



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 333 202**

⑤1 Int. Cl.:
A61L 31/14 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **01989740 .4**

⑨6 Fecha de presentación : **14.11.2001**

⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1339314**

⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

⑤4 Título: **Stent termodinámicamente expandible y método de fabricación.**

③0 Prioridad: **17.11.2000 US 715215**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.02.2010

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.02.2010

⑦3 Titular/es: **B. BRAUN MEDICAL Inc.**
824 Twelfth Avenue
Bethlehem, Pennsylvania 18018, US

⑦2 Inventor/es: **Dorfman, Gary, S.;**
Healy, Kevin, E. y
Walsh, Joseph, T.

⑦4 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 333 202 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

Stent termodinámicamente expandible y método de fabricación.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a dispositivos médicos, y más en concreto, a stents recubiertos con un material absorbente de radiación y a métodos para hacer tales stents.

10 **Antecedentes de la invención**

Los stents, incluyendo los stents cardiovasculares y biliares, son dispositivos conocidos que se usan para soportar un lumen corporal, tal como una arteria, vena, conducto biliar, o esófago. Se pueden emplear como un tratamiento primario para una constricción de un lumen corporal (estenosis), o pueden ser usados después de un procedimiento médico, tal como angioplastia, usados para remediar la estenosis. La angioplastia coronaria transluminal percutánea es uno de los métodos primarios usados para tratar la enfermedad de la arteria coronaria. La angioplastia transluminal percutánea de vasos periféricos y viscerales así como de otros lúmenes corporales también se usa para tratar enfermedades que se sabe que están asociadas con dichas regiones anatómicas.

Los stents convencionales han tomado dos formas, teniendo cada uno un método de despliegue que es peculiar de la construcción del stent. En primer lugar, hay stents autoexpansores que se hacen típicamente de metal, y que pueden incluir un recubrimiento biocompatible. Generalmente, tales stents son implantados permanentemente en el cuerpo humano desplegándolos en o a través de un catéter. El stent se coloca en tensión o compresión en el extremo distal del catéter, y se introduce de forma percutánea en el cuerpo donde es guiado al lugar de implante. El stent se libera posteriormente del extremo distal del catéter, donde se expande a un diámetro fijo predeterminado, y se mantiene en posición como resultado de dicha expansión y las presiones hacia dentro ejercidas por el lumen.

Una variación propuesta en un stent autoexpansible usa un material, tal como nitinol, que tiene una “memoria de forma”. Un stent construido de tal material se diseñaría en una configuración completamente expandida, posteriormente se comprimiría a una segunda configuración de modo que se pueda desplegar en un catéter a introducir en el cuerpo de forma percutánea, y se calienta antes o después de la introducción en el cuerpo para que vuelva a su configuración completamente expandida cuando se libere del catéter. Alternativamente, el stent comprimido se enfría por debajo de la temperatura del cuerpo, volviendo a su estado completamente expandido después de haber elevado pasivamente la temperatura del stent a la temperatura del cuerpo después de la introducción en el cuerpo.

Un segundo tipo de stent comúnmente usado en el campo es expansible como resultado de la acción mecánica ejercida por el operador. Dicho stent se describe en Palmaz, Patentes de Estados Unidos números 4.733.665, 4.776.337 y 4.739.762. Según las patentes de Palmaz, un stent no expandido se implanta permanentemente en el cuerpo introduciéndolo de forma percutánea en un vaso usando un catéter, y guiando el stent al lugar donde haya de ser implantado permanentemente. Al llegar al lugar de implante permanente, se infla la porción de globo del catéter y el stent se expande, únicamente como resultado de la fuerza mecánica aplicada por el globo expansor, hasta que el stent tenga las dimensiones apropiadas para el lugar de implante. A continuación, el globo expandido se desinfla y se saca el catéter del cuerpo, dejando el stent permanentemente en posición.

El uso de técnicas termomecánicas para formar estructuras poliméricas dentro de un lumen corporal se describe en US 5.670.161 de Healy y colaboradores. En ella se propone que un catéter de globo convencional usado para colocación percutánea de un stent pueda ser llenado con un medio de contraste calentado a una temperatura suficientemente alta para calentar el stent que pueda ser inyectado al globo. El medio de contraste puede ser calentado *in situ* usando, por ejemplo, radiación de microondas, un generador RF, o un calentador de resistencia y/o inyectando al catéter medio de contraste que haya sido calentado fuera del cuerpo a aproximadamente 70°C. Alternativamente, US 5.670.161 propone usar un globo que se recubre con un material sensible a microondas que se calienta selectivamente cuando se expone a radiación de microondas. El calor transferido desde este recubrimiento eleva la temperatura del stent permitiendo la expansión termomecánica. En otra realización de US 5.670.161 el globo puede ser recubierto con un tinte o sustancia similar que se caliente a la exposición a radiación electromagnética (tal como luz ultravioleta), que se introduce en el catéter usando una fibra óptica para calentar el stent *in situ*. Las Patentes de Estados Unidos números 5.741.323 y 5.849.035 de según Pathak y colaboradores, se mezcla un compuesto fotoabsorbente, tal como un cromóforo, dentro de un dispositivo polimérico que está destinado a desplegarse dentro del lumen corporal. La forma de este dispositivo puede ser modificada *in vivo* usando una fuente de luz para calentar el artículo a una temperatura a la que el material es fluido.

Sin embargo, dado que el cromóforo se mezcla con el polímero en un porcentaje en peso deseado, hay un riesgo incrementado de alterar las propiedades mecánicas del stent, y por ello su rendimiento general. Además, la única finalidad del cromóforo en el stent es hacer que el stent se caliente para despliegue; una vez realizado esto, el cromóforo ya no es necesario en el cuerpo. Dado que el cromóforo está mezclado con el artículo polimérico en toda la matriz polimérica, el cromóforo persiste en el cuerpo mientras el artículo polimérico permanece en posición. Así, se incrementa el riesgo de una reacción adversa al cromóforo debido al mayor tiempo de residencia y liberación sostenida en el cuerpo.

Además, mezclando el cromóforo a través de toda la matriz polimérica, el calentamiento selectivo de porciones del artículo es imposible, y de hecho, dado que el interior del artículo más próximo al globo se calentará primero y más, el método descrito por Pathak plantea el riesgo de que el globo pueda ser dañado por sobrecalentamiento. Además, mezclar el cromóforo con el polímero por medios térmicos puede alterar sus propiedades de absorción de luz o degradarlo de forma significativa. Los cromóforos que se mezclan con polímeros y extrusionan para hacer stents se pueden decolorar por luz, alterar sus propiedades de absorción y hacer difícil el despliegue exacto y repetible. Los cromóforos también pueden reaccionar químicamente con el polímero durante el calentamiento, dando lugar a entrecruzamiento que puede alterar las propiedades físicas del polímero. Finalmente, cuando se expande el stent polimérico, las fenestraciones del stent también se expanden, creando regiones desprovistas de cromóforo y dando lugar a una disminución de la eficiencia del calentamiento del stent.

Por lo tanto, reconociendo la deseabilidad de stents expansibles, hay que proporcionar un stent para despliegue dentro del cuerpo que supere los problemas recién indicados.

