



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 718**

51 Int. Cl.:  
**A61L 31/14** (2006.01)  
**A61L 31/06** (2006.01)  
**A61L 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02706247 .0**  
96 Fecha de presentación : **11.02.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1359953**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2003**

54 Título: **Implantes poliméricos bioabsorbibles y un método de uso de los mismos para crear oclusiones.**

30 Prioridad: **16.02.2001 US 785743**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.07.2011**

73 Titular/es:  
**The Regents of the University of California  
12th Floor 1111 Franklin Street  
Oakland, California 94607-5200, US**

72 Inventor/es: **Murayama, Yuichi y  
Vinuela, Fernando**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 362 718 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

Implantes poliméricos bioabsorbibles y un método de uso de los mismos para crear oclusiones

### Antecedentes de la invención

#### 1. Campo de la invención

- 5 La invención se refiere, en general, al campo de instrumentos para intervenciones quirúrgicas y endovasculares y, en especial, a implantes intraluminales para la oclusión de vasos o de aneurismas.

#### 2. Descripción de la técnica anterior

10 La hemorragia subaracnoidea procedente de la rotura de aneurismas intracraneales continúa siendo una enfermedad devastadora. La oclusión endovascular de aneurismas intracraneales rotos y sin romper usando la tecnología de espirales desprendibles de Guglielmi (GDC), ha obtenido recientemente aceptación mundial como un tratamiento menos invasivo alternativo a la fijación microquirúrgica estándar de clips (clipaje). Sin embargo, la evaluación crítica de los resultados anatómicos a largo plazo de los aneurismas tratados con espirales metálicas, pone de manifiesto tres limitaciones. En primer lugar, puede ocurrir consolidación y recanalización de los aneurismas. Esta limitación técnica se aprecia más frecuentemente en aneurismas pequeños con cuellos anchos y  
15 en aneurismas grandes o gigantes. En segundo lugar, el rellenado hermético con espirales metálicas de aneurismas grandes o gigantes puede ocasionar un efecto de aumento de masa sobre el parénquima cerebral y los nervios craneales adyacentes. En tercer lugar, las espirales metálicas estándar de platino, son relativamente inertes desde el punto de vista biológico. Informes recientes de métodos para intensificar favorablemente la actividad biológica de las espirales metálicas han destacado el aumento de interés para encontrar soluciones innovadoras que superen  
20 esas limitaciones biológicas actuales del sistema convencional de espirales metálicas.

Investigaciones recientes realizadas en animales y estudios histopatológicos recientes efectuados en seres humanos post mortem, han suministrado una información valiosa sobre los cambios histopatológicos que tienen lugar en aneurismas intracraneales de pacientes tratados con espirales metálicas. Ambos estudios, en animales y en seres humanos, apoyan la hipótesis de que ocurre en los aneurismas un proceso biocelular sucesivo que conduce  
25 al desarrollo de tejido conjuntivo organizado una vez colocada la espiral metálica, y a características hemodinámicas alteradas. Se ha postulado que los cambios histológicos observados en un aneurisma después de oclusión con la espiral metálica siguen el esquema general de la curación de heridas de la pared de un vaso. En apoyo de una transformación histopatológica favorable inducida por las espirales metálicas, en el más extenso estudio post mortem de que se ha informado, algunos aneurismas rellenos con espirales metálicas manifestaron  
30 fibrosis reactiva en el cuerpo del aneurisma y exclusión anatómica del orificio al cabo de seis semanas después del tratamiento.

Lo que se necesita es algunos medios mediante los que esta respuesta biológica pueda ser transformada en una curación de las heridas o una cicatrización más intensa y más precoz.

35 Lo que se necesita es un método para favorecer una respuesta inflamatoria y la curación del aneurisma con disminución de su efecto de masa.

El documento WO 00/44306 describe espirales biodegradables a base de un polímero/proteína, para implantes intraluminales.

### Sumario breve de la invención

40 La invención comprende un aparato endovascular para desarrollar una respuesta inflamatoria en una cavidad corporal con manipulación celular, cuyo aparato comprende un implante separable que comprende, al menos en parte, por lo menos un polímero biocompatible y bioabsorbible, y un dispositivo de colocación endovascular asociado con el implante separable adaptado para acondicionar el implante en la cavidad corporal, cuyo polímero biocompatible y bioabsorbible es un copolímero de poli(ácido glicólico)/poli(ácido L-láctico) (PLGA) que contiene una relación molar 90/10 de ácido glicólico a ácido L-láctico. Si bien la realización ilustrada describe aplicación en  
45 cirugía neurovascular, ha de entenderse, expresamente, que la invención puede ser usada con ventaja en cualquier aplicación corporal en la que se desee obtener una oclusión estable. Asimismo, aun cuando la realización ilustrada describe una espiral flexible que posee una capa bioactiva depositada sobre su superficie, la invención puede utilizarse con un implante que tome cualquier forma o estructura física, sin limitación. Por ejemplo, la espiral puede haber sido fabricada enteramente a partir del material bioactivo o como un compuesto en combinación con otros  
50 materiales no bioactivos. El implante, incluso, puede haberse formado *in situ* como un implante extruído, auto-

adherente, que tiene una configuración en corte transversal determinada por la boquilla de extrusión dispuesta en el extremo del catéter de implantación

5 El polímero biocompatible y bioabsorbible favorece una respuesta inflamatoria intra-aneurismática y la curación de los aneurismas. Este dispositivo puede transportar factores de crecimiento tales como un factor de crecimiento endotelial vascular, un factor básico de crecimiento de fibroblastos o una mezcla de varios factores de crecimiento o varias citoquinas.

En una realización, el implante está compuesto del polímero biocompatible y bioabsorbibles con un material radiopaco depositado sobre él. Alternativamente, el implante está compuesto de un material radiopaco y el polímero biocompatible y bioabsorbible está colocado sobre él.

10 Se describe un método de formación de un trombo que comprende las etapas de proporcionar un implante separable que comprende, al menos en parte, por lo menos un polímero biocompatible y bioabsorbible y colocar el implante desprendible en un lumen o cavidad corporal con inclusión de las diversas combinaciones y ejemplos antes descritos.

15 El método comprende, además, la etapa de dotar al implante con un factor de crecimiento y, en particular, un factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un factor básico de crecimiento de los fibroblastos (TGF), un factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), u otros factores de crecimiento.

Habiendo sido resumida brevemente la invención mediante la exposición anterior, la invención y sus varias realizaciones pueden ser hechas visibles de mejor modo volviendo a los dibujos que siguen en los que elementos semejantes están referenciados por números iguales.

## 20 Descripción breve de los dibujos

La Fig. 1 es una fotografía de dos espirales, una espiral bioactiva híbrida según la invención expuesta en la parte superior y una espiral metálica convencional mostrada en la parte inferior. Ambas poseen estructuras mecánicas similares e idénticos sistemas de desprendimiento.

25 La Fig. 2A es un angiograma por sustracción digital (DSA) posterior a la embolización, inmediato, que muestra un aneurisma de una pared lateral relleno holgadamente con espirales bioactivas híbridas. Se encuentra presente un resto del cuello.

La Fig. 2B es un DSA posterior a la embolización, inmediato, que muestra un aneurisma relleno densamente con espirales metálicas. Está presente un pequeño resto del cuello.

30 La Fig. 2C es un DSA repetido a los catorce días, que expone un aneurisma completamente ocluido por espirales bioactivas híbridas con notable separación entre la masa de las espirales y la arteria parental, que surge la formación de una túnica neoíntima. No está presente resto del cuello.

