidóneos para fabricar el stent o partes del mismo.

10 En cualquier caso, el hecho de que el stent se convierta en radioactivo produce dificultades de tipo logístico (el implante del stent y el correspondiente trabajo preparatorio son de hecho actividades naturales de la medicina nuclear), o un rendimiento insatisfactorio desde el punto de vista del comportamiento radioactivo.

15 Las dificultades anteriormente expuestas pueden quizás explicar por qué esta tarea de búsqueda e investigación no se ha traducido en un empleo efectivo amplio de los procedimientos correspondientes. Y ello al margen del hecho de que hay un número bastante amplio de documentos de patentes relacionados con la aplicación de materiales, en particular materiales radioactivos que ofrecen una acción que contrarresta la reestenosis sobre los stents, o técnicas sustancialmente similares a la indicada.

20 Entre estos documentos, además de los constituidos por las Patentes estadounidenses 5 059 166, 5 176 617 y 5 213 561 relacionadas con la construcción de stents radioactivos, debe hacerse mención de las Patentes estadounidenses 5 722 984, 5 840 009 y 5 605 530 que se refieren a la aplicación de sustancias tales como fosforilcolina marcada con fósforo 32 sobre un stent, o unos medios para superar el debilitamiento de la dosis en los extremos del stent mediante la adición de fósforo 32 a los extremos de aquél, o también mediante la incorporación de una pantalla para evitar los efectos adversos de la irradiación en el momento del implante del stent.

25 Otros documentos como por ejemplo WO-A-98/43694, WO-A-99/02195 o WO-A-99/09912 se refieren al revestimiento de un stent (u otro medio) con un antígeno con vistas a la subsecuente inyección de un anticuerpo radioactivo, la aplicación de una capa de material radioopaco diseñado para recibir el implante iónico de material radioactivo, o también un procedimiento de tratamiento local activado por un dispositivo similar a un stent revestido con una sustancia capaz de reaccionar con otra sustancia administrada oralmente para generar en el foco una tercera sustancia que tenga un efecto terapéutico.

30 La Patente estadounidense 5 779 732 ilustra como una lámina de plástico con una sustancia liberable puede ser situada alrededor de un stent, mientras que el documento EP-A-0 873 732 divulga un stent revestido con una sustancia que atrae la heparina para constituir una capa de heparina.

35 El revestimiento de la pared de un vaso con una sustancia adhesiva que sea también radioactiva se conoce a partir de la Patente estadounidense 5 873 811, mientras que las Patentes estadounidenses 5 871 436 y 5 843 163 describen cómo una sustancia radioactiva puede fijarse por medio de un agente quelante específico o mediante el empleo de un alambre de material radioactivo para mantener un stent extendido abierto.

40 Otros stents dotados de propiedades radioactivas se divulgan en los documentos WO-A-99/02194 US-B-5 840 009, US-B-5 575 818 y WO-A-97/21399.

45 El documento WO-A-98/48851 enseña cómo un radioisótopo puede ser aplicado a un stent metálico: un número muy amplio de isótopos son tomados en consideración y los stents son de acero o Nitinol. Los procedimientos de aplicación son electroquímicos, del tipo sin electrodos, que utilizan péptidos, grasas o tioles.

50 Otros documentos adicionales se refieren a técnicas de braquioterapia que utilizan fuentes radioactivas temporalmente situadas dentro del vaso: por ejemplo las Patentes estadounidenses 5,865,720 y 5,840,008 enseñan como un tipo de vaina o manguito radioactivo puede ser situado alrededor de un balón. Así mismo, la Patente estadounidense 5,707,332 examina con detalle todos los posibles radioisótopos que podrían utilizarse en braquioterapia, sin encontrar ninguno que sea ideal. Se describe una fuente (de líquido o de gas) que va a colocarse dentro del balón, o una fuente de alambre que es desplazada hacia delante y hacia atrás con el fin de proporcionar el tratamiento de acuerdo con lo deseado.

55 La finalidad de la presente invención es proporcionar una disposición que resulte mejorada en comparación con las disposiciones basadas en el empleo local de fuentes radioactivas hasta ahora experimentadas. Esto interesa en particular a la función de contrarrestar la reestenosis.

60 De acuerdo con la presente invención, este objeto puede conseguirse mediante las características reivindicadas en las reivindicaciones expuestas más adelante. La invención se refiere también a un kit de implantación correspondiente.

La disposición de acuerdo con la invención ofrece diversas ventajas.

65 En primer lugar, el dispositivo utilizado para ejecutar el procedimiento de acuerdo con la invención puede ser aplicado virtualmente a cualquier tipo de stent, independientemente de, por ejemplo, la forma, el tipo, la tecnología de construcción y el procedimiento de fabricación (catéter de balón, memoria de la forma etc) del stent mismo.

ES 2 279 610 T3

El dispositivo utilizado para ejecutar el procedimiento de acuerdo con la invención puede construirse utilizando una diversidad de técnicas dependiendo del agente radioactivo administrado y/o del rendimiento requerido: tanto el material o los materiales constitutivos como las dimensiones, y en particular la longitud, del dispositivo son completamente independientes -y pueden por consiguiente ser mercadamente diferentes- de las correspondientes características del stent. Para citar un ejemplo, la envuelta que constituye el dispositivo puede constituirse para que sea más corta (o más larga) que el stent, si ello se ajusta a una exigencia aplicativa.

La disposición de acuerdo con la invención, por consiguiente, comprende en hacer totalmente independientes de las características del stent tanto la elección como el procedimiento de dosificación del agente radioactivo. En particular, la elección del agente radioactivo puede optimizarse y/o pueden utilizarse dosis diferentes de agente radioactivo en diferentes partes del stent. Con esta disposición de acuerdo con la invención es incluso posible administrar agentes radioactivos diferentes sobre un stent, por ejemplo para conseguir unas características de irradiación diferentes en diferentes áreas del stent y/o en momentos diferentes tras la implantación del stent.