15 Resumen de la invención

La invención reside en un stent para uso en un lumen corporal y un método para hacerlo según las reivindicaciones 1 y 10. Con el stent novedoso se puede llevar a cabo el método siguiente. El método incluye primero el paso de recubrir el stent con un material absorbente de radiación. El stent se coloca en el extremo distal de un catéter de globo que incluye una fuente de radiación en su extremo distal o una fuente de radiación que está colocada en el lumen del catéter. La fuente de radiación se selecciona para emitir radiación que será absorbida selectivamente por el material absorbente de radiación. El catéter así equipado con el stent se introduce en el lumen corporal, y el stent se calienta generando radiación de la fuente de radiación, que es absorbida por el material absorbente de radiación. A través de este proceso, la radiación es convertida a calor y usada para calentar el stent a una temperatura superior a su temperatura de transición vítrea haciéndose por ello elástico, pero por debajo de la temperatura a la que el stent es líquido o fluido. En este punto, el stent calentado se expande inflando el catéter de globo a un tamaño predeterminado. Durante la expansión, la temperatura del stent se mantiene por encima de su temperatura de transición vítrea. Al llegar a ese tamaño, ya no se suministra radiación al stent, que se puede enfriar por debajo de su temperatura de transición vítrea. El stent ya no es así flexible, de modo que cuando el catéter se desinfla, se puede retirar del cuerpo dejando el stent expandido dentro del lumen corporal, teniendo el stent suficiente resistencia tangencial para soportar el lumen según se desee.

Breve descripción de los dibujos

Estas y otras características, aspectos, y ventajas de la presente invención se entenderán más plenamente cuando se consideren con respecto a la siguiente descripción detallada, las reivindicaciones anexas, y los dibujos acompañantes, donde:

La figura 1 es un dibujo semiesquemático de una realización de un stent no expandido según la práctica de la presente invención.

La figura 2 es una microfotografía electrónica de exploración de la superficie de un stent que ha sido recubierto por pulverización con un material absorbente de radiación de recubrimiento dispuesto según la práctica de la presente invención, representada antes de la expansión del stent.

La figura 3 es una microfotografía electrónica de exploración de la superficie del stent de la figura 2, representada después de la expansión del stent.

La figura 4 es un dibujo semiesquemático de la porción de extremo del stent de la figura 1 después de la expansión.

La figura 5 es un gráfico que representa la relación entre la temperatura del stent y el tiempo de exposición a radiación óptica según la práctica de la presente invención.

La figura 6 es un gráfico que representa la relación entre la temperatura del stent, la corriente del láser que proporciona radiación óptica, y el tiempo de exposición a radiación óptica según la práctica de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La invención reside en un método para hacer un stent termomecánicamente expansible y en el stent propiamente dicho. Un stent que se puede usar preferiblemente en la presente invención es el descrito en la Patente de Estados Unidos número 5.670.161 de Healy y colaboradores. Tal stent se compone preferiblemente de un copolímero biodegradable de L-lactida y ϵ -caprolactona.

Las cantidades relativas de cada una de L-lactida y ϵ -caprolactona en el copolímero se seleccionan para producir propiedades térmicas y mecánicas que permiten que el copolímero sea termomecánicamente expansible a temperaturas en el rango de aproximadamente 38 a aproximadamente 60 grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$) usando un catéter de globo, mientras que permanece suficientemente rígido y fuerte a las temperaturas normales del cuerpo para soportar el lumen corporal. Se cree que los copolímeros que tienen una relación molar de L-lactida a ϵ -caprolactona de aproximadamente 90:10

a aproximadamente 98:2 (determinada por análisis NMR convencional) son útiles en la presente invención. Otros materiales biodegradables, incluyendo polímeros, copolímeros, o mezclas de polímeros de D,L-lactida, glicólido, L-lactida, ϵ -caprolactona, y/o poli(etilenglicol), que exhiben propiedades termomecánicas similares, también pueden ser usados en la presente invención sin apartarse de ella.

5 El stent de la presente invención incluye un tubo cilíndrico de tamaño apropiado para introducción en un lumen corporal, y así es típicamente de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 10 cm de longitud, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm de diámetro no expandido y de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 12 mm de diámetro expandido. Para aplicaciones clínicas, el stent es muy frecuentemente de 1 cm a 3 cm de longitud y e 1 mm a 4 mm de diámetro no expandido, de 3 mm a 8 mm de diámetro expandido. Volviendo a la figura 1, se representa un stent 10 útil según la práctica de la presente invención. En la figura 1, el stent se representa en su estado no expandido. El stent incluye un tubo cilíndrico hueco 12 y puede contener perforaciones 14. Alternativamente, el stent puede estar imperforado.

15 Las perforaciones en las paredes de un stent reducen la cantidad de material que se debe calentar para desplegar permanentemente el stent usando medios termomecánicos. Como resultado, los stents con perforaciones requieren una menor cantidad de calor para despliegue que los que carecen de perforaciones. Las perforaciones también permiten el crecimiento de células endoteliales en el interior 16 del stent. Tal crecimiento celular puede dar lugar a una cobertura endotelial más completa o más rápida del stent y puede ser deseable donde, por ejemplo, el stent pueda ser un lugar para que se produzca trombosis o coagulación.

20 Con el fin de poner en práctica el método de la presente invención, el stent se prepara primero recubriendo el stent con un material absorbente de radiación que se calentará a la exposición a una radiación particular. Un material absorbente de radiación preferible es indocianina verde, que se sabe que es tolerada dentro del cuerpo a bajas concentraciones durante períodos de tiempo cortos. Sin embargo, se puede usar cualquier otro material absorbente de radiación compatible y seguro para uso dentro del cuerpo, por ejemplo, azul de metileno, azul vital u otros colorantes actualmente aprobados para uso en suturas biodegradables. También se puede usar negro de carbón, aunque el negro de carbón es particulado y puede atraer macrófagos al lugar de despliegue del stent. Preferiblemente, el material absorbente de radiación se combina en solución con un material de recubrimiento biodegradable para fijar el material absorbente de radiación al stent. Alternativamente, el material absorbente de radiación se aplica directamente al stent sin un material de recubrimiento.

25 El material de recubrimiento puede estar compuesto del mismo material que el stent, preferiblemente a pesos moleculares más bajos que los hallados en el material del stent. Preferiblemente, el material de recubrimiento se degrada más rápidamente que el material polimérico del que se prepara el stent. Para el stent descrito en la Patente de Estados Unidos número 5.670.161 de Healy y colaboradores, el material de recubrimiento incluye preferiblemente D,L-lactida, un copolímero de D,L-lactida y glicólido, o un copolímero de L-lactida y ϵ -caprolactona (con pesos moleculares más bajos de cada uno de estos copolímeros que los hallados en el stent propiamente dicho). Sin embargo, se puede usar cualquier material de recubrimiento biodegradable compuesto de un polímero, copolímero, o mezcla de polímeros conteniendo uno o más compuestos seleccionados del grupo que consta de D,L-lactida, glicólido, L-lactida, y ϵ -caprolactona.