La Fig. 2D es un DSA repetido a los catorce días, que muestra la oclusión con espirales de un aneurisma tratado con espirales metálicas. No existe separación entre la masa de las espirales y la arteria parental y persiste un resto del cuello.

35 La Fig. 2E es un angiograma posterior a la embolización, inmediato, que muestra un aneurisma de la pared lateral relleno herméticamente con espirales metálicas. Está presente un resto pequeño del cuello.

La Fig. 2F es un angiograma posterior a la embolización, inmediato, con espirales bioactivas híbridas, Se aprecia el relleno relativamente suelto.

40 La Fig. 2G es un angiograma repetido a los tres meses, que muestra oclusión total del aneurisma tratado con espirales metálicas. No se observa separación angiográfica definida entre la masa de las espirales y la arteria parental. La masa de las espirales no ha cambiado de forma significativamente.

La Fig. 2H es un angiograma repetido a los tres meses, que muestra oclusión completa del aneurisma con espirales bioactivas híbridas. Se ha desarrollado una separación definida entre la masa de las espirales y la arteria parental. Puede apreciarse el aplanamiento evidente y la contracción de la masa de las espirales.

45 La Fig. 3 A es una vista macrosópica del cuello del aneurisma desde el lumen arterial El aneurisma ha sido tratado con espirales metálicas convencionales y muestra un recubrimiento parcial del cuello con una membrana blanca

delgada. Permanecen visibles partes de una espiral metálica. Pueden apreciarse los espacios existentes entre los lazos de las espirales metálicas.

5 La Fig. 3B es una vista macroscópica de un aneurisma embolizado por espirales bioactivas híbridas, cuyo aneurisma pone de manifiesto un recubrimiento completo del cuello con un tejido blanco, grueso. No hay espacio macroscópico en el cuello del aneurisma.

La Fig. 4A es una fotografía de pequeño aumento, obtenida con microscopio óptico, de un aneurisma tratado con espirales metálicas, tomada 14 días después de embolización. Está presente un coágulo desorganizado intra-aneurismático cerca de la zona de afluencia y del saco.

10 La Fig. 4B es una fotografía de pequeño aumento, obtenida con microscopio óptico, de un aneurisma embolizado con espirales bioactivas híbridas, tomada 14 días después de embolización. Hay, claramente, menos coágulo desorganizado cerca de la zona de afluencia. Puede apreciarse el tejido conjuntivo organizado a través del cuello del aneurisma. Suturas quirúrgicas son visibles y fueron empleadas para la medida del grosor de la túnica íntima.

15 La Fig. 4C es una fotografía de pequeño aumento, obtenida con microscopio óptico, de un aneurisma tratado con espirales metálicas, tomada 3 meses después de embolización. El saco del aneurisma está completamente ocluido con tejido fibroso organizado, y hay una túnica neoíntima delgada recubriendo el cuello.

La Fig. 4D es una fotografía de pequeño aumento, obtenida con microscopio óptico, de un aneurisma tratado con espirales bioactivas híbridas, tomada tres meses después de embolización. El saco del aneurisma está relleno con tejido fibroso maduro. Puede apreciarse la formación engrosada de la túnica neoíntima a través del cuello del aneurisma.

20 La Fig. 5A es una fotografía de gran aumento, obtenida con microscopio óptico, de un aneurisma embolizado con espirales metálicas, tomada 14 días después del tratamiento. Está presente, indicado por la flecha, una formación parcial de la túnica neoíntima en el cuello. Trombosis desorganizada circunda un segmento de las espirales.

25 La Fig. 5B es una fotografía de gran aumento, obtenida con microscopio óptico, de un aneurisma tratado con espirales bioactivas híbridas, tomada 14 días después de embolización. Una capa gruesa de tejido conjuntivo organizado recubre el cuello del aneurisma.

La Fig. 5C es una fotografía de gran aumento, obtenida con microscopio óptico, de un aneurisma tratado con espirales metálicas, tomada 14 días después de embolización. Tejido conjuntivo blando circunda las espirales y están presentes colágeno y fibroblastos organizados.

30 La Fig. 5D es una fotografía de gran aumento, obtenida con microscopio óptico, de un aneurisma, tomada 14 días después de embolización usando espirales bioactivas híbridas. Se observa una trenza externa polimérica bioabsorbible en torno al núcleo interior de platino. Está presente una reacción inflamatoria moderada, compuesta principalmente de células corporales gigantes extrañas y macrófagos. Se aprecia algo de tejido conjuntivo con fibroblastos entre los lazos de las espirales y hacia la periferia.

35 La Fig. 5E es una fotografía de gran aumento, obtenida con microscopio óptico, de un aneurisma, tomada tres meses después de embolización con espirales metálicas. Tejido conjuntivo bien organizado rodea a las espirales, con una reacción inflamatoria suave y desarrollo de una neoangiogénesis moderada. Puede observarse un canal neovascular recubierto con células endoteliales.

40 La Fig. 5F es una fotografía de gran aumento, obtenida con microscopio óptico, de un aneurisma, tomada tres meses después de embolización con espirales bioactivas híbridas. El material polimérico bioabsorbible ha sido reabsorbido casi completamente. Rodeando a las espirales existe un tejido conjuntivo organizado, denso, con una respuesta inflamatoria suave adyacente y una reacción angiogénica.

La invención y sus varias realizaciones pueden ser mejor comprendidas ahora volviendo a la descripción ilustrativa que sigue de las realizaciones preferidas.

#### **Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

45 Un nuevo agente embólico, un material polimérico bioabsorbible (BPM), ha sido incorporado a una espiral desprendible de Guglielmi (GDC) para mejorar los resultados anatómicos a largo plazo obtenidos en el tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales. El agente embólico, que comprende, al menos en parte, por lo menos un polímero biocompatible y bioabsorbible y factores de crecimiento, es transportado por espirales bioactivas

híbridas y ha sido usado en aneurismas experimentales para acelerar la transformación histopatológica de coágulos desorganizados en tejido conjuntivo fibroso. Una manipulación celular endovascular y una respuesta inflamatoria son provocadas por su implantación en un compartimento vascular o en cualquier posición intraluminal. La trombogenicidad del polímero biocompatible y bioabsorbible está regulada por la composición del polímero, o sea, la proporción de la cantidad de polímero y de copolímero en la espiral o en el implante. La espiral, además, comprende, al menos en parte, un factor de crecimiento o, más particularmente, un factor de crecimiento endotelial vascular, un factor básico de crecimiento de fibroblastos u otros factores de crecimiento. El polímero biocompatible y bioabsorbible es, en la realización ilustrada, un copolímero de poli(ácido glicólico)/poli(ácido L-láctico).