Una característica básica se proporciona por el hecho de que la disposición de acuerdo con la invención hace posible activar solo el agente radioactivo que ha sido aplicado (como máximo junto con el medio para aplicarlo), impidiendo así la necesidad de activar el stent mismo, aún en parte.

Esta última ventaja es valiosa desde al menos dos puntos de vista diferentes.

Un primer punto de vista está asociado con el hecho de que la invención hace posible evitar la activación del material en que consiste el stent. Generalmente la activación del stent como un todo da lugar a fenómenos de irradiación que son difíciles de controlar en relación tanto con la dosificación como con las propiedades de los isótopos activados, y también porque da lugar a una irradiación mezclada derivada de los diversos isótopos contenidos en el material constitutivo del stent.

Un segundo punto de vista es de naturaleza logística: el dispositivo usado para ejecutar el procedimiento de acuerdo con la invención está de hecho asociado con el stent, solo en el momento de la implantación y antes de dicho momento puede, por consiguiente, seguir un ciclo de producción, activación (generalmente mediante irradiación) y almacenaje antes y después de la activación que es totalmente independiente del ciclo de la producción, distribución y almacenaje del stent. En particular, este último no debe en ningún momento quedar sometido a las limitaciones impuestas por la manipulación del material radioactivo. Todo ello con la importante ventaja adicional conferida por el hecho de que cuando ha transcurrido un periodo de tiempo después de la activación del dispositivo, de forma que pueda considerarse que ha perdido el nivel deseado de radioactividad, solo el dispositivo y no, como es el caso en disposiciones tradicionales, también el stent y, así mismo, el kit de introducción (catéter de balón, etc) asociado con él, necesita desecharse.

Sobre todo, es también apropiado para un posible tratamiento reactivar el dispositivo cuando éste ha perdido sus deseadas propiedades radioactivas.

A continuación se describirá la invención únicamente a modo de ejemplo no restrictivo con referencia a los dibujos adjuntos en los cuales:

- Las Figuras 1 a 7, respectivamente, ilustran diferentes formas de realización de un dispositivo usado para ejecutar el procedimiento de acuerdo con la invención,

- las Figuras 8 y 9 ilustran a modo de ejemplo cómo el dispositivo de la Figura 1 puede también modificarse para conseguir unos fines aplicativos concretos,

- la Figura 10 muestra cómo puede obtenerse un resultado similar con referencia al dispositivo de la Figura 5, y

- las figuras 11 y 12 representan dos posibles variantes con las que la invención puede llevarse a la práctica.

En todas las figuras de los dibujos adjuntos, la referencia numeral 1 designa un dispositivo usado para ejecutar el procedimiento de acuerdo con la invención destinado a estar asociado con un stent de angioplastia con el fin de conferir unas propiedades radioactivas en el stent. Por las razones ilustradas en la parte introductoria de la presente invención, este objetivo se persigue para asociar una acción destinada a contrarrestar la reestenosis con el stent implantado. Al menos en principio las posibles aplicaciones de la invención no deben, sin embargo, considerarse como limitadas exclusivamente a esta finalidad.

El perfil del stent con el cual está asociado el dispositivo 1 se designa de manera diagramática mediante la referencia S. En todas las figuras, que se observan en su mayor parte desde el lateral (Figuras 1 a 3, 5 a 6 y 8 a 10), o que se observan en una vista en perspectiva aproximadamente lateral (Figuras 4, 7, 11 y 12), el stent se ilustra en estado radialmente contraído y se muestra esencialmente como un pequeño tubo de forma cilíndrica.

Este enfoque, que es deliberadamente esquemático, ha sido adoptado para destacar el hecho de que el dispositivo puede utilizarse en la práctica con cualquier tipo de stent, independientemente de su forma, características estructurales, de construcción y expansión.

ES 2 279 610 T3

Estas características pueden, por consiguiente, corresponderse con las que pueden encontrarse en la gran variedad de stents conocidos en la técnica, lo que hace innecesario mencionar estas características, incluso simplemente a modo de ejemplo.

5 Ello por supuesto se aplica también a los medios, procedimientos y criterios utilizados para conseguir el despliegue del stent en su emplazamiento de implantación (dilatación por medio de un catéter de balón, construcción de stents autoexpansibles, por ejemplo mediante el uso de materiales con memoria de la forma, etc.).

10 Todas las figuras de las reivindicaciones adjuntas se refieren a dispositivos en los cuales el stent S es un pequeño tubo que tiene un diámetro ligeramente inferior a y una longitud ligeramente mayor que la del dispositivo 1.

15 Esta representación se ofrece, sin embargo, únicamente a modo de ejemplo, dado que la longitud del dispositivo 1 puede ser tanto inferior, igual o incluso mayor que la del stent S. No es necesario que la forma del dispositivo 1 deba precisamente copiar la forma del stent: no obstante, por supuesto, a pesar de la exigencia de compatibilidad física entre las formas, tanto el stent S como el dispositivo 1 pueden tener, por ejemplo, secciones transversales que varíen a lo largo de su extensión longitudinal, y por consiguiente, porciones estrechas, porciones anchas, partes que tengan una sección transversal distinta de una sección transversal circular, etc.

20 Las disposiciones a las cuales se refieren las Figuras 1 a 12 determinan que el dispositivo 1 debe acoplarse sobre, esto es, situarse fuera del stent S. Esta disposición, la cual en el momento presente se considera como preferente (tanto debido a la posibilidad de que el despliegue y el anclaje del dispositivo 1 en el emplazamiento pueda conseguirse de manera automática mediante el efecto del despliegue del stent S, como porque en general se desea estimular que la radiación actúe hacia las paredes del vaso en el cual el stent S es implantado), sin embargo no es preceptiva. La invención, por consiguiente, se refiere también a aquellas formas de realización en las cuales el dispositivo 1 está destinado a su acoplamiento dentro del stent S, disponiéndose con este fin formas apropiadas de anclaje radial.

