



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101997900567367
Data Deposito	09/01/1997
Data Pubblicazione	09/07/1998

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	F		

Titolo

STENT PER ANGIOPLASTICA E SUO PROCEDIMENTO DI PRODUZIONE

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:
"Stent per angioplastica e suo procedimento di produzione"

di: SORIN BIOMEDICA CARDIO S.p.A., nazionalità italiana, Strada per Crescentino, 13040 SALUGGIA VC

Inventori designati: Franco VALLANA, Benito CHINAGLIA, Maria CURCIO, Giovanni ROLANDO

Depositata il: 9 gennaio 1997

TO 87A 009012

* * *

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce, in generale, ai cosiddetti stent per angioplastica.

Con tale denominazione si intendono indicare in generale quei dispositivi destinati ad una applicazione endoluminale (ad esempio all'interno di un vaso sanguigno) attuata di solito tramite cateterismo, con successivo dispiegamento in loco al fine di attuare un'azione di sostegno locale del lume. Il tutto con l'intento principale di evitare la ricostituzione di un sito stenotico in corrispondenza del sito trattato. Va peraltro segnalato che è già stato proposto nella tecnica l'impiego di strutture sostanzialmente analoghe per conseguire il dispiegamento e l'ancoraggio in sito di graft vascolari: naturalmente anche questa possibile estensione del campo di applicazione

è da intendersi ricompresa nella portata dell'invenzione.

Per una generale rassegna sugli stent vascolari si può fare utilmente riferimento all'opera "Textbook of Interventional Cardiology" a cura di Eric J. Topol, W. B. Saunders Company, 1994 ed in particolare alla sezione IV del vol. II, intitolata "Coronary stenting".

All'argomento è stato anche dedicato un numero elevato di documenti brevettuali, così come testimoniato, ad esempio, da US-A-4 776 337, US-A-4 800 882, US-A-4 907 336, US-A-4 886 062, US-A-4 830 003, US-A-4 856 516, US-A-4 768 507, US-A-4 503 569 e EP-A-0 201 466.

Un problema non ancora completamente risolto connesso all'impianto di uno stent consiste nel verificarsi di fenomeni di restenosi, che, a seconda del tipo di lume interessato, possono avere un tasso più o meno significativo. Secondo parecchi studiosi il meccanismo principale che determina questa restenosi successivamente all'operazione di impianto dello stent è un'iperplasia della neointima mediata dalle cellule della muscolatura liscia.

E' stato peraltro notato che le radiazioni nucleari, in particolare di tipo β , inibiscono la for-

mazione della neointima. Pertanto è già stato proposto di realizzare un stent in grado di emettere radiazioni nucleari: in tal modo, successivamente al suo impianto, si determina un'azione di irraggiamento dei tessuti circostanti che inibisce i fenomeni di iperplasia sopra menzionati.

A questo fine atomi del radionuclide P^{32} sono iniettati, per mezzo di un ciclotrone, sulla superficie di uno stent di materiale convenzionale, ad esempio di acciaio inossidabile, preventivamente al suo impianto (cfr. "Radioactive Stents for the Prevention of Neointimal Hyperplasia" di Tim A. Fischell da "Endoluminal stenting", cap. 18, p. 134, (1996) edito da W. B. Saunders Company Ltd.).

Secondo una tecnica simile (cfr. "Technical and Engineering Aspects of Stents Which May Be Either Permanent or Removable" di R. Makkar et al., da "Endoluminal stenting", cap. 32, p. 230, (1996) edito da W. B. Saunders Company Ltd.) uno stent di titanio viene bombardato con protoni di energia pari a 8 MeV, che inducono la reazione $Ti^{48}(p,n)V^{48}$, portando anche in questo caso alla formazione di un nuclide radioattivo.

Queste tecniche richiedono l'impiego di attrezzature molto complesse, quali un ciclotrone, per

l'accelerazione delle particelle cariche utilizzate. Inoltre, poichè queste particelle sono arrestate in corrispondenza dello strato superficiale del corpo dello stent, occorre prevedere un sofisticato sistema di movimentazione di quest'ultimo per riuscire ad esporre la maggior parte possibile della sua superficie al fascio di particelle.