La aceleración y la modulación del proceso de cicatrización del aneurisma con materiales bioactivos, superan las limitaciones anatómicas a largo plazo, actuales, del sistema de espirales metálicas. Pueden fabricarse polímeros o proteínas bioabsorbibles que poseen propiedades mecánicas favorables para su colocación endovascular. Pueden construirse y alterarse ciertos polímeros y ciertas proteínas para regular el tejido adyacente y la reacción celular. Además, también pueden utilizarse polímeros o proteínas seleccionados como vehículos de distribución (por ejemplo, distribución local continuada de factores de crecimiento). Materiales poliméricos bioabsorbibles (BPM), tales como poli(ácido glicólico) y copolímeros de poli(ácido glicólico)/poli(ácido L-láctico), son sustancias biocompatibles bien estudiadas y prometedoras que han sido empleadas en aplicaciones de manejo de tejidos. Los materiales poliméricos bioabsorbibles favorecen las reacciones celulares durante su degradación biológica. El grado de reacción tisular inducida por los materiales poliméricos bioabsorbibles, puede ser regulado seleccionando la composición del polímero. Pueden utilizarse materiales poliméricos bioabsorbibles como un nuevo material embólico bioabsorbible, para el tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales. Comparados con las espirales metálicas, los materiales poliméricos bioabsorbibles ofrecerían las ventajas de cicatrización acelerada de los aneurismas y de efectos de masa negativos. Antes de producir espirales BPM puras, como parte de un estudio de posibilidad, fueron desarrolladas espirales híbridas compuestas de un núcleo interior de hilo de platino y una trenza exterior de materiales poliméricos bioabsorbibles. En general, las hebras de cualquier forma de los materiales poliméricos bioabsorbibles, pueden fijarse de cualquier modo al hilo o espiral de platino. Tampoco es necesario que el núcleo esté limitado al platino, sino que puede sustituirse por cualquier material biocompatible y, preferiblemente, bioabsorbible que transporte los materiales poliméricos bioabsorbibles. Por ejemplo, podrían usarse plásticos biocompatibles o bien como recubrimientos sobre espirales metálicas o no metálicas, o bien como los materiales con los que pudiera componerse la totalidad de la espiral.

La finalidad de este estudio fue investigar si las espirales bioactivas híbridas aceleraban la transformación histopatológica de los coágulos intra-aneurismáticos desorganizados en fibrosis, y si intensificaban la formación de tunicas neointimas a través del orificio del aneurisma, en comparación con espirales metálicas estándar en un modelo de aneurisma porcino.

En la presente invención se usan espirales de un polímero bioabsorbible para regular la trombosis o acelerar la curación de los aneurismas cerebrales para lo que las espirales de platino han demostrado, con frecuencia, que son insatisfactorias.

Otro aspecto de la invención es un sistema de distribución de fármacos que utiliza un polímero bioabsorbible en combinación con factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) u otros factores de crecimiento que favorecen un efecto duradero de la curación de heridas

Estas espirales bioabsorbibles son útiles para tratar aneurismas cerebrales gigantes y evitar el efecto de masa sobre el parénquima cerebral o los nervios craneales por retracción de la cicatrización del aneurisma.

Modos para llevar a cabo la invención.

Los implantes de la invención pueden ser colocados dentro de lúmenes corporales, por ejemplo, vasos sanguíneos, trompas de Falopio, etc., de cualquier especie de mamífero, con inclusión de los seres humanos. Las espirales de implante están hechas de polímeros biocompatibles y bioabsorbibles o proteínas. Como ejemplos de polímeros bioabsorbibles que han sido utilizados en la realización ilustrada para producir implantes intraluminales se incluyen copolímeros de poli(ácido glicólico)/poli(ácido L-láctico).

Para conseguir radiopacidad, las espirales de polímeros bioabsorbibles pueden revestirse o mezclarse con materiales radiopacos tales como tantalito o platino. El propio polímero bioabsorbible puede montarse o revestirse sobre espirales de alambres de metales tales como platino o nítalo.

Los factores de crecimiento preferidos para usar en la invención son los factores de crecimiento angiogénico de mamíferos, presentes de modo natural, tales como VEGF o b-FGF. También pueden usarse, si se desea, mezclas de tales factores de crecimiento.

Las espirales de polímeros bioabsorbibles de la invención, pueden colocarse dentro del lumen corporal, del sistema vascular o de vasos empleando procedimientos operatorios bien conocidos en la técnica. Generalmente, se accede al lugar deseado del interior del vaso con un catéter. Para vasos tortuosos de pequeño diámetro el catéter puede ser guiado hasta el lugar indicado mediante el empleo de alambres de guía. Una vez alcanzado el sitio, el lumen del catéter es vaciado retirando el alambre de guía. En el caso de espirales de oclusión poliméricas, las espirales se cargan por medio de un alambre impulsor. Las espirales pueden fijarse al extremo distal del alambre impulsor mediante una unión que puede separarse (por ejemplo, una unión separable por calor, electrólisis, activación electrodinámica u otros medios) o una junta mecánica que permita que el implante se desprenda desde el extremo distal del alambre impulsor mediante manipulación mecánica. Alternativamente, las espirales pueden quedar libres y desprenderse desde el alambre impulsor simplemente empujando a través del catéter, y ser expulsadas desde el extremo distal del catéter.

Se considera ahora la invención tal como es ilustrada mediante 24 aneurismas experimentales que fueron creados en doce cerdos. Para cada animal, un aneurisma fue embolizado con espirales bioactivas de la invención, según se describe más adelante, y el otro con espirales metálicas. Las espirales bioactivas híbridas estaban compuestas de un armazón de platino como núcleo interno y un núcleo externo de material polimérico bioabsorbible como muestran las Figs. 1A y 1B. La Fig. 1 representa una espiral metálica convencional 10 y una espiral 12 que es una espiral metálica convencional sobre la que se ha depositado una capa de un material bioactivo. Cualquier modo conocido actualmente o ideado más tarde para depositar el material bioactivo sobre la espiral está contemplado como dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, la capa bioactiva puede ser revestida, pintada, pulverizada, moldeada, colada, adherida, bañada, arrollada, bobinada, enfundada o fijada a la espiral metálica.

En esta realización fueron utilizados copolímeros de poli(ácido glicólico)/poli(ácido L-láctico) (PLGA), como el material polimérico bioabsorbible. Los copolímeros de poli(ácido glicólico)/poli(ácido L-láctico) de varios filamentos trenzados, contenían una relación molar 90/10 de ácido glicólico a ácido L-láctico. El copolímero fue calentado y fijado sobre la armazón de platino que servía de núcleo. El tanto por ciento en volumen del platino era, aproximadamente, 30% y el del polímero 70% aun cuando la relación es cuestión de elección del diseño. La armazón interior de platino proporcionó radiopacidad y memoria de la configuración de la espiral. Se usó alambre de platino de un diámetro de 0,04445 mm para igualar la rigidez del sistema estándar de espirales metálicas. De nuevo, éste es un parámetro de libre elección. Una capa delgada de un lubricante biocompatible convencional fue colocada sobre el material polimérico bioabsorbible para disminuir el rozamiento durante la distribución de las espirales. La espiral bioactiva híbrida tenía un diámetro de 0,32 mm (la GDC-18 tiene un diámetro de 0,38 mm). La evaluación in vitro mostró que el PLGA de 90/10 empezaba a perder resistencia a la tracción al cabo de cinco semanas y era completamente absorbida dentro de diez a doce semanas.

En el estudio se emplearon doce cerdos Yorkshire, Los animales tenían una edad de 3 a 4 meses, pesaban 30 a 40 kg, eran de sexo mixto, y fueron alimentados con una dieta estándar de laboratorio. Después de estar en ayunas durante la noche, cada cerdo fue medicado previamente con ketamina, 20 mg/kg, por vía intramuscular y 2 mg/kg de xilazina. Después de intubación endotraqueal, se mantuvo anestesia general con ventilación mecánica e inhalación de halotano de 0,5% a 1,5%.

Veinticuatro aneurismas experimentales de las paredes laterales fueron construidos microquirúrgicamente en las arterias carótidas comunes bilaterales de 12 cerdos. Se crearon sacos aneurismáticos (8-12 mm) y cuellos (7 mm) de igual tamaño, bilateralmente. Las dimensiones de los aneurismas fueron registradas (altura, anchura, longitud) en el momento de crearlos y se usaron para estimar el volumen del aneurisma y la densidad de relleno.