30 La disposición ilustrada en las figuras, en las cuales el dispositivo 1 está acoplado sobre la parte exterior del stent S, ha resultado ser particularmente ventajosa desde el punto de vista de su uso, porque hace posible asociar el dispositivo 1 con el stent S inmediatamente antes de la operación de implante.

El dispositivo 1 puede, por consiguiente, tomarse del correspondiente envase protector por la misma persona que está llevando a cabo el implante, para que quede acoplado y “fruncido” sobre el stent inmediatamente antes de la operación de implante.

35 Esta disposición no es sin embargo esencial: el dispositivo 1 es de hecho idóneo para la preparación de kits de implante compuestos por el stent S con el dispositivo asociado 1 (normalmente ya activado), con la posibilidad de que el stent S quede colocado sobre el correspondiente catéter de implante (de tipo conocido).

40 El examen de las Figuras 1 a 12 mostrarán cómo el dispositivo está diseñado para transportar un material susceptible de ejercer un efecto radioactivo eficaz en el emplazamiento del implante del stent: llevándose ello a cabo completamente o en parte utilizando dicho material o aplicando cuerpos que consistan en dicho material.

45 Las palabras “material susceptible de ejercer un efecto radioactivo eficaz en el emplazamiento en el cual el stent es implantado”, como se emplean también en las reivindicaciones subsecuentes, están destinadas a arrojar luz sobre algunos aspectos significativos de acuerdo con la invención, a saber:

50 - el material mencionado no tiene todavía ningún efecto radioactivo en el momento en que es utilizado para fabricar el dispositivo o es asociado como parte constitutiva del dispositivo 1 mismo: las propiedades radioactivas son transmitidas a continuación, por ejemplo, mediante irradiación procedente de una fuente de radiación (típicamente en un reactor nuclear),

- el nivel de actividad buscado es el apropiado para el contexto de la aplicación en cuestión, sobre todo a los fines de conseguir una acción eficaz para contrarrestar la reestenosis.

55 A modo de ejemplo, puede hacerse referencia a los diversos niveles y tipos de energía de radiación a los cuales se hizo referencia en la parte introductoria de la descripción.

60 La radiación puede ser, por ejemplo, de rayos X que tengan una energía del orden de entre 18 a 25 keV, que no sea sustancialmente atenuada en los primeros escasos milímetros de penetración.

Otra elección ventajosa es un emisor de rayos beta de alta energía, como por ejemplo el itrio 90. En este caso sería concebible utilizar un generador SR90/Y90 para fabricar un dispositivo 1 destinado a ser entregado en el hospital en uno o dos días si resulta adecuado en asociación con un correspondiente stent en un kit de implante.

65 En cualquier caso la disposición de acuerdo con la invención es idealmente idónea para la posibilidad de coordinación de la tecnología de la estructura y construcción del dispositivo 1 con la elección del material radioactivo (se recordará que este material puede en realidad también comprender diversos isótopos radioactivos), por ejemplo una construcción en forma de alambre o placa para su uso en combinación con materiales radioactivos que tengan

ES 2 279 610 T3

propiedades de ductilidad o maleabilidad, o la incorporación en una matriz en presencia, por ejemplo, de materiales radioactivos disponibles en forma de polvo.

Las Figuras 1, 8 y 9 ilustran un posible ejemplo de dispositivo 1 utilizado para ejecutar el procedimiento de acuerdo con la invención en forma de cuerpo tubular (el cual en conjunto puede ser parecido a un stent en cuanto a su estructura) construido a partir de un material 10 parecido al alambre comprendiendo él mismo un material que es susceptible de convertirse en radioactivo. Teniendo en cuenta también la cantidad de material (de 10 a 20 mg) que probablemente va a utilizarse para construir el dispositivo 1, este material puede ser también, por ejemplo, paladio, de forma que puede conseguirse una actividad total suficiente sin recurrir al paladio enriquecido.

El material en forma de alambre en cuestión (que es susceptible de adoptar la apariencia de una placa), al menos localmente) es enrollado para adoptar una forma que da origen a una serie de secciones 11 de configuración genéricamente cilíndrica en forma de bobina conectadas entre sí por unos largos de alambre 12 que se extienden en la dirección de las generatrices de la superficie lineal cilíndrica sobre la cual se extiende el dispositivo 1. La tecnología de fabricación correspondiente debe considerarse como sobradamente conocida, en particular en el campo de los stents: a este respecto puede hacerse referencia, por ejemplo, a la solicitud de Patente europea EP-A-0 806 190.

Como ya se ha indicado, sin embargo, en un posible ejemplo el dispositivo 1 puede solo parcialmente construirse con un material que sea susceptible de convertirse en radioactivo; por ejemplo, con referencia al ejemplo de la Figura 1, en forma de alambres de material que pueden convertirse en radioactivos tejido o al menos trenzado conformando una estructura básica que es similar o relacionada con la ilustrada en la Figura 1.

Con respecto al ejemplo básico ilustrado en la Figura 1, las variantes de las Figuras 8 y 9 muestran que actuando sobre las características estructurales del dispositivo 1 es posible obtener un cambio en la densidad del material constitutivo a lo largo de la extensión longitudinal del dispositivo, con una consiguiente correspondiente variación de las propiedades radioactivas que pueden obtenerse mediante el dispositivo 1.

Por ejemplo, la Figura 8 se refiere a un ejemplo en el cual, aunque se mantienen la disposición de bobina, las secciones terminales 11' del dispositivo 1 está construidas en una configuración sinusoidal con un periodo más pequeño (esto es, hablando en sentido figurativo, una frecuencia más alta) en comparación con las secciones 11 situadas en el centro del dispositivo 1. Todo ello tiene el efecto de que, presente en estas secciones terminales 11', existe más material susceptible de ser convertido en radioactivo.