30 Preferiblemente, el material de recubrimiento también incluye un material lubricante que reduce el riesgo de trombosis. Los materiales lubricantes adecuados incluyen poli(etilenglicol), poli(alcohol vinílico), poli(vinil pirrolidona), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico) y poli(acrilamida). También se puede emplear monómeros de los materiales, así grasas, gomas, y otros materiales que tengan efectos lubricantes similares. Además, los fosfolípidos, tales como fosforilcolina y/o fosfatidilcolina, y análogos fosfolípidos polimerizados, tales como 2-metacrililoiloxietil fosforilcolina (MPC), pueden ser usados exclusivamente como una mezcla en el material de recubrimiento.

35 El material de recubrimiento también puede incluir medicamentos u otras moléculas y componentes a distribuir al lugar donde se despliegue el stent. Tales medicamentos pueden incluir antitrombóticos (tal como anticoagulantes), antimitógenos, antimitotoxinas, oligonucleótidos antisentido, vehículos de terapia génica, óxido nítrico, y factores e inhibidores del crecimiento. Los inhibidores de trombina directos considerados útiles en la invención incluyen hiru-dina, hirúgeno, HIRULOG (Biogen, Inc.), PPACK (D-fenilalanil-L-propil-L-arginina clorometil cetona), argatreban y D-FPRCH₂Cl (D-fenilalanil-L-propil-L-arginil clorometil cetona). Los inhibidores de trombina indirectos incluyen heparina y warfarina. Los materiales capaces de emisión de partículas β también pueden ser útiles para inhibir la formación de neointima. Estos materiales se incorporan preferiblemente en cantidades que permiten una deseable liberación temporizada cuando el material de recubrimiento se degrada.

40 Adicionalmente, el material de recubrimiento también puede incluir un medicamento fotoactivado tal como derivado de hematoporfirina (HpD), ácido 5-aminolevulínico (ALA), una ftalatocianina, clorina, purpurina, benseroporfirina, o texafirina. Tal medicamento fotoactivado es útil, por ejemplo, en el tratamiento de placas ateroscleróticas. Incorporando el medicamento fotoactivado en el material de recubrimiento de un stent, el medicamento se coloca selectivamente en el lugar de la placa aterosclerótica durante el despliegue del stent en una concentración mayor que se podría lograr por carga sistémica del medicamento. En una realización, el medicamento es activado durante el despliegue del stent por la misma radiación que calienta el stent. Alternativamente, el medicamento se activa después del despliegue del stent por una fuente de radiación diferente. El medicamento fotoactivado se podría usar así para modular la respuesta del tejido en el lugar de la placa aterosclerótica.

Como se ha explicado anteriormente, el material de recubrimiento se combina preferiblemente en solución con el material absorbente de radiación antes de recubrir el stent. En otra realización, el material absorbente de radiación se aplica directamente al stent y el material de recubrimiento se aplica sobre el material absorbente de radiación. En otra realización, el material absorbente de radiación y el material de recubrimiento se aplican como un laminado multicapa. En esta realización, el material de recubrimiento se aplica al stent antes y después de la aplicación del material absorbente de radiación, formando un laminado conteniendo una primera capa de material de recubrimiento, una segunda capa de material absorbente de radiación, y una tercera capa de material de recubrimiento.

Se puede usar cualquier técnica adecuada para recubrir el stent, incluyendo preferiblemente recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión, o cualquier otra técnica que pueda proporcionar un grosor de recubrimiento y densidad uniformes controlados para asegurar que se aplique y se retenga sobre el stent suficiente material absorbente de radiación. Así, un recubrimiento absorbente de radiación puede estar formado por una solución de indocianina verde/material de recubrimiento, que se rocía sobre la superficie exterior de un stent a un grosor de aproximadamente 60 a aproximadamente 110 micras, y preferiblemente de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 micras. En términos funcionales, el recubrimiento absorbente de radiación deberá ser suficientemente grueso para absorber de 75 a 100 por ciento de la radiación transmitida a él, como se describe más adelante. Por ejemplo, se ha determinado que un recubrimiento absorbente de radiación formado de una solución conteniendo 75,9% en peso de acetona, 18,9% en peso de metanol, 0,2% en peso de indocianina verde, y 5,0% en peso de RESOMER® (producido y distribuido por Boehringer Ingelheim Pharma KG), que puede ser poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poli(D,L-lactida-coglicólido) u otros polímeros absorbibles adecuados, es útil en la presente invención. Con referencia a la figura 1, el stent se puede fabricar con un recubrimiento 18 en su superficie exterior o un recubrimiento 20 en su superficie interior, o puede tener recubrimientos en ambas superficies. Alternativamente, porciones seleccionadas del stent pueden estar recubiertas si hay algunas zonas en las que se desee proporcionar calentamiento mientras que en otras zonas no se desee calentamiento. Típicamente, el stent se recubrirá antes de la esterilización y el despliegue, y no se anticipa que el operador realice el paso de recubrimiento.

La utilización de un material de recubrimiento conteniendo el mismo material polimérico que el stent, aunque a un peso molecular inferior, dará lugar a buena adhesión del recubrimiento absorbente de radiación al stent. Con el tiempo, el material de recubrimiento de peso molecular más bajo se degradará más fácilmente que el stent y el material absorbente de radiación en el recubrimiento se quitará del stent antes. Preferiblemente, el material absorbente de radiación será excretado o quitado de otro modo del cuerpo, en vez de absorberse a la pared del lumen del vaso. El recubrimiento de peso molecular más bajo también es más deformable, expandiéndose cuando el stent se expande sin fisuración o desconchado. Cuando el material absorbente de radiación/material de recubrimiento se rocía sobre el stent, el recubrimiento resultante es más poroso que el stent propiamente dicho.

Volviendo a las figuras 2 y 3, se representan microfotografías electrónicas de exploración, amplificadas 100 veces, de la superficie de un stent que ha sido recubierto por pulverización con un material de recubrimiento absorbente de radiación proporcionado según la práctica de la presente invención. La figura 2 representa el stent antes de la expansión y la figura 3 representa el stent después de la expansión. Como se representa en la figura 2, el proceso de recubrimiento por pulverización deposita un recubrimiento microporoso uniforme sobre la superficie exterior del stent. Los parámetros de deposición permiten una buena adhesión entre el recubrimiento rociado y el stent polimérico subyacente.

El stent recubierto se carga sobre el globo plegado de un catéter de globo. Entonces, el globo se puede expandir ligeramente con el fin de fijar el stent, o el stent se puede fijar dentro de una envuelta de despliegue.

Con el fin de calentar el recubrimiento del stent, y por ello calentar el stent, es necesario que la radiación, luz en la realización preferida, sea distribuida al recubrimiento. Se puede usar otras formas de radiación, incluyendo microondas, ultrasonido, y radio ondas.

En una realización preferida, la radiación óptica se distribuirá preferiblemente al recubrimiento mediante una fibra óptica que se extiende dentro del catéter. La radiación se acopla a la fibra óptica en el extremo próximo de la fibra y es emitida desde un difusor óptico unido al extremo distal de la fibra óptica. El difusor está situado dentro de la porción de globo del catéter. El difusor dirige la radiación distalmente hacia fuera del eje de la fibra uniformemente a lo largo de toda la longitud del difusor de tal manera que, en la realización preferida, la irradianza óptica sea preferiblemente aproximadamente uniforme a lo largo de la longitud del stent.