Todos los procedimientos operatorios endovasculares fueron realizados inmediatamente después de crear los aneurismas. Un total de 24 aneurismas experimentales fueron embolizados con espirales metálicas estándar (n=12) o espirales bioactivas híbridas (n=12). Para cada cerdo, se escogió aleatoriamente el tipo de espiral, o bien bioactiva híbrida o bien metálica, para ocluir el primer aneurisma. Después fue embolizado el aneurisma contralateral con el otro tipo de espiral. Se colocó una vaina 6-F en la arteria femoral derecha usando la técnica estándar de Seldinger. Se realizaron arteriogramas selectivos de las carótidas comunes usando un catéter guía Fasguide (Boston Scientific/Target Therapeutics, Fremont, CA), de 6-F, que expone el aneurisma en varias proyecciones. Se inyectó un bolo intravenoso de 3000 U de heparina para evitar complicaciones tromboembólicas. Una combinación de un microcatéter Excel 14 y un alambre de guía Mizzen 10 (Boston Scientific/Target Therapeutics, Fremont, CA) se hizo avanzar a través del catéter guía y la punta del microcatéter se situó en el centro del aneurisma. Los aneurismas fueron rellenados densamente con diversos tamaños de espirales. El objetivo de la embolización con materiales bioactivos híbridos era la colocación uniforme de las espirales en el aneurisma para conseguir la paralización del flujo; por consiguiente, no siempre se llevó a cabo un relleno hermético como se expone en el angiograma de la Fig. 2 A, que representa un aneurisma 16 conectado a un vaso 14 en el que se había depositado una pluralidad de espirales 12.

Todos los aneurismas 18 con espirales metálicas habían sido colocados apretadamente como relleno según se expone en el angiograma de la Fig. 2B. Las características mecánicas de las espirales bioactivas híbridas 12 fueron evaluadas durante los procedimientos operatorios endovasculares (capacidad de rastreo, aptitud de impulsión, suavidad, etc.). En todos los casos se efectuó un angiograma de seguimiento de 14 días, y después fueron eutanizados 8 de 12 animales usando procedimientos estándar aprobados. Los 4 animales restantes fueron mantenidos vivos durante 3 meses. Antes del sacrificio de estos 4 cerdos, se realizaron angiogramas de seguimiento de los tres meses.

En los angiogramas de seguimiento se midió la distancia existente entre la masa de las espirales y la arteria parental 14 al nivel del centro del cuello del aneurisma como la manifestación angiográfica de la formación de la túnica neoíntima. Se registró la presencia de estenosis/oclusión arterial y de trombos intraluminales del vaso parental al nivel del cuello del aneurisma. Los volúmenes de los aneurismas fueron estimados empleando la fórmula,  $V_a = (4/3)\pi (a/2)(b/2)(c/2) \text{ mm}^3$  en cuya fórmula  $V_a$  es el volumen del aneurisma, a es la altura, B es la anchura y c es la longitud obtenida en el momento de crear el aneurisma. El volumen de espirales se estimó empleando la fórmula  $V_e = \pi(OD/2)^2 \times L$  en cuya fórmula  $V_e$  es el volumen de las espirales, OD es el diámetro exterior de la espiral, que para la GDC-18 era 0,381 mm, GDC-10 era 0,254 mm, para espirales bioactivas híbridas era 0,32 mm, y en ella L es la longitud colectiva total de las espirales desplegadas en el aneurisma. La densidad de relleno (PD) para cada aneurisma se calculó empleando la fórmula  $PD = (V_e/V_a) \times 100\%$ .

Después de eutanizar a los animales usando procedimientos estándar aprobados, las arterias parentales 14 del aneurisma fueron cortadas y los cuellos de los aneurismas fueron analizados macroscópicamente. Los aneurismas recolectados fueron fijados con formaldehído al 2% y enviados a una institución exterior para realizar una evaluación independiente (P AI: Pathology Associate Inc, Frederick, Maryland). Las muestras fueron incrustadas en metacrilato de metilo. Se cortaron secciones histológicas usando una sierra de banda de diamante. Se realizaron cortes longitudinales del aneurisma a través del centro del cuello, de 50  $\mu\text{m}$  de grosor, aproximadamente, se pulimentó y se tiñó la superficie con hematoxilina y eosina. Las imágenes histopatológicas fueron digitalizadas usando un escáner de alta resolución (394 puntos por cm). Usando vistas de pequeño aumento, se calcularon las áreas de los trombos desorganizados del aneurisma con ayuda del programa NIH Image 1.60 (Freeware, <http://www.rbs.info.nih-image>). El grosor histopatológico de la túnica neoíntima en el cuello del aneurisma se definió como la distancia perpendicular desde la línea trazada entre las suturas anastomóticas más próximas al vaso parental 14 (7-0 prolínia) hasta el lumen del vaso parental. La distancia se calibró mediante el diámetro conocido de la espiral GDC-18, 0,38 mm, y el diámetro interior del platino de la espiral bioactiva híbrida, 0,21 mm. Usando vistas de gran aumento el grado de reacción celular en torno a las espirales se calificó como 1 (mínimo), 2 (mediano), 3 (moderado), 4 (acusado) y 5 (grave) por un patólogo independiente.

Medios angiográficos e histopatológicos de cálculo del grosor de la túnica neoíntima, medios de cálculo del porcentaje de trombos aneurismáticos desorganizados y medios de cálculo de la densidad de relleno fueron analizados estadísticamente usando un ensayo de la distribución t de Student, apareado, de una cola. Los grados medios de la reacción celular en torno a los grupos de espirales fueron comparados usando el test de Wilcoxon. Para los angiogramas, las proporciones de cada grupo de espirales con separación entre la masa de las espirales y el vaso parental fueron comparadas con las probabilidades de exactitud de Fisher. Las diferencias fueron consideradas significativas para  $P < 0,05$ .

Las características mecánicas de las espirales bioactivas híbridas eran ligeramente diferentes de las de las espirales metálicas estándar. Las espirales bioactivas híbridas eran ligeramente más blandas y más fáciles de empujar a través del microcatéter durante la distribución de la espiral en el aneurisma. Fue posible distribuir y retirar la espiral bioactiva híbrida desde el aneurisma tantas veces como fue necesario sin aumentar el rozamiento de la espiral ni producir estiramiento desfavorable de la espiral. La radiopacidad de la espiral bioactiva híbrida permitió una buena visualización fluoroscópica a lo largo de todo el procedimiento operatorio.

Se midió la densidad de relleno de las espirales de cada uno de los grupos de aneurismas. Los aneurismas embolizados con espirales bioactivas híbridas estaban significativamente rellenos menos densamente en comparación con los aneurismas tratados con espirales metálicas ( $P < 0,02$ ).