De esta forma, cuando el material es activado y convertido en radioactivo, es posible conseguir un efecto que haga variar el nivel de la radiación local con respecto a zonas adyacentes de estas zonas terminales. Esta disposición puede también adoptarse de manera asimétrica, de forma que, por ejemplo, una única sección 11', en la cual el alambre está presente en forma condensada en un extremo del dispositivo 1 con un número diferente de secciones similares (por ejemplo dos secciones 11') en el otro extremo.

Por supuesto este efecto de densidad (o efecto de rarefacción, obtenido incrementando el paso de devanado de la bobina de alambre) puede obtenerse de manera selectiva en cualquier porción del stent longitudinal del dispositivo 1.

La acción de variación/modulación de la actividad radioactiva puede también obtenerse por diferentes medios, por ejemplo utilizando radioisótopos diferentes y/o propiedades de radioactividad diferentes en porciones diferentes del stent.

El efecto de variación/modulación mencionado puede utilizarse con diferentes propósitos.

Por ejemplo, el hecho de incrementar el nivel de la radioactividad local en los extremos del dispositivo 1 puede ser utilizado para al menos dos finalidades:

- asegurar un nivel uniforme de radioactividad a lo largo de la entera extensión longitudinal del dispositivo 1 (para la misma densidad lineal de material radioactivo la intensidad de la radiación determinada a lo largo del eje geométrico longitudinal principal del dispositivo 1 tiene un valor máximo en el centro y un valor mínimo en los extremos), y/o

- obtener unos valores de radioactividad máximos en los extremos del dispositivo 1, por consiguiente correspondientes a los extremos del stent S sobre el cual está acoplado.

Este último ejemplo es ventajoso cuando se desea contrarrestar el fenómeno de la reestenosis que a veces se produce en los extremos del emplazamiento en el que el stent está implantado, donde las paredes del vaso ya no son soportadas y mantenidas separadas por el stent mismo.

La Figura 9, por otro lado, muestra una variante en la cual las dos secciones terminales, indicadas con la referencia 11'', están hechas de alambre de diferente diámetro (por ejemplo un diámetro mayor) y/o con sección transversal diferente (por ejemplo, usando un perfil transversal plano). En este caso también es posible una disposición simétrica o asimétrica en los dos extremos del dispositivo 1 o, en general, en cualquier zona a lo largo del stent longitudinal de los medios.

ES 2 279 610 T3

Las Figuras 2 y 4 se refieren a ejemplos destinados a fabricar el dispositivo 1 en forma de cuerpo tubular 13, por ejemplo de metal. Este puede a continuación adoptar la forma tanto de un cuerpo que tenga ya una configuración tubular (Figura 2) o de una lámina plana que se incurve y cierre hasta constituir un tubo utilizando una soldadura longitudinal 13a (Figura 3), o también una lámina que sea simplemente enrollada sobre sí misma de acuerdo con una disposición genéricamente espiral (Figura 4).

Con referencia al último ejemplo, la lámina puede ser capaz de mantener la configuración cerrada, ya sea mediante las propiedades de plasticidad intrínsecas (posiblemente asociadas con propiedades de memoria de la forma) o bien porque resulte constreñida mediante unos miembros de retención -no ilustrados, pero de tipo conocido- cuya acción se reduce en el momento en que se dilata el stent sobre el cual están montados los medios.

Estos ejemplos son evidentemente idóneos para su uso con específica ventaja en combinación con materiales que pueden convertirse en radioactivos y que tengan unas propiedades de maleabilidad satisfactorias.

En los ejemplos de las Figuras 2 y 3, la estructura abierta que se necesita para asegurar que el dispositivo 1 siga el movimiento de expansión del stent S se obtiene conformando unas aberturas en forma de, por ejemplo, las ranuras 14.

Esta estructura abierta ha sido también mostrada, en cuanto es preferente, en conexión con el ejemplo de la Figura 4. Al menos en principio la lámina 13 ilustrada en ella es susceptible de enrollarse sobre sí misma para seguir el movimiento de expansión del stent. La estructura abierta que se deriva de la presencia de la estructura 14 es, sin embargo, tal, que haga a la lámina 13 deformable, y por consiguiente extensible.

Técnicas de fabricación (corte por rayos láser o EDM o atacado químico, etc) las cuales pueden aplicarse a la construcción de los dispositivos de las Figuras 2 a 4 son en general conocidas en la tecnología de la fabricación de los stents y no necesitan ser ilustradas específicamente aquí.

También con referencia a lo que se dirá más adelante, el énfasis debe ponerse de nuevo en el hecho de que el material que puede hacerse radioactivo puede ser un isótopo único bien definido, una mezcla de dos o más isótopos destinados a proporcionar propiedades de radiación diferentes o un material de aleación que contenga uno o más materiales que sean susceptibles de convertirse en radioactivos entre sus componentes. Como ya se indicó, la variación del tipo o tipos de materiales radioactivos utilizados hace posible conseguir un efecto de modulación/variación de las características de la radiación en secciones o porciones diversas del dispositivo, y por consiguiente del stent con el cual está asociado.

Los ejemplos de las Figuras 5 a 7 y 10 son idóneos para ser utilizados de una forma particularmente ventajosa cuando el material que es susceptible de convertirse en radioactivo (nuevamente en este caso un único isótopo, una mezcla de dos o más isótopos, o un material que incorpore dichos isótopo o isótopos) está presente en forma de partículas, por ejemplo en forma de polvo o micropolvo. Esta es típicamente la situación para un material como el rutenio.

En este caso el dispositivo 1 puede comprender una matriz 15 que sea, por ejemplo, un pequeño tubo de material sintético expansible (por ejemplo silicona) dentro del cual el material radioactivo 16 es dispersado.