Nel complesso quindi tali tecniche note, pur se valide a fini di ricerca, risultano inadatte alla produzione su scala industriale di stent radioattivi.

La presente invenzione si prefigge lo scopo di risolvere gli inconvenienti sopra delineati ed ha le caratteristiche richiamate in modo specifico nelle rivendicazioni che seguono.

Nello stent dell'invenzione si sfruttano al meglio le proprietà dei due differenti materiali che lo costituiscono: in particolare il primo materiale conferisce allo stent le proprietà meccaniche e di resistenza strutturale desiderate, mentre il secondo materiale gli consente di emettere radiazioni nucleari con i vantaggi sopra menzionati in relazione all'effetto di inibizione della formazione della neointima.

Quale primo materiale si possono utilizzare i materiali convenzionalmente impiegati nella produzione degli stent, ad esempio l'acciaio inossidabile,

mentre come secondo materiale sono preferiti tantalio, iridio e loro miscele.

La scelta del secondo materiale può essere dettata da ragioni di compatibilità con il primo materiale, dall'entità della sezione di attivazione desiderata e dalle caratteristiche del radionuclide che si forma a seguito dell'esposizione al flusso neutronico.

La tecnologia di base di fabbricazione dello stent costituisce un fattore di per sé trasparente nei confronti dell'invenzione, che pertanto può essere indifferentemente applicata a stent ottenuti a partire sia da un filo che da un microtubo.

L'effettuazione della radioattivazione del secondo materiale mediante neutroni presenta notevoli vantaggi operativi rispetto alle tecniche note che prevedono l'impiego di particelle cariche.

In primo luogo i neutroni vengono generati in reattori a fissione convenzionali, più diffusi e facilmente accessibili degli acceleratori di particelle. Tali reattori inoltre producono flussi di neutroni anche molto elevati (fino a 10^{14} n/cm²*s), cosicché è possibile effettuare il trattamento di radioattivazione in tempi molto brevi.

In secondo luogo i neutroni, a differenza delle

particelle cariche, non vengono praticamente assorbiti dai materiali convenzionalmente utilizzati per la realizzazione del corpo degli stent. Pertanto il trattamento di radioattivazione secondo l'invenzione può essere effettuato senza far ruotare o comunque muovere lo stent, ma semplicemente esponendolo al flusso neutronico che è grado di attivare le porzioni del secondo materiale anche non direttamente esposti, dopo avere attraversato porzioni del primo materiale.

Ulteriori vantaggi e caratteristiche della presente invenzione risulteranno evidenti dalla descrizione dettagliata che segue fornita a titolo non limitativo ed effettuata con riferimento ai disegni annessi, nei quali:

la figura 1 è una vista generale prospettica di uno stent realizzato secondo l'invenzione,

la figura 2 è una vista in scala ingrandita di un particolare di figura 1,

la figura 3 è un diagramma in scala logaritmica che riporta l'attività di alcuni radionuclidi in funzione del tempo trascorso dalla loro attivazione,

la figura 4 è una vista di un particolare di uno stent secondo una forma alternativa di realizzazione dell'invenzione, e

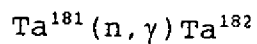
la figura 5 è una vista di un particolare di uno stent secondo una ulteriore forma alternativa di realizzazione dell'invenzione.

Uno stent (figura 1) presenta un corpo 10 dall'inviluppo complessivamente tubolare con parete a struttura aperturata a maglie o anse, un esempio delle quali è visibile in scala ingrandita in figura 2. Il corpo 10 è suscettibile di essere dilatato nell'impiego a partire da una posizione radialmente contratta verso una posizione radialmente espansa. Esso comprende (figura 2) una struttura portante 12 di un primo materiale suscettibile di subire tale dilatazione senza perdere la sua integrità strutturale. La struttura portante 12, ad esempio di acciaio AISI 316 L, viene ottenuta a partire da un microtubo successivamente sottoposto ad un'operazione di ritaglio delle aperture, secondo tecniche note che formano oggetto di una letteratura quanto mai estesa e che non richiedono pertanto di essere richiamate in dettaglio in questa sede.