En el extremo próximo, la fibra óptica está conectada a un proveedor de radiación, en la realización preferida un láser, que emite radiación dentro de un rango de longitudes de onda que es absorbida por el recubrimiento en el stent. La radiación absorbida es convertida a calor, elevando la temperatura del stent por encima de su temperatura de transición vítrea y haciendo por ello que el stent sea fácilmente deformable. El rango de longitudes de onda se deberá seleccionar de modo que la radiación no sea absorbida de forma significativa por, y se transmita fácilmente a través de, la pared del globo en el catéter. Donde el material absorbente de radiación es indocianina verde, se prefiere que la longitud de onda de luz empleada sea de aproximadamente 770 nm a aproximadamente 830 nm. Donde el material absorbente de radiación es azul de metileno, se prefiere que la longitud de onda de luz empleada sea de aproximadamente 580 a aproximadamente 700 nm. Donde el material absorbente de radiación es negro de carbón, que absorbe fuertemente del ultravioleta al infrarrojo, la longitud de onda de luz puede variar del ultravioleta al infrarrojo (aproximadamente 350 nm a aproximadamente 1100 nm).

Hay que controlar la potencia óptica emitida por el difusor y transformada en calor en el recubrimiento del stent. Para controlar la potencia emitida por el difusor, se puede controlar la potencia acoplada al extremo próximo de la fibra óptica controlando la potencia emitida por el proveedor de radiación. Otros métodos de controlar la potencia emitida por el difusor son conocidos por los expertos en la técnica. Cuando entra más potencia en la fibra óptica, el difusor emite más potencia, más potencia es absorbida por el recubrimiento, y la temperatura del recubrimiento y el stent aumenta. En esta invención, hay que controlar la potencia emitida por el difusor para evitar el calentamiento del stent a una temperatura demasiado alta, que podría producir lesión corporal y/u ocasionar daño en el stent o el globo, mientras que al mismo tiempo se calienta el stent por encima de su temperatura de transición vítrea para que el stent sea flexible y se expanda. Además, si no se controla la potencia óptica, el material absorbente de radiación en el recubrimiento o medio de contraste puede ser fotodecolorado, reduciendo la eficacia del material absorbente de radiación para mantener la temperatura del stent.

El stent recubierto y el catéter, como se ha descrito anteriormente, se introducen de forma percutánea en un lumen corporal y guían a la zona de despliegue usando técnicas convencionales bien conocidas en el campo. El proveedor de radiación se activa y la radiación emitida por el difusor choca sobre el recubrimiento del stent, calentado por ello el stent.

En un método para desplegar el stent, se dirige un alambre de guía al lugar de despliegue. El stent y el catéter de globo al que está fijado, se colocan sobre el alambre de guía y dirigen al lugar de despliegue; entonces se quita el alambre de guía. Se selecciona una longitud de fibra óptica premedida, con un difusor unido en su extremo distal y un dispositivo de bloqueo unido a lo largo de su longitud, de tal manera que la distancia del difusor al dispositivo de bloqueo sea igual a la distancia del globo del catéter a un cubo de catéter situado fuera del cuerpo del paciente. La fibra óptica premedida se pasa a través del lumen del catéter para colocar por ello automáticamente el difusor dentro de la porción de globo del catéter, fijando el dispositivo de bloqueo en la fibra óptica al cubo del catéter. Después de que el stent haya sido calentado adecuadamente, como se explica a continuación, se inyecta un medio de contraste a la porción de globo del catéter, expandiendo por ello el globo y por ello el stent. Volviendo a la figura 4, se representa un extremo del stent de la figura 1 en su estado expandido. Las perforaciones en el stent se expanden cuando el stent se expande formando por ello perforaciones ampliadas o fenestraciones 14' en el tubo cilíndrico 12 del stent 10.

El medio de contraste es cualquier medio convencional, pero para facilitar el calentamiento del stent es preferible que el medio contenga un material que absorba la radiación emitida por el difusor. Dicho material absorbente de radiación puede ser el mismo material absorbente que el usado en el recubrimiento, o puede ser un material diferente. La finalidad de incluir un material absorbente de radiación en el medio de contraste es minimizar la fracción de radiación que escapa a través de fenestraciones en el stent desarrolladas cuando el stent se expande. Además, incluyendo un material absorbente de radiación en el medio de contraste se necesita menos material absorbente de radiación en el recubrimiento del stent. Si la concentración de material absorbente de radiación en el recubrimiento del stent es suficientemente alta para calentar el stent fenestrado en su estado expandido en ausencia de material absorbente de radiación en el medio de contraste, el stent se puede sobrecalentar al exponerse a radiación en el estado no expandido, produciendo daño en el stent, el globo y el tejido circundante. El material absorbente de radiación también se puede fotodecolorar, y entonces puede ser menos efectivo al calentar el stent.

Para stents que desarrollan fenestraciones durante la expansión, la concentración de material absorbente de radiación en el medio de contraste se establece con el fin de limitar la fracción de radiación total que se propaga más allá del stent y al tejido adyacente. A la inversa, la densidad óptica del medio de contraste deberá ser tal que una fracción de la radiación sea transmitida a través del medio de contraste y sea absorbida directamente por el recubrimiento del stent, limitando así el calentamiento directo del medio de contraste y permitiendo el calentamiento directo continuado del stent.

La concentración de material absorbente de radiación usado en el medio de contraste puede ser determinada empíricamente. En una realización de la invención, se usa indocianina verde ("ICG") en el recubrimiento y en el medio de contraste, en una concentración de 48,1 mg ICG/g poli (D,L-lactida) en el recubrimiento, y entre aproximadamente 0,15 y aproximadamente 0,4 mg/ml, preferiblemente 0,2 mg/ml, en el medio de contraste. Si la concentración de indocianina verde en el medio de contraste es demasiado alta, aproximadamente 0,5 mg/ml o más alta, penetra radiación insuficiente en el medio y solamente el medio de contraste cerca del lumen del difusor se calienta. En estas circunstancias, el medio cerca del difusor se puede sobrecalentar y dañar el difusor. A la inversa, si la concentración de indocianina verde usada en el medio de contraste es demasiado baja, aproximadamente 0,1 mg/ml o inferior, el medio de contraste puede no calentarse suficientemente por la radiación emitida por el difusor para mantener una temperatura estable. Los rangos de concentración adecuados de otros materiales absorbentes de radiación pueden ser determinados empíricamente o por métodos conocidos por los expertos en la técnica, considerando factores tal como el coeficiente de expansión y las propiedades de atenuación del material.

Antes de inflar el globo con medio de contraste, casi todo el aumento de la temperatura del stent resulta de la absorción de radiación por el recubrimiento del stent. Cuando el medio de contraste entra en el globo, haciendo que el globo (y el stent) se expanda, parte de la radiación es absorbida por el medio de contraste, elevando la temperatura del medio. Empleando el material absorbente de radiación en el medio de contraste así como en un recubrimiento, es posible calentar el stent (y por ello ablandarlo) más eficientemente que usando el material absorbente de radiación solamente en el recubrimiento.