Se tomaron resultados angiográficos 14 días después de embolización. A pesar del relleno menos denso, los aneurismas tratados con espirales bioactivas híbridas mostraron oclusión completa, como indica la Fig. 2C. Una separación angiográfica clara entre la masa de espirales y la arteria parental 14, como se observa en la Fig. 2C, que sugiere el desarrollo de una túnica neoíntima engrosada, estaba presente en 6 de 8 aneurismas tratados con espirales bioactivas híbridas, y en ninguno de los aneurismas con espirales metálicas ( $P \leftarrow 0,01$ ). Para el grupo con espirales bioactivas híbridas el grosor medio de la túnica neoíntima medido angiográficamente fue  $0,28 \pm 0,21$  mm (media  $\pm$  desviación típica). Para el grupo con espirales metálicas, no se apreció una separación angiográfica significativa entre la masa de espirales y la arteria parental. Ningún aneurisma tratado con espirales bioactivas híbridas mostró evidencia de compactación de las espirales o de recanalización. A pesar del relleno hermético de

los aneurismas con espirales metálicas, tres de 8 aneurismas embolizados con espirales metálicas mostraron pequeños restos de cuello como puede apreciarse en la Fig. 2D. En el grupo con espirales bioactivas híbridas, no fue evidente formación desfavorable de trombos ni de estenosis de la arteria parental.

5 Los descubrimientos angiográficos de 4 animales 3 meses después del tratamiento, fueron sumariados. Ambos aneurismas los tratados con espirales metálicas y los tratados con espirales bioactivas híbridas, estaban completamente ocluidos. Todos los aneurismas con espirales bioactivas híbridas mostraban separación entre la mas de espirales y la arteria parental  $14$  (media  $\pm$  desviación típica;  $0,45 \pm 0,12$  mm)( $P=0,05$ ) al tiempo que ninguno de los aneurismas con espirales metálicas manifestaba esta separación como está representado en las Figs. 2E y 2F. No se encontró evidencia de estenosis desfavorable de la arteria parental ni de formación de trombos. Todos los aneurismas embolizados con espirales bioactivas híbridas mostraban algún grado de retracción en comparación con su dimensión original. Ninguno de los aneurismas con espirales metálicas experimentó cambio importante de forma ni disminución de tamaño, como está representado en las Figs. 2G y 2H.

15 A los 14 días un examen macroscópico comparativo de los cuellos de los aneurismas mostró diferencias importantes entre los grupos tratados con espirales metálicas estándar y los grupos tratados con las espirales bioactivas híbridas, como indican las Figs. 3A y 3B. Cinco de 8 aneurismas embolizados con espirales metálicas convencionales tenían cuellos completamente cubiertos con una combinación de un material fibroso rojizo y una membrana delgada. Los tres aneurismas restantes embolizados con espirales metálicas mostraban un recubrimiento parcial del cuello con un material membranoso de color blanco. En el grupo formado con espirales bioactivas híbridas, se observó en el cuello del aneurisma una respuesta de tejido fibroso blanco, más denso y más grueso. Los orificios de los aneurismas estaban cubiertos con tejido fibroso blanco, fuerte, revestido con un neoendotelio que surgía desde los bordes del cuello del aneurisma.

25 A los 3 meses, los aneurismas embolizados con espirales metálicas convencionales eran sólidos y fáciles de diseccionar desde el tejido circundante. Los aneurismas embolizados con espirales bioactivas híbridas eran notablemente más pequeños y más blandos, lo que sugiere contracción de la masa de las espirales/aneurisma. Los aneurismas ocluidos con espirales metálicas y con espirales bioactivas híbridas, ambos, demostraron un recubrimiento completo del cuello con tejido conjuntivo blanco, grueso. No se desarrolló estenosis de la arteria parental, trombosis, ni oclusión en ninguno de los dos grupos.

30 Se resumieron los descubrimientos histológicos obtenidos con pequeño aumento 14 días y 3 meses después de embolización, respectivamente. A los 14 días, los aneurismas embolizados con espirales metálicas inducían oclusiones que mostraban  $37 \pm 15\%$  (media  $\pm$  desviación típica) de trombos aneurismáticos desorganizados como puede verse en la Fig. 4A. Los aneurismas tratados con espirales bioactivas híbridas demostraron  $16 \pm 12\%$  de trombos desorganizados ( $P<0,01$ ) como representa la Fig. 4B. A los 3 meses, los aneurismas ocluidos inducidos con espirales metálicas estaban totalmente llenos con un tejido conjuntivo organizado y no ponían de manifiesto evidencia alguna de trombos desorganizados, como muestra la Fig. 4C. Los aneurismas con espirales bioactivas híbridas mostraron descubrimientos histológicos similares como está representado en la Fig. 4D.

40 El día 14, el grosor de la túnica neointima a lo largo de los cuellos de los aneurismas con las espirales metálicas medido con gran aumento, era  $0,24 \pm 0,21$  mm (media  $\pm$  desviación típica) como representa la Fig. 5A. El grosor de la túnica neointima del cuello en los aneurismas inducidos con espirales bioactivas híbridas, medía  $0,65 \pm 0,26$  mm ( $P<0,01$ ) como representa la Fig. 5B. A los 3 meses, el grosor de la túnica neointima del cuello medía  $0,16 \pm 0,14$  mm en los aneurismas ocluidos con espirales metálicas y  $0,73 \pm 0,37$  mm ( $P<0,02$ ) en los aneurismas ocluidos con espirales bioactivas híbridas.

45 El día 14, un microscopio óptico de gran aumento mostró un tejido conjuntivo medianamente organizado y fibroblastos circundando espirales metálicas estándar cerca de los cuellos de los aneurismas. El grado de reacción celular en torno a las espirales fue calificado de  $1,6 \pm 0,7$  como puede verse en la Fig. 5C. Los aneurismas ocluidos con espirales bioactivas híbridas demostraron un tejido conjuntivo moderado a acusado y una respuesta celular inflamatoria de mediana a moderada en torno a las espirales, calificado de  $2,0 \pm 0,9$  ( $P<0,02$ ). Las células dominantes eran fibroblastos y macrófagos. Se encontraron también algunas, pocas, células corporales gigantes extrañas. La infiltración fibrosa de la pared fue calificada también como de moderada a acusada, como muestra la Fig. 5D.

50 A los 3 meses, los aneurismas ocluidos con espirales metálicas mostraban una reacción inflamatoria de mínima a moderada en torno a la espirales, como puede apreciarse en la Fig. 5E. El saco estaba ocupado con tejido fibroso mesenquimático maduro, bien organizado. También existía evidencia de neo-angiogénesis de ligera a moderada con el desarrollo de pequeños canales neovasculares en el interior del tejido mesenquimático. Los cuellos de los aneurismas estaban cubiertos con una túnica neointima fibrosa, suave. En las oclusiones inducidas por espirales bioactivas híbridas, permanecía todavía en torno a las espirales una infiltración de leve a moderada, de células inflamatorias. El material polimérico bioabsorbible había sido completa o casi completamente absorbido, como puede apreciarse en la Fig. 5F. La neo-angiogénesis en el tejido conjuntivo era ligera. A los 3 meses, dado el



pequeño tamaño de las muestras, las diferencias en el grado medio de reacción celular no eran significativamente diferentes,  $2,3 \pm 1,0$  para las oclusiones inducidas por espirales bioactivas híbridas en comparación con  $1,3 \pm 0,5$  para las oclusiones inducidas por espirales metálicas ( $P=0,19$ ).

5 Los resultados experimentales, anatómicos e histológicos, anteriores apoyan la hipótesis de que la espiral bioactiva híbrida acelera e intensifica el grado de cicatrización del aneurisma y de la formación de la túnica neointima del  
 10 cuello, en comparación con la espiral metálica estándar. Estos resultados histológicos favorables habían sido inducidos sin trombosis desfavorable, estenosis mecánica ni oclusión de la arteria carótida común parental 14. Una evaluación histológica comparativa llevada a cabo 14 días después del procedimiento operatorio endovascular  
 15 mostró una transformación intra-aneurismática acelerada y más intensa de los coágulos desorganizados en tejido fibroso y una formación aumentada de la túnica neointima del cuello en los aneurismas tratados con espirales bioactivas híbridas. En particular, la extensión de los trombos desorganizados dentro del saco aneurismático era significativamente menor y el grado de reacción celular en torno a las espirales era significativamente mayor para las oclusiones inducidas por las espirales bioactivas híbridas. A los 3 meses, la presencia de tejido conjuntivo organizado dentro del aneurisma y la formación de la túnica neointima a través del cuello, permanecían más intensas en las oclusiones formadas por las espirales bioactivas híbridas.