El material de la matriz 15 puede posiblemente presentar unas propiedades de erosionabilidad/consumibilidad que produzca la liberación lenta del material 16 (con la consiguiente separación del emplazamiento del implante).

En este caso también la dispersión del material 16 dentro de la matriz puede ser uniforme, como se muestra en la Figura 5, o incorporar las características de una densidad diferencial a lo largo de la extensión del dispositivo 1, como se muestra en la Figura 10.

En particular, la última figura muestra un ejemplo que, en muchos aspectos, es similar a los mostrados en las Figuras 8 y 9, esto es un dispositivo en el que la densidad de la distribución del material radioactivo 16 en forma de partículas está diferenciado de manera que se obtenga un efecto radioactivo local más marcado en los extremos del dispositivo 1. Como ya se indicó, este resultado podría también conseguirse actuando sobre el tipo y la naturaleza del material 16.

En el ejemplo de la Figura 6, la matriz 15 tiene una estructura que ya no es compacta sino abierta, por ejemplo de naturaleza reticular. Este resultado puede obtenerse partiendo de un cuerpo tubular compacto, que se hace abierto, por ejemplo, practicando unas aberturas o muescas (la configuración romboidal de la malla ilustrada en la Figura 6 es exclusivamente a modo de ejemplo, o entretejiendo alambres o fibras (por ejemplo de un material sintético como la silicona) dentro de una estructura general de malla.

Las fibras en cuestión pueden ser fibras del tipo descrito en la solicitud de Patente para una invención industrial TO 99A000693 (IT-A-1307263) que incorpora unas nanopartículas asociadas de materiales que pueden convertirse en radioactivos, posiblemente con propiedades de erosionabilidad.

La Figura 7 muestra una posible variante adicional que combina, por así decir, características del ejemplo 5 (empleo de una matriz 15 en la cual el material 16 que puede hacerse radioactivo está dispersado) con características del ejemplo

ES 2 279 610 T3

de la Figura 5, en la cual el dispositivo 1 se fabrica a partir de una lámina enrollada para conformar una bobina. Por las razones ya indicadas en conexión con la Figura 5, en el caso de la Figura 7 no es estrictamente necesario que la lámina que constituye la matriz 15 deba tener propiedades de extensibilidad.

5 Lo mismo se aplican también básicamente al dispositivo reticular de la Figura 6, en el que las propiedades de expansibilidad radiales pueden obtenerse mediante el efecto de la geometría de la malla, incluso si los miembros de dichas mallas (por ejemplo las fibras que constituyen el trenzado del dispositivo 1) no tienen en sí mismas la propiedad de ser susceptibles de extenderse longitudinalmente.

10 Las otras variantes ilustradas en las Figuras 11 y 12 pueden considerarse como derivaciones de la combinación de las enseñanzas de las Figuras 5, 7 y 10 con las enseñanzas de las Figuras 1 y 9.

15 En el caso de las Figuras 11 y 12 el material 16 dispersado en la matriz 15 adopta la forma de unos alambres, los cuales pueden tener propiedades diferentes de composición y/o estructura geométrica en las distintas zonas del medio 1; en el ejemplo de la Figura 12 la diferencia se ilustra mostrando los extremos de los alambres indicados con la referencia 16' con un diámetro/forma diferentes respecto del resto de los alambres.

20 De las ilustraciones precedentes se desprende que los diversos principios de construcción ilustrados con referencia a las Figuras 1 a 12 pueden también utilizarse en combinaciones distintas de las ilustradas, en particular por lo que respecta a la posibilidad de utilizar diferentes materiales radioactivos en el mismo medio 1.

25 Por ejemplo, el dispositivo de la Figura 6 puede obtenerse utilizando alambres metálicos que estén incluso solo parcialmente revestidos con polímeros o elastómeros dentro de los cuales se disperse un material que puede convertirse en radioactivo.

30 Por supuesto, sin modificar el principio de la invención, los detalles de construcción y formas de realización pueden variar ampliamente de los que se han descrito e ilustrado sin por ello sobrepasar el ámbito de la presente invención, de acuerdo con lo definido por las reivindicaciones adjuntas.

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 279 610 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para transferir agentes radioactivos sobre un stent de angioplastia (S) que comprende las operaciones de:
- proporcionar un dispositivo que comprende una envuelta (1) de una forma genéricamente tubular adaptada para ser acoplada sobre el stent (S) y para ser expandida mediante el efecto de despliegue del stent (S), comprendiendo dicha envuelta (1) un material que es capaz de ejercer un efecto radioactivo eficaz,
 - 10 - proporcionar un (os) stent (s) de angioplastia,
 - hacer que dicho material sea radioactivamente efectivo, y
 - 15 - acoplar dicha envuelta (1) sobre dicho stent (S) con la finalidad de implantar dicho stent (S), por medio de lo cual se hace que dicha envuelta (1) se convierta en radioactivamente eficaz en el emplazamiento en el que dicho stent (S) es implantado.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el hacer que dicho material sea radioactivamente efectivo se lleva a cabo antes de acoplar dicha envuelta (1) sobre dicho stent (S).
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque hacer que dicho material sea radioactivamente efectivo se lleva a cabo después de acoplar dicha envuelta (1) sobre dicho (s) stent (s).
- 25 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho material es distribuido de manera no uniforme (11', 11'', 16') dentro del ámbito de dicha envuelta (1).
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) tiene una estructura de alambre (11, 12).
- 30 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado** porque dicho alambre tiene unas propiedades no uniformes dentro del ámbito de dicha envuelta (1).
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque dicho alambre tiene diferentes características de enrollamiento (11') en diferentes zonas de dicha envuelta (1).
- 35 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque dicho alambre tiene unas propiedades (11'') en cuanto a diámetro y/o forma que difieren dentro del ámbito de dicha envuelta (1).
- 40 9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha envuelta comprende un cuerpo plano (13) cerrado adoptando una forma tubular por medio de una línea de soldadura (13a).
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicha envuelta comprende un cuerpo (13) a modo de lámina enrollada en forma de espiral.
- 45 11. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) tiene una estructura genéricamente abierta (14; 16).
12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) tiene una estructura global reticular (16).
- 50 13. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) comprende un material sustancialmente inextensible.
14. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la operación de acoplamiento se lleva a cabo para acoplar dicha envuelta (1) sobre el exterior de dicho stent (S).
- 55 15. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque dicho material comprende un componente único que es capaz de ejercer un efecto radioactivo.
- 60 16. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado** porque dicho material comprende una pluralidad de componentes que son capaces de ejercer unos correspondientes efectos radiactivos.
17. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) comprende completamente (11, 12, 13) de dicho material capaz de ejercer un efecto radioactivo.
- 65 18. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizado** porque dicha envuelta está solo parcialmente compuesta por dicho material (16) capaz de ejercer un efecto radioactivo.