Su tutta la superficie esterna della struttura portante 12 viene depositato uno strato 14 di Ta di spessore pari a circa 1/100 dello spessore del corpo, che è solitamente compreso fra 0,07 e 0,1 mm. Lo strato 14 può essere ad esempio depositato con un

processo PVD (Physical Vapour Deposition) eseguito sotto vuoto con un impianto di sputtering o con tecniche galvaniche.

Quindi, esponendo lo stent rivestito ad un flusso di neutroni, ad esempio entro un reattore a fissione, si generano nuclidi radioattivi, principalmente in relazione ai nuclei di tantalio, secondo lo schema di reazione



Reazioni simili hanno luogo anche in relazione ai nuclei di Fe^{58} e Cr^{50} presenti nell'acciaio della struttura portante, determinando la formazione dei nuclidi radioattivi Fe^{59} e Cr^{51} , peraltro in misura molto ridotta rispetto al tantalio.

L'equazione che esprime la variazione nel tempo dell'attività di un dato radionuclide (espressa come numero di disintegrazioni nell'unità di tempo) è la seguente:

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

dove

A_i = attività (disintegrazione/sec) del radionuclide

p_i = percentuale isotopica

m_i = massa dell'elemento i (g)

M_i = massa atomica

N = numero di Avogadro

σ_1 = sezione d'urto (cm^2)

ϕ = flusso neutronico ($\text{n/cm}^2 \cdot \text{s}$)

λ_1 = costante di decadimento = $0,693 T_{1/2}$

t_1 = tempo di irraggiamento

t_2 = tempo di attesa dalla fine dell'irraggiamento.

Utilizzando tale equazione, è stato ricavato il grafico riportato nella figura 3 che indica la variazione dell'attività (espressa in unità arbitrarie) dei principali radionuclidi (Fe^{59} , Cr^{51} , Ta^{182}) che si formano a seguito dell'irraggiamento neutronico di uno stent del tipo sopra descritto, in funzione del tempo trascorso dopo l'irraggiamento.

Si nota che, dopo alcuni mesi, l'unica attività significativa è quella del Ta^{182} , che emette radiazioni β di energia massima pari a 0,43 MeV ed ha un semiperiodo di 112 giorni. Tale radiazione di media energia e di lunga durata risulta particolarmente indicata in vista di inibire i fenomeni di restenosi.

Grazie alla conoscenza delle rette di decadimento del tipo di figura 3 e del valore ottimale per applicazioni medicali dell'attività radioattiva, si può quindi individuare il momento più favorevole per impiantare lo stent sottoposto al trattamento di radioattivazione sopra descritto.

In attesa di tale momento favorevole lo stent può essere sottoposto ad altre operazioni, quali la ricopertura con una pellicola carboniosa altamente biocompatibile, ove non fatta preventivamente, il confezionamento e la sterilizzazione.

Ripetendo le operazioni sopra descritte con l'unica differenza di sostituire lo strato di tantalio con uno strato di iridio di $1\mu\text{m}$ di spessore, si ottiene uno stent radioattivo a seguito della formazione del radionuclide Ir^{192} , la cui variazione di attività nel tempo è ancora desumibile dalla figura 3, considerando la relativa retta.

Anche l' Ir^{192} emette radiazioni β , però di energia massima maggiore (0,68 MeV) e con semiperiodo minore (74,5 giorni) rispetto al Ta^{182} . Utilizzando l'iridio si può così ottenere una maggiore profondità di penetrazione delle radiazioni per un tempo più breve.

La figura 4 illustra un filo utilizzabile con l'impiego di tecnologie note per la produzione di uno stent con proprietà similari a quello descritto in precedenza. Anche in questo caso si ha una struttura portante interna 12 di acciaio AISI 316 L, che può essere rivestito, ad esempio con tecniche di sputtering o galvaniche, da uno strato 14 di tantalio o iridio che viene successivamente radioattivato con

operazioni analoghe a quelle sopra descritte.