A pesar del relleno, relativamente menos denso, en los aneurismas ocluidos con las espirales bioactivas híbridas se observó a los 3 meses una retracción consistente del aneurisma y una masa de las espirales relacionada con el desarrollo de tejido cicatrizal. A los 3 meses, todos los aneurismas, tanto los tratados con espirales metálicas como los tratados con espirales bioactivas híbridas, estaban completamente ocluidos y no se observaron diferencias  
 20 histológicas importantes excepto el grosor aumentado de la túnica neointima en el grupo tratado con las espirales bioactivas híbridas. Estos descubrimientos histológicos intra-aneurismáticos, similares, encontrados a largo plazo en ambos grupos no son sorprendentes y pueden explicarse, en parte, por la tendencia natural de los aneurismas experimentales porcinos a ocluirse espontáneamente. En las fases de inflamación más crónicas y en la reparación tisular en el modelo de aneurisma porcino, apareció una igualación de las respuestas celulares en los aneurismas ocluidos con espirales metálicas y con espirales bioactivas híbridas. No obstante las limitaciones de los aneurismas porcinos experimentales de saco venoso lateral, se ha puesto de manifiesto que estos aneurismas después de embolización reconstituyen una nueva pared arterial que sigue a un proceso de curación con éxito, un proceso que los inventores desean estimular y acelerar en aneurismas humanos tratados por embolización. De modo más  
 25 importante, los cambios histológicos observados en el modelo de aneurisma porcino experimental aparecieron sorprendentemente similares a los observados en aneurismas humanos post-mortem limitados tratados con espirales metálicas en la fase aguda a crónica (1 a 6 semanas).

Se formula la hipótesis de que la organización precoz y más intensa del coágulo de los aneurismas en tejido cicatrizal producida por las espirales bioactivas híbridas puede hacer disminuir la densificación de las espirales, la recanalización de los aneurismas y la recurrencia de los aneurismas. Esta respuesta histológica acelerada puede conducir a beneficios clínicos evidentes en aneurismas pequeños con cuellos anchos y en aneurismas grandes o gigantes. Las reacciones moleculares y celulares a la presencia de espirales metálicas en aneurismas intracraneales humanos están comenzando a ser entendidas. A pesar de la relativa inercia biológica de las espirales estándar de platino, tiene lugar un proceso secuencial hacia la cicatrización aneurismática. Se ha postulado que la oclusión de los aneurismas después de la embolización con espirales metálicas sigue el esquema biológico de curación de  
 35 heridas de la pared de un vaso producidas en una amplia variedad de estados traumáticos o patológicos. En apoyo de esta premisa están los resultados de las series histopatológicas humanas, mayores, de que se dispone, de aneurismas intracraneales tratados con espirales metálicas (17 aneurismas post-mortem y 1 reseccionado quirúrgicamente recogidos de 16 pacientes). Una evolución probable ha sido sugerida dentro de aneurismas tratados con espirales metálicas desnudas incrustadas en trombos desorganizados (hasta 1 semana) para un reemplazo incompleto de coágulos sanguíneos intraluminales por tejido fibroso y recubrimiento parcial de las membranas del orificio de los aneurismas (1 a 6 semanas). De los 16 aneurismas estudiados desde 3 a 40 días después de tratamiento con espirales metálicas, 6 aneurismas estaban completamente ocluidos con formación de una membrana delgada sobre el orificio, y 5 aneurismas adicionales mostraban una membrana delgada incompleta que cubría el cuello del aneurisma. Es de apreciar que un aneurisma gigante, de cuello ancho, estudiado a los 54  
 40 meses después del tratamiento con espiral metálica mostró solamente una oclusión parcial. Sin embargo, las espirales metálicas estaban densamente incorporadas en la pared del aneurisma e incrustada en una masa fibrosa blanca. En un aneurisma pequeño con un cuello estrecho, cuarenta días después de relleno angiográfico de "100%" con espirales metálicas, se documentó fibrosis completa del saco del aneurisma y un recubrimiento completo del orificio aneurismático con túnica neointima, con inclusión de revestimiento endotelial. Diversos estudios llevados a  
 50 cabo en animales han apoyado también el concepto de cicatrización de los aneurismas después de oclusión con espirales metálicas.

El uso de materiales poliméricos bioabsorbibles en tratamientos biomédicos ha aumentado espectacularmente durante la pasada década debido a sus interesante y bien estudiadas propiedades. Los materiales poliméricos bioabsorbibles no provocan una reacción corporal extraña, crónica, intensa, debido a que son absorbidos de modo  
 60 gradual y que no dejan residuo en el lugar de implantación. En general, un material polimérico bioabsorbible que se

degrada con mayor rapidez dará por resultado una reacción inflamatoria más fuerte. Mediante la alteración de la composición del polímero y, por consiguiente, de los tiempos de degradación, pueden regularse las reacciones inflamatorias intravasculares. Se han encontrado algunos materiales poliméricos bioabsorbibles que son capaces de regenerar los tejidos mediante la interacción de células inmunológicas tales como los macrófagos.

- 5 El material polimérico bioabsorbible como material embólico para el tratamiento de los aneurismas intracraneales puede ofrecer tres ventajas principales que son capaces de superar las limitaciones anatómicas actuales del sistema de espirales metálicas. En primer lugar, el material polimérico bioabsorbible estimula una infiltración y una proliferación de ligera a fuerte en el proceso de degradación que puede acelerar la fibrosis en el interior de los aneurismas. La fibrosis acelerada en el interior del aneurisma conduce, probablemente, a un anclaje más fuerte de las espirales. Cuanto más tejido conjuntivo y menos coágulo desorganizado, más resistente será el aneurisma al efecto de "martillo acuático" de la sangre pulsátil. Por tanto, una formación acelerada de la cicatriz puede evitar potencialmente la densificación de las espirales y la recanalización de los aneurismas. En segundo lugar, el tejido conjuntivo organizado que llena un aneurisma tiende a retraerse a lo largo del tiempo debido a maduración de las fibras de colágeno (tejido cicatrizal). Esta retracción del tejido conjuntivo puede reducir el tamaño de los aneurismas y puede hacer disminuir la compresión de los aneurismas sobre el parénquima cerebral o sobre los nervios craneales. Este concepto está apoyado por los estudios de los inventores llevados a cabo en animales. Los aneurismas tratados con espirales bioactivas híbridas sometidos a un seguimiento de 3 meses, mostraban disminución de tamaño. Aun cuando la duración de los síntomas es el determinante principal de la mejoría clínica de los pacientes aquejados de efecto de masa de aneurismas, la retracción de cicatrices de los aneurismas debe ser mejor tolerada que los implantes metálicos permanentes. En tercer lugar, la trombogenicidad de las espirales es una propiedad importante de un dispositivo embólico. En un estudio in vitro efectuado utilizando plaquetas marcada radiactivamente (Indio) se encontró un material polimérico bioabsorbible que era 50% menos trombogénico que las espirales metálicas. El material polimérico bioabsorbible puede acelerar la curación de los aneurismas con menos trombogenicidad. Otras ventajas del material polimérico bioabsorbible incluyen su versatilidad de formas, su menor costo de fabricación y su uso potencial como vehículo de distribución de medicamentos. Diversas proteínas, citoquinas y factores de crecimiento pueden implantarse potencialmente en el material polimérico bioabsorbible y liberarse lentamente durante el proceso de bioabsorción. El concepto de un sistema de distribución de fármacos empleando un material polimérico bioabsorbible posee mucho potencial futuro para la curación regulada de aneurismas.
- 30 En este estudio experimental en animales, los inventores emplearon PLGA de 90/10 como el material polimérico bioabsorbible. Este material posee una degradación lenta y un tiempo de bioabsorción lento, y provoca una reacción inflamatoria relativamente suave. Por consiguiente, el riesgo potencial en el vaso parental de una respuesta inflamatoria desfavorable demasiado agresiva, que ocasione estenosis u oclusión, es minimizado e improbable. Un polímero bioabsorbible basado en glicólidos/lactidas es ampliamente utilizado en medicina. Se utiliza en suturas, material de cranoplastias, sistemas de distribución de fármacos, y "stents". Se encontró que el material polimérico bioabsorbible estaba completamente absorbido al cabo de 3 meses en los animales que emplearon.