El calor generado usando la fuente de radiación elevará suficientemente la temperatura del stent por encima de su temperatura de transición vítrea haciendo flexible el stent, y por lo tanto haciendo que se expanda a la aplicación de fuerza mecánica (expansión termomecánica). La cantidad de tiempo necesario para alcanzar esta temperatura variará dependiendo de si el material absorbente de radiación, su concentración y uso como uno o ambos de un recubrimiento aplicado al stent y dentro del medio de contraste, y la capacidad calorífica del stent, así como la potencia emitida por el difusor. La tasa a la que la temperatura del stent se eleva dentro del cuerpo al calentamiento usando la fuente de luz también puede variar de un lumen corporal a otro, dependiendo de la tasa de sangre o el flujo de otro fluido a través del lumen y las propiedades térmicas del tejido adyacente. Así, para asegurar suficiente calentamiento y un despliegue seguro dentro del cuerpo, habrá que determinar empíricamente el tiempo y la potencia de calentamiento o usar un sistema de realimentación para controlar la potencia distribuida al recubrimiento y así controlar la temperatura del stent. La experimentación puede dar el tiempo empírico de calentamiento y la potencia necesaria para ablandar adecuadamente el stent para expansión. Sin embargo, en la realización preferida, se usa un sistema de realimentación para modular la potencia y controlar la temperatura del stent. Se pone un termopar entre el globo y el stent para proporcionar una medición continua de la temperatura del stent; los expertos en la técnica podrían usar otros varios dispositivos de detección de temperatura para proporcionar la señal de realimentación térmica necesaria para el control de la temperatura del stent. La temperatura detectada por el termopar es alimentada a un sistema controlador, preferiblemente un sistema controlador proporcionar-integral-diferencial, que modula la potencia emitida por el difusor, preferiblemente modulando la potencia emitida por el proveedor de radiación, manteniendo por ello la temperatura del stent dentro de un rango superior a la temperatura de transición vítrea que permite la expansión del stent, pero no sobrecalienta adversamente el tejido adyacente al stent, preferiblemente la temperatura del stent se mantiene entre aproximadamente 38°C y aproximadamente 60°C dependiendo de la composición molecular del stent.

Una vez que el stent se ha calentado suficientemente para permitir la expansión, se inyecta un volumen controlado del medio de contraste al globo para expandir el globo, y por ello expandir el stent como resultado de la fuerza mecánica aplicada por el globo. El globo se expande usando técnicas convencionales de inyectar medio de contraste al globo a una tasa controlada con el fin de evitar que estalle el globo y/o se dañe el lumen corporal, y con el fin de evitar las fluctuaciones rápidas de la temperatura del stent.

Dado que el stent se ha hecho flexible como resultado del calentamiento, no ofrece resistencia sustancial a la expansión del globo. Así, la expansión del globo a su diámetro nominal completamente expandido la facilitará la presión del medio de contraste dentro del globo según técnicas convencionales. Durante la expansión del globo, puede ser necesario modular la potencia emitida por el difusor con el fin de mantener el stent dentro del rango de temperatura apropiado. Aunque puede ser posible modular la potencia empíricamente, en la realización preferida el controlador de realimentación modula la potencia en base a la temperatura detectada por el termopar colocado entre el globo y el stent.

A la expansión del stent, la adhesión entre el recubrimiento y el stent es considerablemente fuerte. Como se representa en la microfotografía electrónica de exploración de la figura 3, el recubrimiento plásticamente deformado se expande con el stent subyacente sin desconchado o fisuración de la superficie del stent. El recubrimiento expandido tiene mayor textura y área superficial en comparación con el recubrimiento depositado, que es beneficioso para mantener la posición del stent después de la colocación dentro del lumen corporal. Además, el recubrimiento con textura proporciona una buena superficie para la integración celular con el stent.

Después de que el globo se ha expandido completamente, la fuente de radiación se apaga, y se deja que el calor usado para ablandar el stent se disipe dentro del cuerpo. Esto enfría el stent por debajo de su temperatura de transición vítrea al punto donde ya no es flexible, y el stent por lo tanto permanece en su estado expandido. Después de este período de disipación del calor, se quita el medio de contraste del globo usando técnicas convencionales, y el globo plegado y el catéter se sacan del cuerpo, dejando el stent en su posición en el lumen corporal.

En la realización descrita anteriormente, la radiación óptica es proporcionada al recubrimiento del stent mediante un difusor contenido dentro del lumen del globo en el que se despliega el stent. En esta realización, el difusor interno está conectado a un láser externo, que proporciona radiación óptica al difusor mediante fibras ópticas. Se contempla que en otras realizaciones, la fuente de radiación se contenga en un solo dispositivo como, por ejemplo, en un transductor ultrasónico. En tales realizaciones, la fuente de radiación se puede contener plenamente dentro del globo y no depender de un componente externo. Se ha de entender que ambas realizaciones, es decir, aquellas en que la fuente de radiación incluye un componente interno y otro externo, y aquellas en que la fuente de radiación se contiene en un solo componente interno, se proporcionan según la práctica de la presente invención.

A continuación se exponen ejemplos de la presente invención.

Ejemplo 1

Control manual de la potencia láser

Un stent proporcionado según la presente invención, de 2 cm de longitud y compuesto de un copolímero de L-lactida y ϵ -caprolactona con una relación molar nominal de L-lactida a ϵ -caprolactona de 93:7, se recubrió por pulverización en su superficie exterior con un recubrimiento de indocianina verde de 81,8 μm y RESOMER® RG503 poli(D,L-lactida-co-glicólido) (i.v.=0,4) solución de acetona/metanol a 80/20 v/v; no se aplicó ningún recubrimiento

interior. La solución de recubrimiento contenía 75,9% en peso de acetona, 18,9% en peso de metanol, 0,2% en peso de indocianina verde, y 5% en peso de RESOMER® RG503 poli(D,L-lactida-co-glicólido). Se colocó El stent sobre un globo Schneider Total Cross de 0,021 pulgada (6 mm de diámetro, 2 cm de longitud; Schneider (USA), Inc.) con un termopar entre el globo y el stent. Se insertó un difusor óptico de 3 cm de largo, 0,019 pulgada de diámetro, (Lightstik®, Rare Earth Medical, Inc.) en el lumen del globo, y una fibra óptica conectaba el difusor a la salida de onda continua de un láser de diodos que emitía radiación a 790,7 nm (Opto Power Corp., modelo OPCDO10-B05-HPHS/250, potencia máxima de salida a 10 W).

Se inyectó una pequeña cantidad de medio de contraste conteniendo una concentración de 0,2 mg/ml de indocianina verde al globo a una presión de 1 atm. El catéter y stent se introdujeron de forma percutánea en un vaso sanguíneo de un cerdo, y usando fluoroscopia convencional se colocaron en el lugar donde se desplegaría el stent. Una vez en el vaso, se activó la potencia del láser de diodos, se incrementó la salida del láser de diodos, y la temperatura del stent se puso a aproximadamente 55°C durante 2 minutos. Después de 2 minutos, y mientras la temperatura del stent se mantenía por encima de aproximadamente 50°C, el globo se expandió incrementando la presión dentro del globo desde la presión inicial de 1 atm a aproximadamente 8 atm en aproximadamente 2 minutos. Durante la expansión del stent, la corriente láser se ajustó manualmente para mantener una temperatura del stent superior a 50°C. Entonces se apagó la potencia láser.