Secondo l'invenzione è anche possibile invertire nel filo la posizione della struttura portante e della struttura radioattiva, cosicché quest'ultima risulta posizionata all'interno. Un filo di questo genere può ad esempio essere realizzato con tecnologie di coostrusione del tipo DFT (Drawn Fillet Tubing).

La figura 5 illustra un'ulteriore forma di realizzazione della presente invenzione. In questo caso la struttura 14 del secondo materiale radioattivabile è realizzata nella forma di una pluralità di inserti alloggiati in rispettive nicchie praticate sulla superficie della struttura portante 12. Gli inserti possono essere fissati alla struttura portante mediante tecniche di per sé note di saldatura, incastro, inclusione e similari.

Naturalmente si intende che, fermo restando il principio dell'invenzione, i particolari di realizzazione e le forme di attuazione potranno ampiamente variare rispetto a quanto sopra descritto, senza per questo uscire dall'ambito della presente invenzione.

RIVENDICAZIONI

1. Stent per angioplastica presentante un corpo (10) dall'involuppo complessivamente tubolare suscettibile di essere dilatato nell'impiego a partire da una posizione radialmente contratta verso una posizione radialmente espansa, detto corpo (10) comprendendo una struttura portante (12) di un primo materiale suscettibile di subire tale dilatazione senza perdere la sua integrità strutturale,

detto stent essendo caratterizzato dal fatto che ad almeno una porzione della struttura portante (12) è associata una struttura (14) di un secondo materiale, che è stato reso radioattivo a seguito dell'esposizione dello stent stesso ad un flusso di neutroni.

2. Stent secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta struttura (14) del secondo materiale costituisce uno strato continuo di rivestimento di almeno una porzione di detta struttura portante (12).

3. Stent secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detta struttura (14) del secondo materiale costituisce uno strato continuo di rivestimento dell'intera struttura portante (12).

4. Stent secondo la rivendicazione 2 o 3, caratterizzato dal fatto che detto strato di rivestimento ha

uno spessore compreso fra 0,4 e 1 μm .

5. Stent secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta struttura (14) del secondo materiale costituisce un'anima interna a detta struttura portante (12).

6. Stent secondo la rivendicazione 5, caratterizzato dal fatto che detta anima ha un diametro compreso fra 10 e 100 μm .

7. Stent secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta struttura (14) del secondo materiale è realizzata nella forma di una pluralità di inserti alloggiati in rispettive nicchie praticate sulla superficie della struttura portante (12).

8. Stent secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che detto secondo materiale è iridio, tantalio o loro miscele.

9. Procedimento di produzione di uno stent presentante un corpo (10) dall'involuppo complessivamente tubolare suscettibile di essere dilatato nell'impiego a partire da una posizione radialmente contratta verso una posizione radialmente espansa,

detto procedimento essendo caratterizzato dal fatto che prevede di associare ad almeno una porzione di una struttura portante (12) di un primo materiale, suscettibile di subire tale dilatazione senza perdere

la sua integrità strutturale, una struttura (14) di un secondo materiale radioattivabile, e di esporre successivamente il corpo (10) così formato ad un flusso di neutroni, così da rendere radioattivo detto secondo materiale.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che detta associazione alla struttura portante (12) della struttura radioattivabile (14) è realizzata mediante tecnologie galvaniche o di sputtering.

11. Procedimento secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che detta associazione alla struttura portante (12) della struttura radioattivabile (14) è realizzata mediante coostrusione.

12. Procedimento secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che detta associazione della struttura portante (12) alla struttura radioattivabile (14) è realizzata mediante saldatura, incastro o inclusione.

13. Procedimento secondo una qualunque delle precedenti rivendicazioni 9 a 12, caratterizzato dal fatto che detto corpo (10) è ricoperto da una pellicola carboniosa.

14. Prodotto intermedio ottenibile nel corso del procedimento di produzione di uno stent secondo una

qualunque delle precedenti rivendicazioni 9 a 13, presentante un corpo (10) dall'involuppo complessivamente tubolare suscettibile di essere dilatato nell'impiego a partire da una posizione radialmente contratta verso una posizione radialmente espansa, detto corpo (10) comprendendo una struttura portante (12), la quale è realizzata di un primo materiale suscettibile di subire tale dilatazione senza perdere la sua integrità strutturale e ad almeno una porzione della quale è associata una struttura (14) di un secondo materiale, che è suscettibile di essere reso radioattivo a seguito dell'esposizione ad un flusso di neutroni.