ES 2 279 610 T3

19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) incluye una matriz (15) en la cual dicho material capaz de ejercer un efecto radiactivo es transportado en forma (16) de material particulado o alambre.
- 5 20. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, **caracterizado** porque dicho material capaz de tener dicho efecto radiactivo es transportado de manera no uniforme dentro de dicha matriz (15).
21. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 19 o 20, **caracterizado** porque dicha matriz (15) se presenta en forma de fibras.
- 10 22. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de la reivindicaciones 18 a 21, **caracterizado** porque dicho material (16) capaz de ejercer un efecto radiactivo está presente al menos parcialmente en forma de nanopartículas.
- 15 23. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 19 a 22, **caracterizado** porque dicha matriz (15) tiene propiedades de erosionabilidad/consumibilidad para permitir la liberación gradual de dicho material (16).
24. Kit de implantación de un stent de angioplastia que comprende:
- 20 - un stent (S) de angioplastia, y
- un dispositivo que comprende una envuelta (1) con una forma genéricamente tubular adaptada para ser acoplada al stent (S) y para ser expandida mediante el efecto de despliegue del stent (S), comprendiendo dicha envuelta (1) un material que es capaz de ejercer un efecto radiactivo efectivo, y haciéndose que dicho material se convierta en radioactivamente efectivo.
- 25 25. Kit de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizado** porque dicho material es distribuido de manera no uniforme (11', 16'', 16') dentro del ámbito de dicha envuelta (1).
- 30 26. Kit de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) tiene una estructura de alambre (11, 12).
27. Kit de acuerdo con la reivindicación 26, **caracterizado** porque dicho alambre tiene propiedades no uniformes dentro del ámbito de dicha envuelta (1).
- 35 28. Kit de acuerdo con la reivindicación 27, **caracterizado** porque dicho alambre tiene diferentes características de enrollamiento (11') en diferentes zonas de dicha envuelta (1).
- 40 29. Kit de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) comprende un cuerpo plano (13) cerrado adoptando una forma tubular por medio de una línea de soldadura (13a).
30. Kit de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizado** porque dicha envuelta comprende un cuerpo a modo de lámina (13) enrollado formando una espiral.
- 45 31. Kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 30, **caracterizado** porque dicha envuelta tiene una estructura genéricamente abierta (14; 16).
32. Kit de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) tiene una estructura global reticular (16).
- 50 33. Kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 32, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) está adaptada para ser acoplada sobre el exterior de dicho stent (S).
34. Kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 33, **caracterizado** porque dicho material comprende un único componente que es capaz de ejercer un efecto radiactivo.
- 55 35. Kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 33, **caracterizado** porque dicho material comprende una pluralidad de componentes que son capaces de ejercer unos correspondientes efectos radioactivos.
- 60 36. Kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 35, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) está completamente compuesta (11, 12, 13) de dicho material capaz de ejercer un efecto radiactivo.
37. Kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 35, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) está solo parcialmente compuesta de dicho material (16) capaz de ejercer un efecto radiactivo.
- 65 38. Kit de acuerdo con la reivindicación 35, **caracterizado** porque dicha envuelta (1) incluye una matriz (15) en la cual dicho material (16) capaz de ejercer un efecto radiactivo es transportado en forma de material particulado o alambre.

ES 2 279 610 T3

39. Kit de acuerdo con la reivindicación 38, **caracterizado** porque dicho material (16) capaz de tener un efecto radioactivo es transportado de manera no uniforme dentro de dicha matriz (15).

5 40. Kit de acuerdo con las reivindicaciones 38 o 39, **caracterizado** porque dicha matriz (15) está presente en forma de fibras.

41. Kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 40, **caracterizado** porque dicho material (16) capaz de ejercer un efecto radioactivo está presente al menos parcialmente en forma de nanopartículas.

10 42. Kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 41, **caracterizado** porque dicha matriz (15) tiene propiedades de erosionabilidad/consumibilidad para permitir la liberación gradual de dicho material (16).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