El stent se enfrió pasivamente a aproximadamente 42°C, tiempo en que el stent ya no era flexible. El globo se plegó entonces y se retiró el catéter. La inspección inmediata *post-mortem* del vaso reveló un stent completamente expandido con una resistencia circunferencial suficiente para distender ligeramente el lumen del vaso aproximadamente 110% de su diámetro inicial. Se hace referencia ahora a la figura 5, que representa el cambio de temperatura del stent en función del tiempo en este ejemplo.

En este ejemplo, la temperatura del stent se controló ajustando manualmente la potencia de salida del láser de diodos. Sin embargo, la temperatura del stent se puede controlar automáticamente empleando un termopar y conectando el láser con un microordenador con un algoritmo de control de temperatura automatizado, modulando por ello la potencia distribuida al stent para controlar la temperatura del stent y así realizar un mejor control de la temperatura.

Ejemplo 2

Control automático de la potencia láser

Un stent de 2 cm de longitud, que tiene la misma composición que el stent del ejemplo 1, se recubrió por pulverización en su superficie exterior con un recubrimiento de indocianina verde de 120,7 μm y RESOMER® R202 poli(D,L-lactida) (i.v.=0,2) en solución de acetona/metanol a 80/20 v/v; no se aplicó recubrimiento interior. La solución de recubrimiento contenía 75,9% en peso de acetona, 18,9% en peso de metanol, 0,2% en peso de indocianina verde, y 5% en peso de RESOMER® R202 poli(D,L-lactida) (i.v.=0,2). Se colocó El stent sobre un globo Schneider Total Cross de 0,021 pulgada (6 mm de diámetro, 2 cm de longitud; Schneider (USA), Inc.) con un termopar entre el globo y el stent, con un difusor óptico de 3 cm de largo, 0,019 pulgada de diámetro, (Lightstik®, Rare Earth Medical, Inc.) dentro del lumen del globo y una fibra óptica que conectaba el difusor a la salida de un láser de diodos de onda continua que emitía radiación a 811,1 nm (Opto Power Corp., modelo OPC-D010-B05-HPHS/250, potencia máxima de salida a 10 W). En este ejemplo, el láser estaba conectado con un microordenador con un algoritmo de control de temperatura automatizado.

Se inyectó una pequeña cantidad de medio de contraste conteniendo una concentración de 0,2 mg/ml de indocianina verde al globo a una presión de 1 atm. Se introdujeron El catéter y el stent de forma percutánea en un vaso sanguíneo de un cerdo, y colocaron usando fluoroscopia convencional en el lugar donde se desplegaría el stent.

Pasando ahora a la figura 6, se representa la temperatura del stent, en °C, y el rendimiento del láser, en amperios, en función del tiempo durante el calentamiento y despliegue del stent en el íliaco interno izquierdo de un cerdo. La temperatura en la interface globo stent se detectó con un termistor. La corriente al láser de diodos se ajustó automáticamente para mantener una temperatura de aproximadamente 55°C. Se registró y grabó la corriente real suministrada al láser de diodos. Como se representa en la figura 6, inmediatamente después de encender el láser (en treinta segundos), la temperatura del stent aumentó a aproximadamente 55°C y permaneció a 55°C durante aproximadamente 2 minutos. La expansión del stent se inició en aproximadamente 160 segundos, 130 segundos después de encender el láser, tiempo en el que la presión en el globo se incrementó manualmente por infusión de 0,2 mg/ml de indocianina verde mezclada con agente de contraste radioopaco. La presión del globo aumentó desde la presión inicial de 1 atm a aproximadamente 8 atm en aproximadamente 40 segundos. La temperatura del stent se mantuvo entre aproximadamente 52°C y aproximadamente 55°C durante la expansión. El láser se apagó después de aproximadamente 210 segundos; el stent se enfrió pasivamente y volvió a la temperatura del cuerpo dentro de aproximadamente 50 segundos. En ese tiempo el stent ya no era flexible.

El globo se plegó entonces y se retiró el catéter. La inspección inmediata *post-mortem* del vaso reveló un stent completamente expandido con suficiente resistencia circunferencial para distender ligeramente el lumen del vaso aproximadamente 110% de su diámetro inicial.

REIVINDICACIONES

1. Un stent expansible biodegradable (10) hecho de un material polimérico para uso en un lumen corporal y capaz de permanecer dentro de él, incluyendo el stent (10):

un tubo hueco (12) recubierto con un recubrimiento absorbente de radiación (18, 20) incluyendo un cromóforo capaz de incrementar su temperatura a la exposición a radiación,

donde el tubo hueco (12), en una forma no expandida, es de un primer diámetro suficiente para retenerse sobre un catéter de globo para colocación dentro del lumen corporal, no siendo el tubo (12) plásticamente expansible a las temperaturas normales del cuerpo, y siendo expansible debido a calentamiento por el recubrimiento absorbente de radiación (18, 20) usando medios termomecánicos a una temperatura entre aproximadamente 38° a 60°C cuando el catéter de globo se infla a un segundo diámetro suficiente para retenerse dentro del lumen corporal.

2. El stent de la reivindicación 1, donde el tubo hueco (12) incluye un polímero, un copolímero, o una mezcla de polímeros conteniendo uno o más compuestos seleccionados del grupo que consta de L-lactida, ϵ -caprolactona, poli(D,L-lactida), poli(glicólido), poli(L-lactida), poli(ϵ -caprolactona), y poli(etilenglicol).

3. El stent de la reivindicación 1, donde el recubrimiento absorbente de radiación (18, 20) incluye un cromóforo seleccionado del grupo que consta de indocianina verde, azul vital, negro de carbón y azul de metileno.

4. El stent de la reivindicación 3, donde el recubrimiento absorbente de radiación (18, 20) incluye además un material de recubrimiento biodegradable.

5. El stent de la reivindicación 4, donde el material de recubrimiento biodegradable incluye un polímero, un copolímero, o una mezcla de polímeros conteniendo uno o más compuestos seleccionados del grupo que consta de L-lactida, ϵ -caprolactona, poli(D,L-lactida), poli(glicólido), poli(L-lactida), poli(ϵ -caprolactona), y poli(etilenglicol).

6. El stent de la reivindicación 4, donde el material de recubrimiento biodegradable incluye además un medicamento.

7. El stent de la reivindicación 6, donde el medicamento se selecciona del grupo que consta de antitrombóticos, anticoagulantes, antimitógenos, antimitotoxinas, oligonucleótidos antisentido, vehículos de terapia génica, óxido nítrico, agentes fotoactivados, factores e inhibidores del crecimiento, hirudina, hirúgeno, HIRULOG, PPACK, DFPRCH₂Cl, inhibidores basados en péptidos, heparina y warfarina.

8. El stent de la reivindicación 1, donde el tubo (12) está imperforado.

9. El stent de la reivindicación 1, donde el tubo (12) está perforado.

10. Un método para hacer un stent expansible biodegradable (10) según una de las reivindicaciones precedentes, incluyendo el método el paso de recubrir el tubo (12) con un recubrimiento absorbente de radiación incluyendo un cromóforo que se calentará a la exposición a una fuente de radiación.