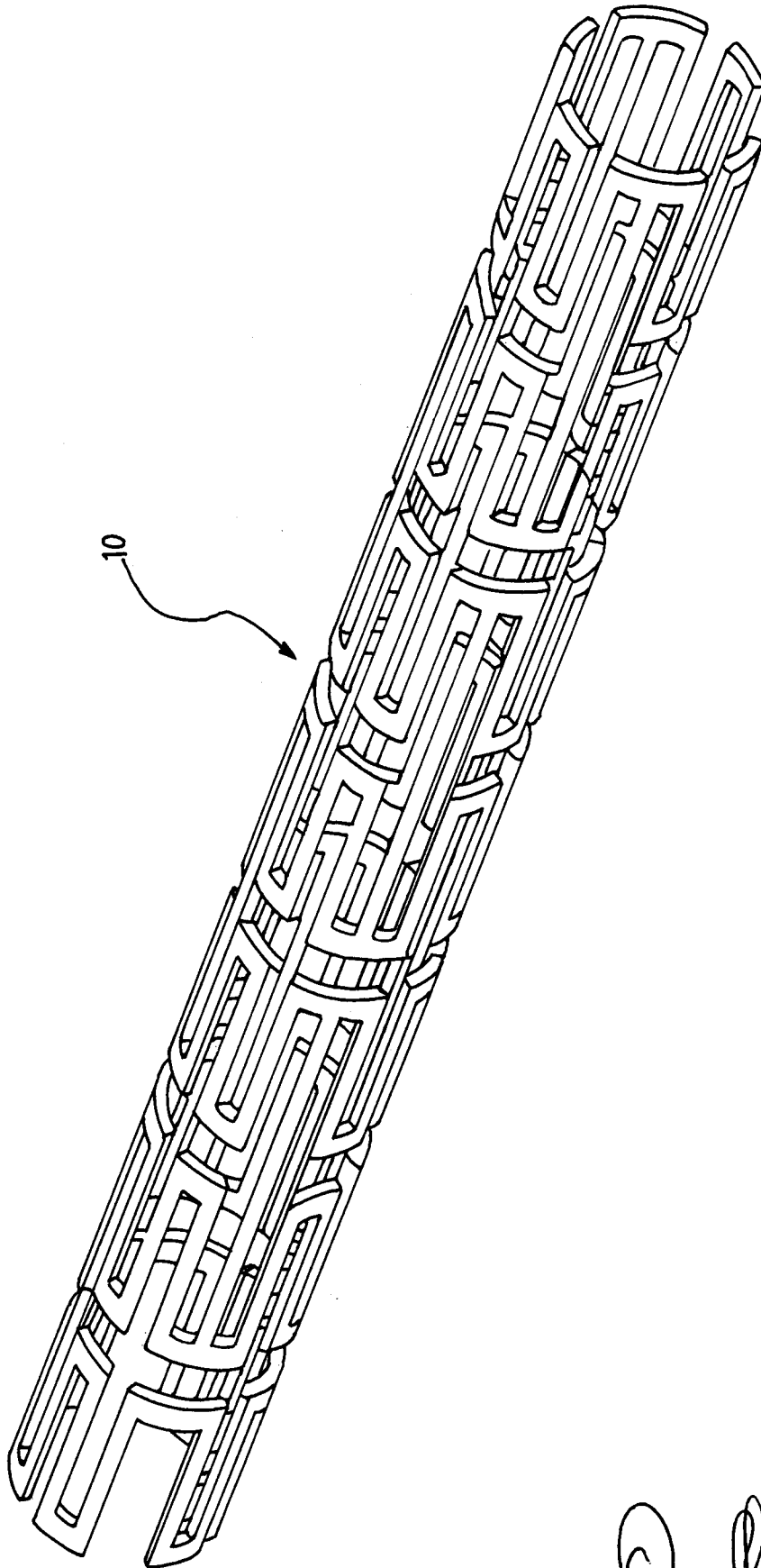
PER INCARICO

Ing. Paolo CIAN
Alleg. ALBO 348
(in proprio)



MACCHETTI & PERINI S.p.A.