40 La espiral bioactiva híbrida utiliza el sistema de distribución y desprendimiento, bien establecido, de las espirales metálicas y se beneficia de la radiopacidad del núcleo de platino. La espiral bioactiva híbrida es ligeramente más blanda y tiene menos rozamiento que las espirales metálicas convencionales durante la distribución de la espiral, y posee menos memoria intrínseca.

Así pues, en los resultados sumariales comparativos angiográficos e histopatológicos analizados a las dos semanas y a los tres meses después de embolización, pusieron de manifiesto lo siguiente. A los 14 días, 6 de 8 aneurismas inducidos por espirales bioactivas tenían evidencia angiográfica de una estructura neointima del cuello en comparación con el descubrimiento de que no lo había hecho ninguno de los ocho aneurismas inducidos por espirales metálicas ( $P < 0,05$ ). A los 3 meses, cuatro de los cuatro aneurismas inducidos por espirales bioactivas eran más pequeños y tenían evidencia angiográfica de túnica neointima del cuello en comparación con el descubrimiento de que ninguno de los cuatro aneurismas inducidos por espirales metálicas lo tenía ( $P = 0,05$ ). A los 14 días, el análisis histológico de la curación de los aneurismas favorecía a los aneurismas inducidos por espirales bioactivas (todos  $P < 0,05$ ): la reacción del grado celular en torno a las espirales fue  $3,0 \pm 0,9$  (media  $\pm$  desviación típica) para los aneurismas inducidos por espirales bioactivas en comparación con  $1,6 \pm 0,7$  para los aneurismas inducidos por espirales metálicas; el porcentaje de trombos desorganizados fue  $16\% \pm 12\%$  para los aneurismas inducidos por espirales bioactivas en comparación con  $37\% \pm 15\%$  para los aneurismas inducidos por espirales metálicas; el grosor de las túnicas neointimas del cuello era  $0,65 \pm 0,26$  mm para los aneurismas inducidos por las espirales bioactivas en comparación con  $0,24 \pm 0,21$  mm para los aneurismas inducidos por las espirales metálicas.

55 A los 3 meses solamente el grosor de la túnica neointima del cuello era significativamente diferente ( $P < 0,05$ ),  $0,73 \pm 0,37$  mm para los aneurismas inducidos por espirales bioactivas en comparación con  $0,16 \pm 0,14$  mm para los aneurismas inducidos por espirales metálicas.

5 En aneurismas porcinos experimentales, las espirales bioactivas de la invención aceleraron la fibrosis aneurismática e intensificaron la formación de la túnica neoíntima del cuello sin causar estenosis o trombosis de las arterias parentales. Las espirales bioactivas pueden mejorar el resultado anatómico a largo plazo obtenido con las espirales metálicas estándar al disminuir la recanalización de los aneurismas debido a la fijación in situ más firme de las espirales obtenida por el tejido fibroso organizado. La retracción de este tejido cicatrizal puede hacer disminuir asimismo el tamaño de los aneurismas y las manifestaciones clínicas de efecto de masa que se observan en aneurismas grandes o gigantes.

10 En resumen adicional, en comparación con las espirales metálicas estándar, las espirales bioactivas híbridas aceleraron la transformación de coágulos intra-aneurismáticos desorganizados en tejido cicatrizal. Los descubrimientos histológicos fueron espectacularmente diferentes 14 días después de embolización y menos diferentes a los 3 meses. Las espirales bioactivas híbridas pueden ser utilizadas en la práctica clínica sin diferencias técnicas importantes con respecto a las técnicas actuales establecidas con espirales metálicas, y su uso puede no requerir un sellado hermético para conseguir una cura anatómica completa de largo plazo.

15 Las espirales hechas solamente con un material polimérico bioabsorbible pueden mejorar el resultado anatómico de largo plazo de pacientes con aneurismas intracraneales rotos o sin romper, por disminución adicional de la remodelación de la espiral y la recanalización de los aneurismas. Las espirales hechas totalmente con materiales poliméricos bioabsorbibles pueden tener también un impacto clínico positivo en pacientes que presentan efecto de masa relacionado con la compresión aneurismática del parénquima cerebral o de los nervios craneales.

La realización ilustrada ha sido expuesta solamente con fines de ejemplo.

20 Por ejemplo, se ha descubierto que puede conseguirse satisfactoriamente oclusión según la invención sin incluir proteína alguna en el material de oclusión sobre o en la espiral u objeto implantado. Por tanto, si bien la invención contempla la presencia de proteínas no colágenas como parte del objeto oclusivo, ha de entenderse expresamente que la invención contempla también la ausencia de proteína alguna.

25 Las palabras empleadas en esta memoria descriptiva para describir la invención y sus diversas realizaciones han de ser entendidas no solamente en el sentido de sus significados comúnmente definidos, sino que también incluyen por especial definición en esta estructura de la memoria descriptiva, materiales o actos más allá del alcance de los significados comúnmente definidos. Por tanto, si un elemento puede ser entendido en el contexto de esta memoria descriptiva como que incluye más de un significado, entonces su uso en una reivindicación debe ser entendido como genérico con respecto a todos los significados posibles soportados por esta memoria descriptiva y por la propia palabra.

30 Por consiguiente, las definiciones de las palabras o elementos de las reivindicaciones que siguen están destinadas en esta memoria descriptiva a incluir no solamente la combinación de elementos que están literalmente expuestos, sino también todas las estructuras, materiales y actos equivalentes para llevar a cabo, sustancialmente, la misma función de, sustancialmente, el mismo modo, para obtener, sustancialmente, el mismo resultado. En este sentido se contempla, por tanto, que puede llevarse a cabo una sustitución por dos o más elementos de uno cualquiera de los elementos de las reivindicaciones que siguen o que dos o más elementos que figuren en una reivindicación pueden ser sustituidos por un único elemento.

40 Cambios insustanciales de la materia objeto reivindicada, considerados por personas con una experiencia ordinaria en la técnica, ahora conocidos o inventados más tarde, son contemplados, expresamente, como equivalentes dentro del alcance de las reivindicaciones. Por tanto, sustituciones evidentes conocidas ahora o conocidas más tarde por los expertos en la técnica se definen como comprendidas dentro del alcance de los elementos definidos.