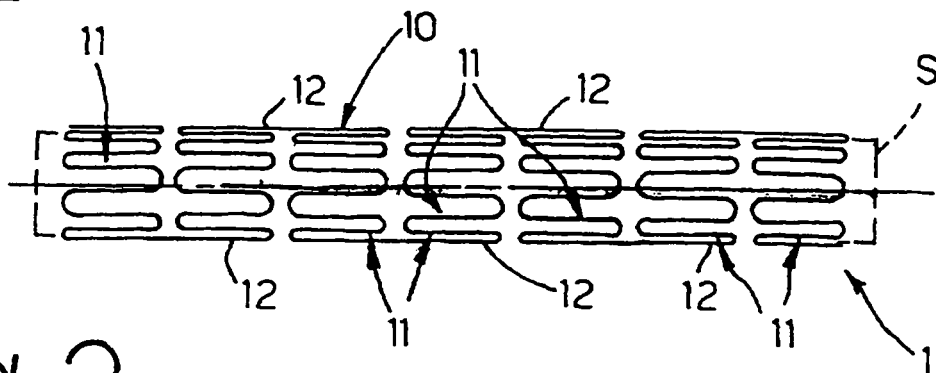


Fig. 2

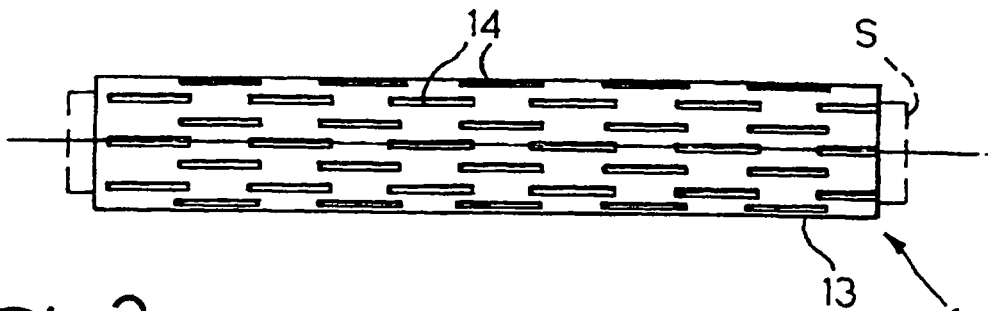


Fig. 3

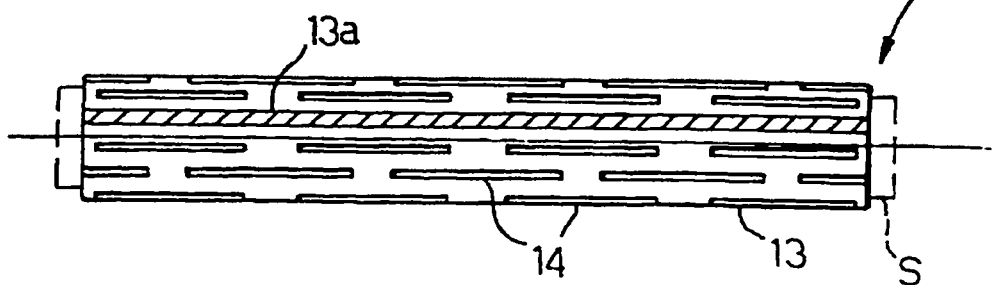


Fig. 4

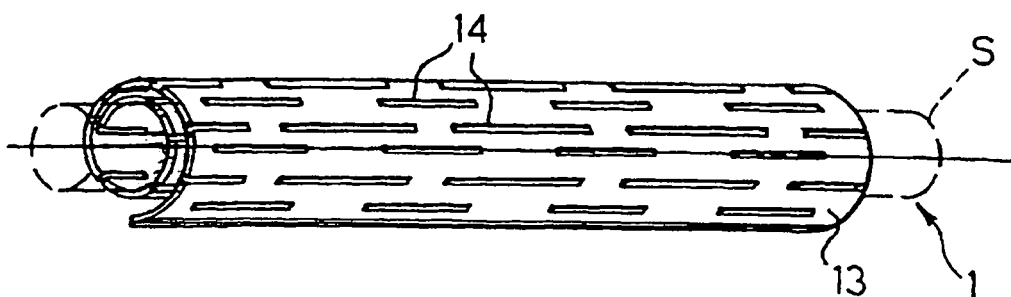


Fig. 5

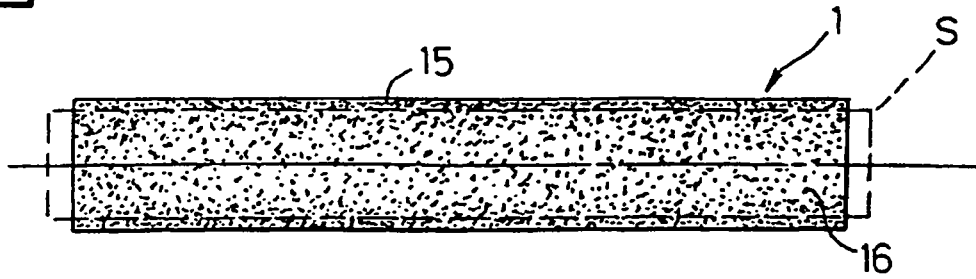


Fig. 6

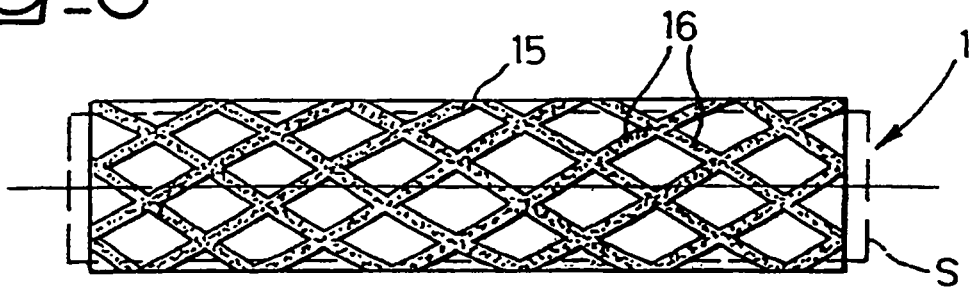