11. El método de la reivindicación 10, donde el tubo hueco (12) incluye un polímero, un copolímero, o una mezcla de polímeros conteniendo uno o más compuestos seleccionados del grupo que consta de L-lactida, ϵ -caprolactona, poli(D,L-lactida), poli(glicólido), poli(L-lactida), poli(ϵ -caprolactona), y poli(etilenglicol).

12. El método de la reivindicación 10 donde el cromóforo se selecciona del grupo que consta de indocianina verde, azul vital, negro de carbón y azul de metileno.

13. El método de la reivindicación 10, incluyendo además el paso de mezclar el material absorbente de radiación con un material de recubrimiento biodegradable para producir una combinación antes de recubrir el stent (10).

14. El método de la reivindicación 13, donde el material de recubrimiento biodegradable incluye un polímero, copolímero, o mezcla de polímeros conteniendo uno o más compuestos seleccionados del grupo que consta de D,L-lactida, glicólido, L-lactida, y ϵ -caprolactona.

15. El método de la reivindicación 14, donde el material de recubrimiento biodegradable incluye además un material lubricante.

16. El método de la reivindicación 15, donde el material lubricante se selecciona del grupo que consta de poli(etilenglicol), poli(etilenglicol) acrilado, poli(alcohol vinílico), poli(vinil pirrolidona), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico) y poli(acrilamida).

ES 2 333 202 T3

17. El método de la reivindicación 10, incluyendo además el paso de aplicar un laminado multicapa al stent (10), incluyendo el laminado multicapa al menos una capa de material absorbente de radiación y al menos una capa de un material de recubrimiento.

18. El método de la reivindicación 17, donde el material de recubrimiento incluye un polímero, copolímero, o mezcla de polímeros conteniendo uno o más compuestos seleccionados del grupo que consta de D,L-lactida, glicólido, L-lactida, ϵ -caprolactona.

19. El método de la reivindicación 18, donde el material de recubrimiento incluye además un material lubricante.

20. El método de la reivindicación 19, donde el material lubricante se selecciona del grupo que consta de poli(etilenglicol), poli(etilenglicol) acrilado, poli(alcohol vinílico), poli(vinil pirrolidona), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico) y poliacrilamida.

21. El método de la reivindicación 13, donde el material de recubrimiento incluye además un medicamento.

22. El método de la reivindicación 21, donde el medicamento se selecciona del grupo que consta de antitrombóticos, anticoagulantes, antimitógenos, antimitotoxinas, oligonucleótidos antisentido, vehículos de terapia génica, óxido nítrico, agentes fotoactivados, factores e inhibidores del crecimiento, hirudina, hirúgeno, HIRULOG, PPACK, DFPRCH₂Cl inhibidores basados en péptidos, heparina y warfarina.

23. El método de la reivindicación 13, donde el material absorbente de radiación/material de recubrimiento se aplica al stent a un grosor de aproximadamente 40 micras a aproximadamente 200 micras.

24. El método de la reivindicación 23, donde la combinación material absorbente de radiación y material de recubrimiento biodegradable se aplica al stent a un grosor de aproximadamente 60 micras a aproximadamente 110 micras.