FIG. 1



Ing. Angelo GERBINO
N. Iscrizione 488
(lo proprio e per gli altri)

FIG. 4

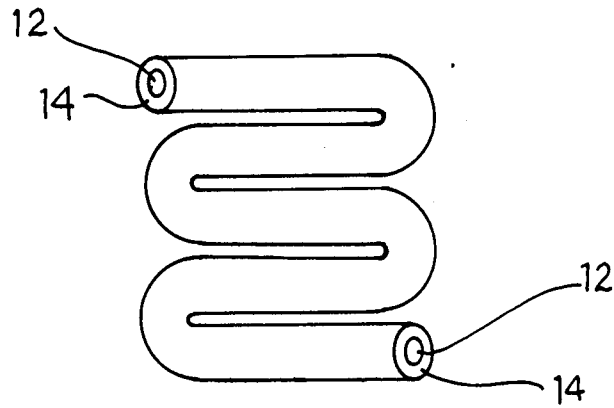
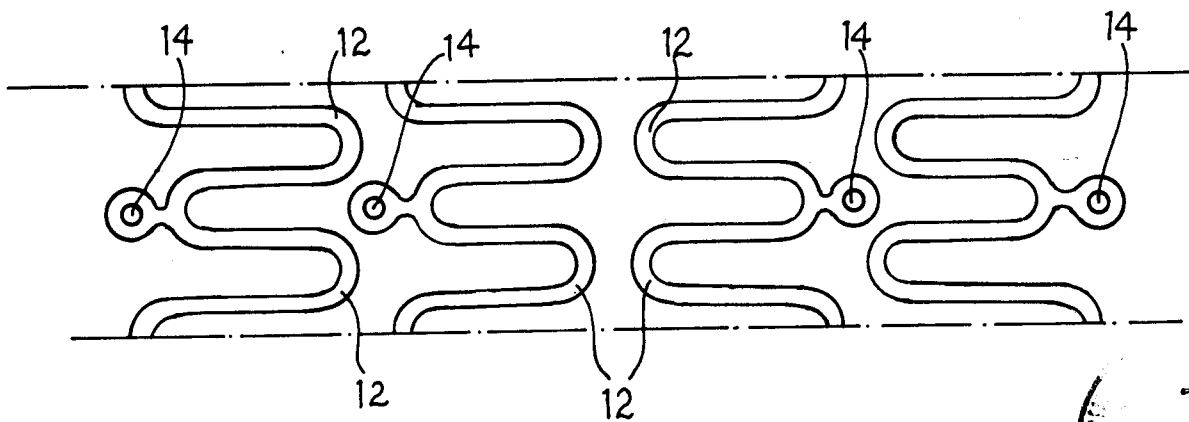