Fig. 7

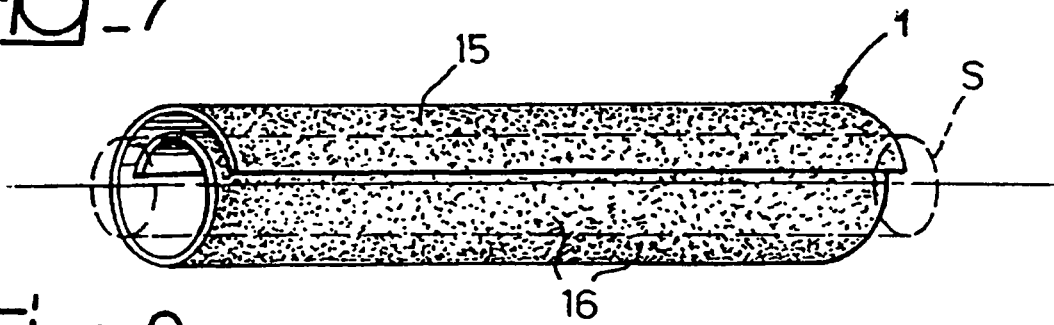


Fig. 8

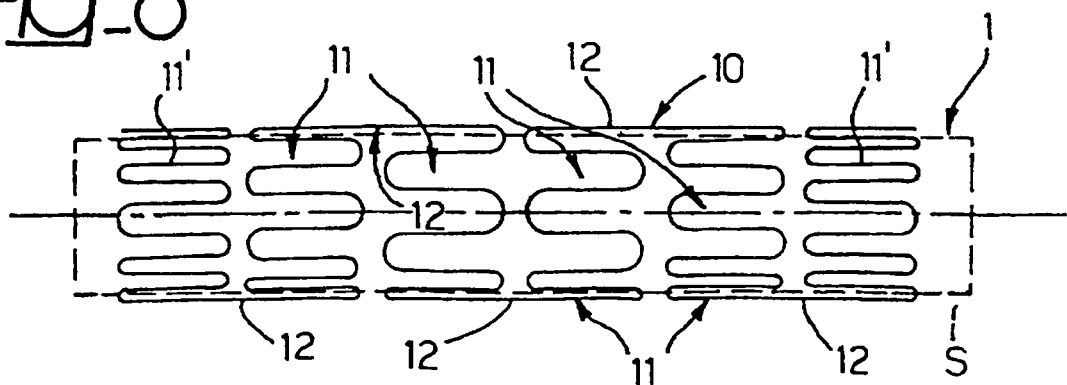


Fig. 9

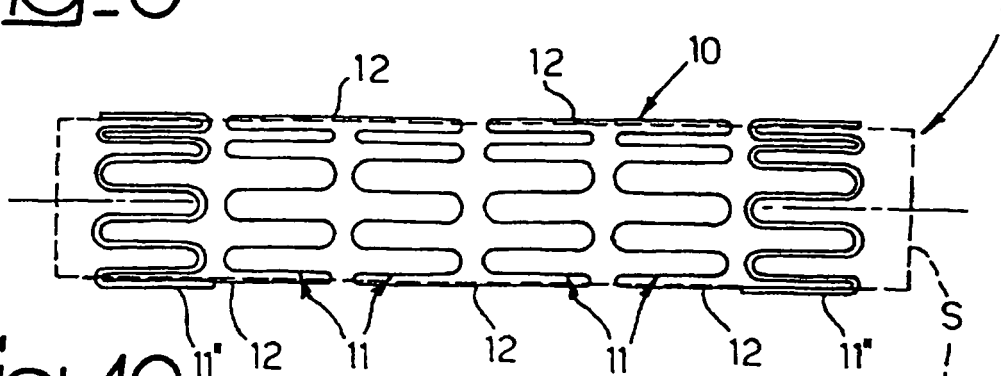


Fig. 10

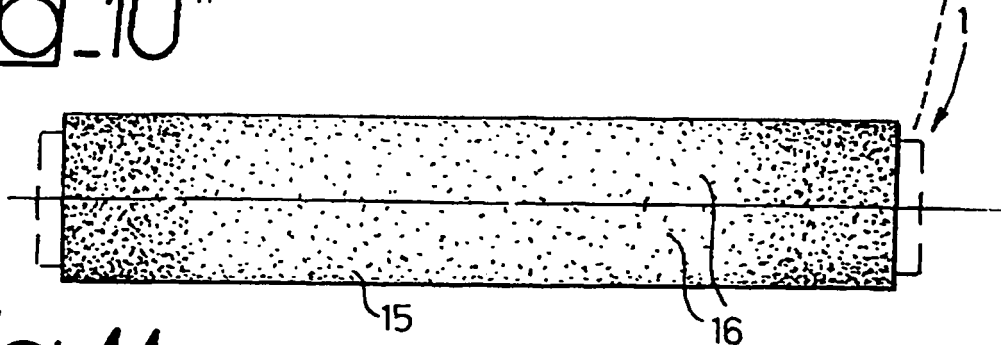


Fig. 11

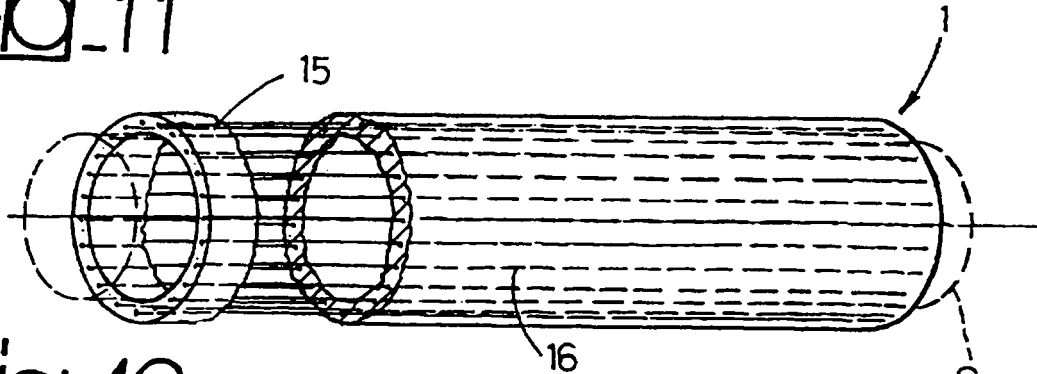


Fig. 12