25. El método de la reivindicación 10, donde el tubo (12) incluye una pluralidad de perforaciones.

26. El método de la reivindicación 10, donde el tubo (12) está perforado.

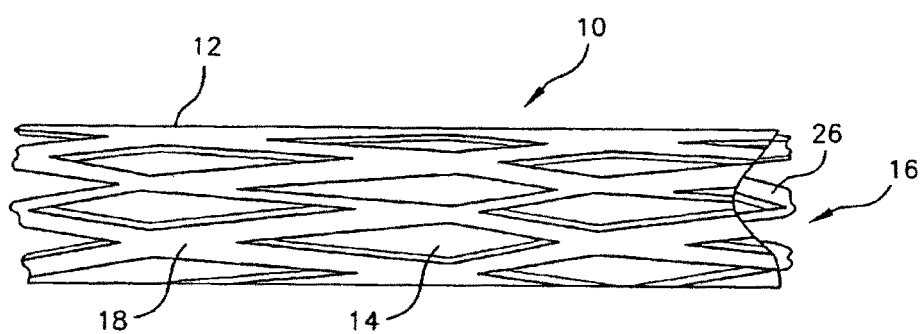


FIG. 1

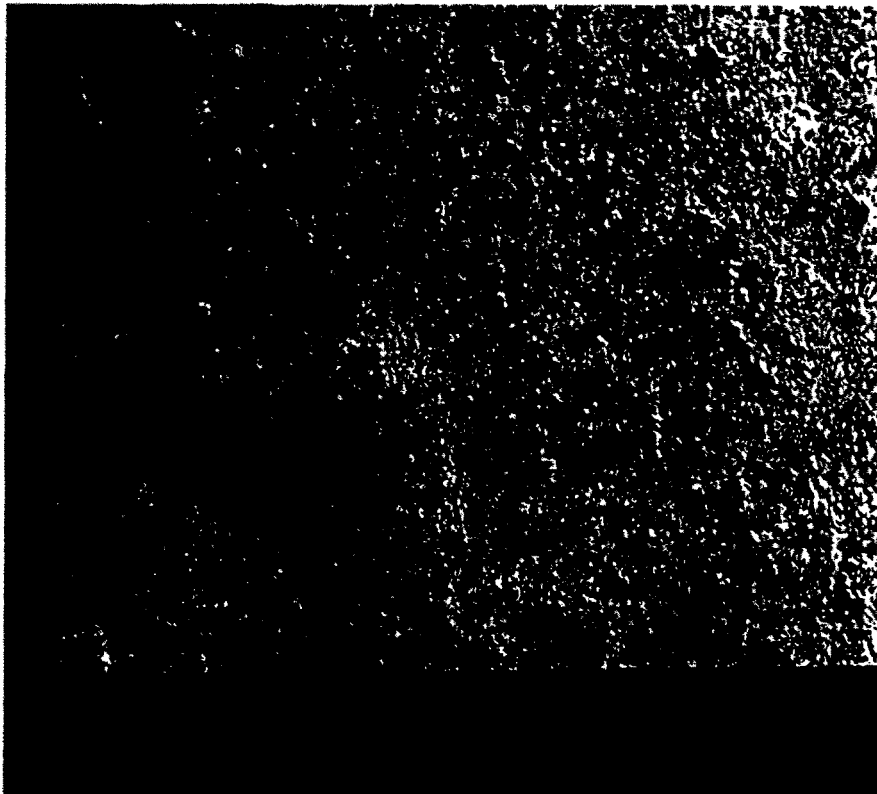


FIG. 2

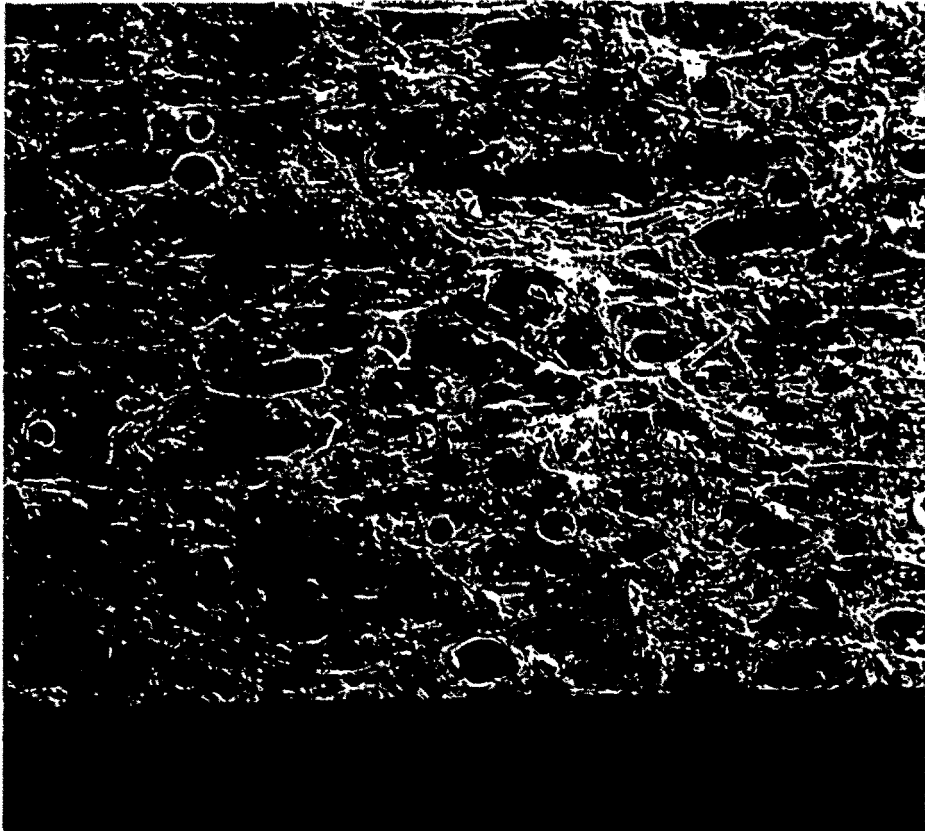


FIG. 3

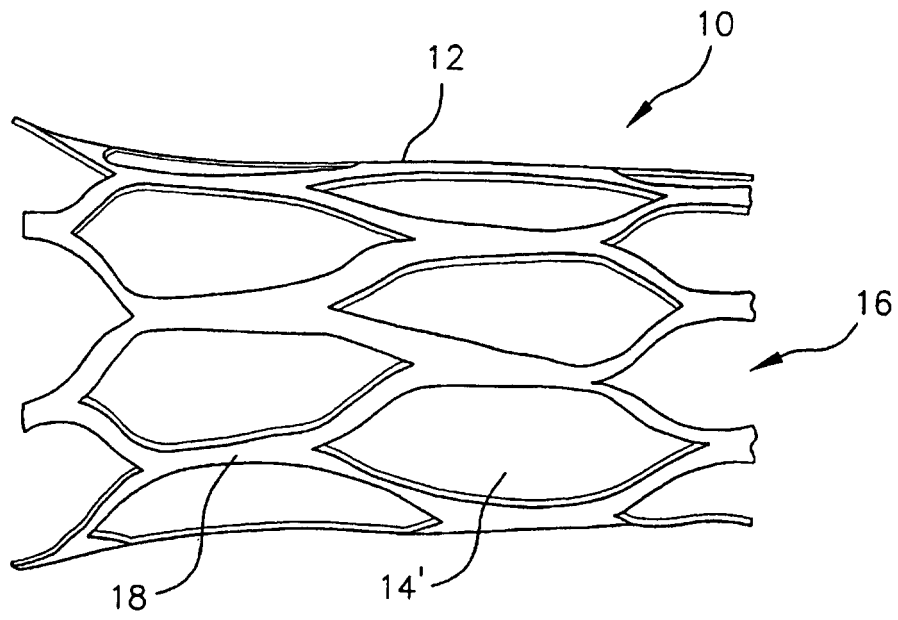


FIG. 4

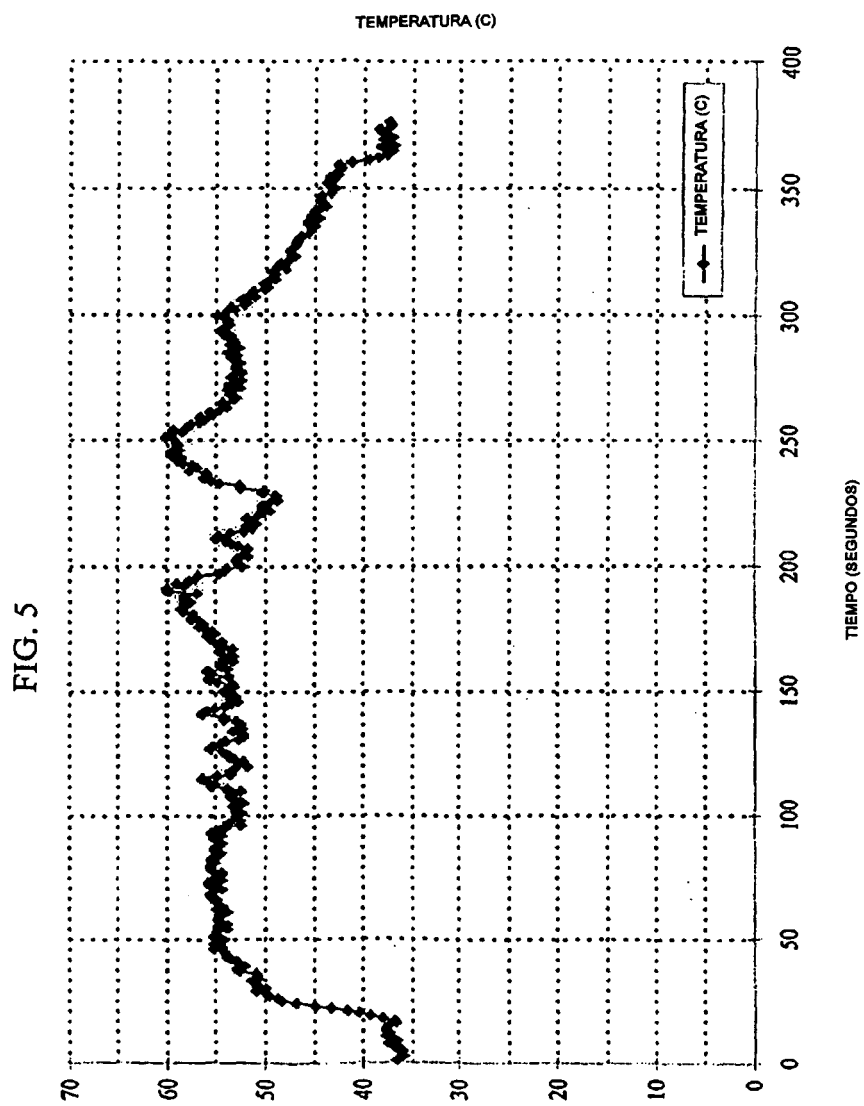


FIG. 6