FIG. 5



Ing. Angelo GERBINO
N. Iscri. 488
Il proprio e per gli altri

FIG. 2

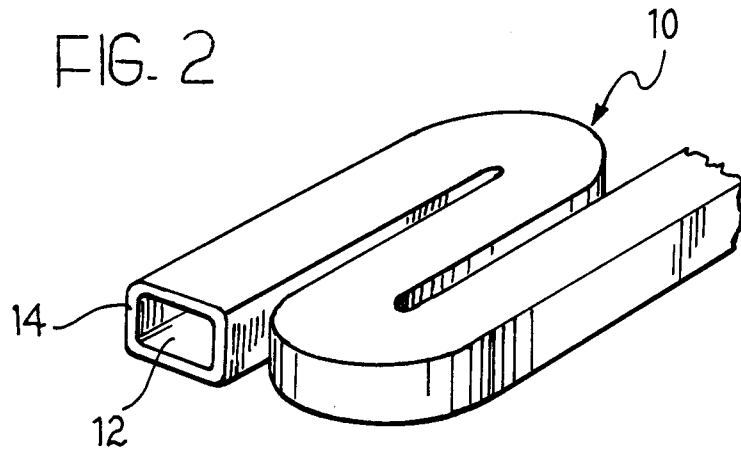
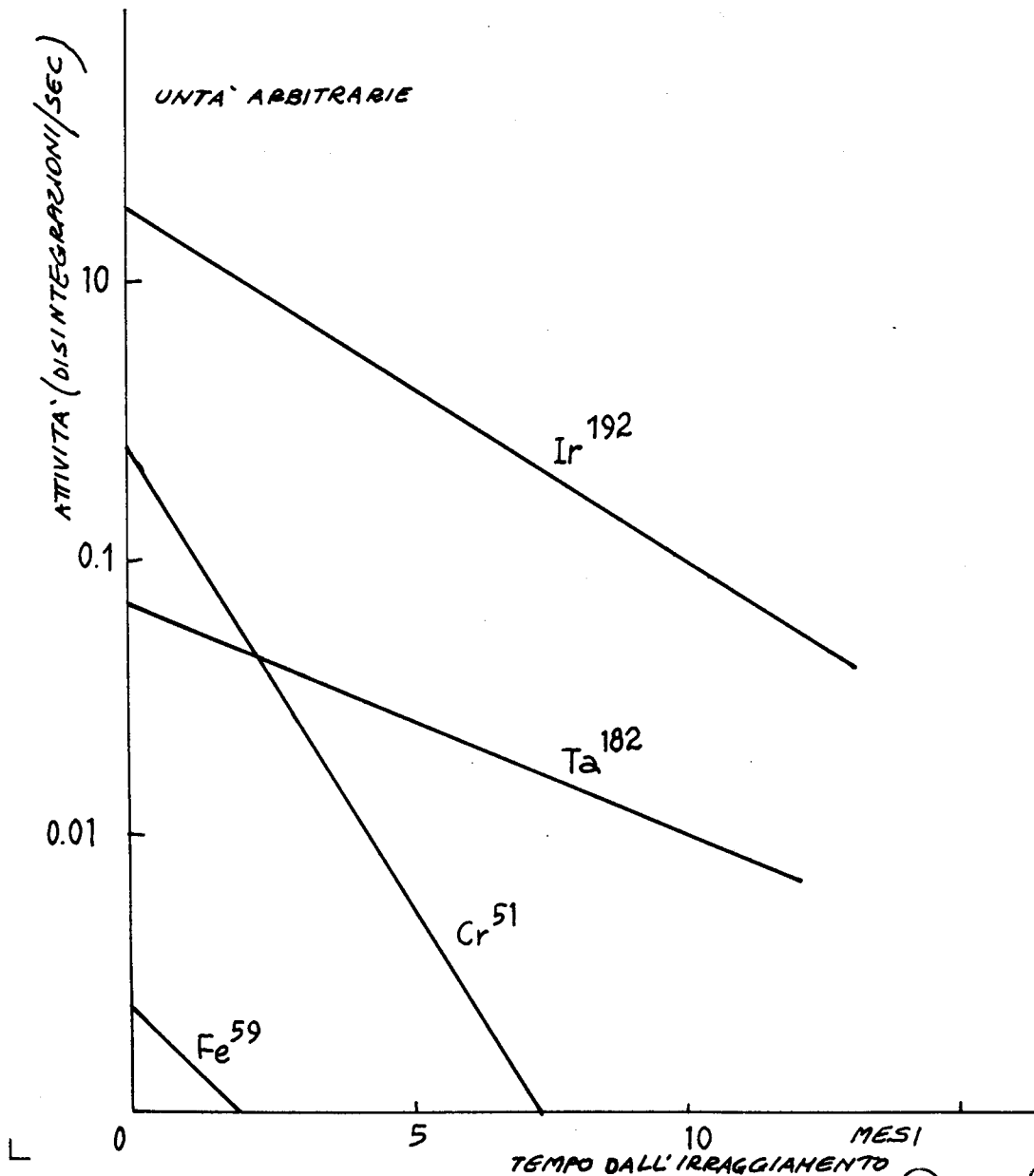


FIG. 3



Ing. Angelo GERBINO
Albo 488
[Signature]