Por consiguiente, ha de entenderse que las reivindicaciones incluyen lo que está específicamente ilustrado y descrito en esta memoria, lo que es conceptualmente equivalente, lo que, obviamente, puede ser sustituido y también lo que incorpora esencialmente la idea fundamental de la invención.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Un aparato endovascular para desarrollar una respuesta inflamatoria en una cavidad corporal con manipulación celular, cuyo aparato comprende un implante separable que comprende, al menos en parte, por lo menos un polímero biocompatible y bioabsorbible, y un dispositivo endovascular de colocación asociado con el implante separable, adaptado para colocar el implante en la cavidad corporal, cuyo polímero biocompatible y bioabsorbible es un copolímero de poli(ácido glicólico)/poli(ácido L-láctico) (PLGA) que contiene una relación molar de 90/10 de ácido glicólico respecto a ácido L-láctico.
- 5
- 2.- El aparato según la reivindicación 1, en el que el implante comprende, además, al menos en parte, un factor de crecimiento seleccionado entre el grupo de VEGF, b-FGF, TGF, PDGF o sus mezclas.
- 10
- 3.- El aparato según la reivindicación 1, en el que el implante es una espiral bioactiva híbrida hecha con el polímero biocompatible y bioabsorbible y una espiral biocompatible inerte que comprende hebras del polímero biocompatible y bioabsorbible fijadas a la espiral biocompatible inerte.
- 4.- El aparato según la reivindicación 1, en el que el implante es una espiral fabricada totalmente con el polímero biocompatible y bioabsorbible.
- 15
- 5.- El aparato según la reivindicación 1, en el que el implante es un implante extruído, auto-adherente, formado *in situ*, que tiene una forma en corte transversal determinada por una boquilla de extrusión dispuesta en el extremo de un catéter de implantación
- 6.- El aparato según la reivindicación 1, en el que el polímero biocompatible y bioabsorbible es una capa bioactiva que esta revestida, pintada, pulverizada, moldeada, colada, adherida, bañada, arrollada, entrelazada, enfundada o fijada a una espiral metálica.
- 20
- 7.- El aparato según la reivindicación 1, en el que una proteína, una citoquina o un factor de crecimiento está implantado en el polímero biocompatible y bioabsorbible

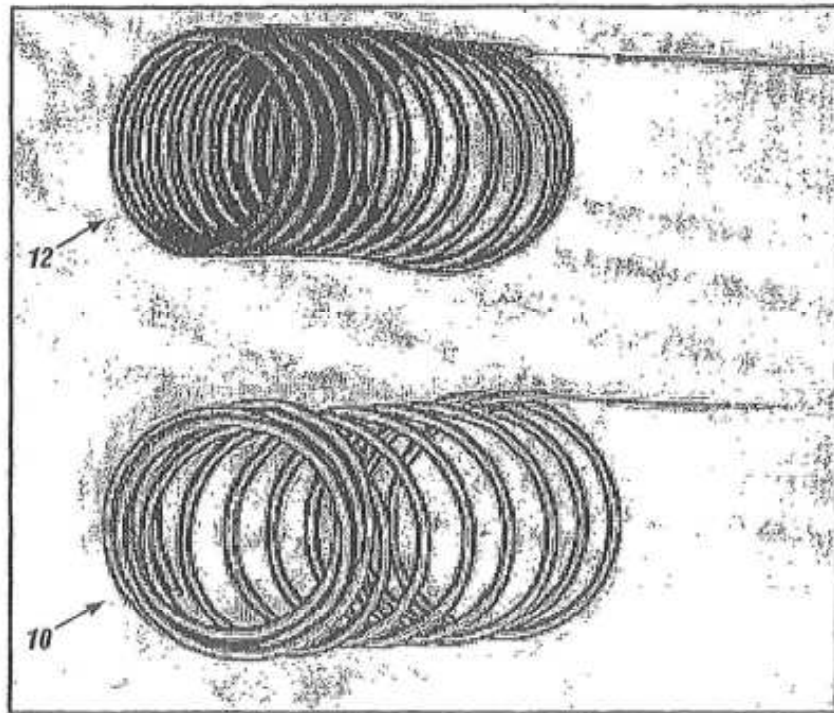


FIG. 1

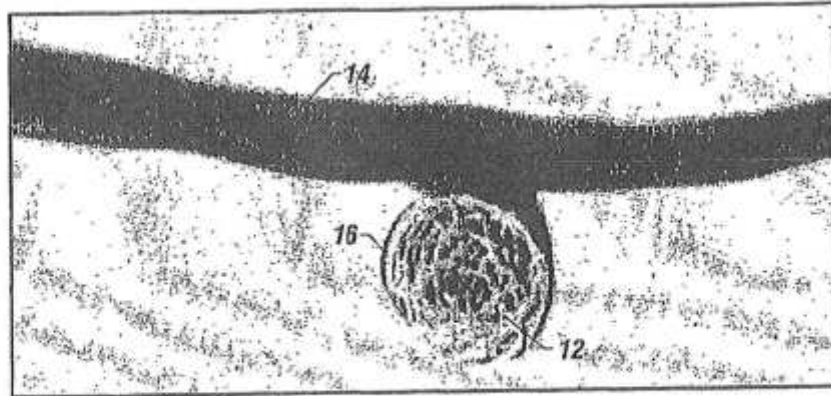


FIG. 2A

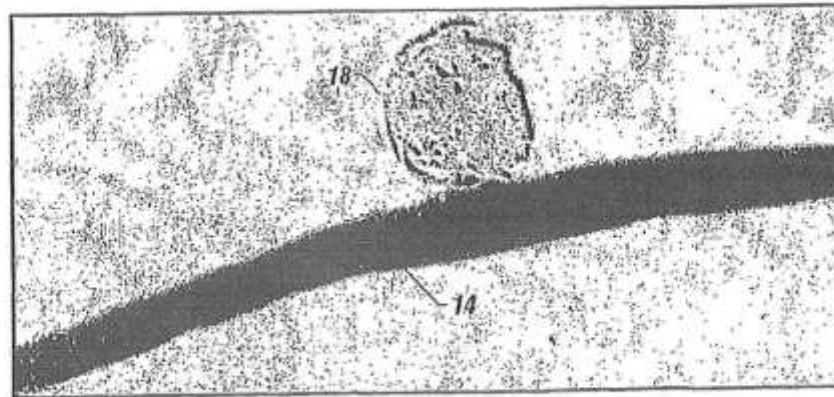


FIG. 2B

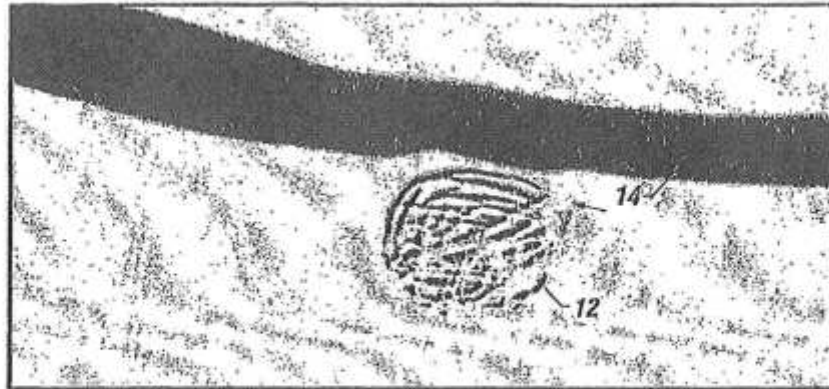


FIG. 2C

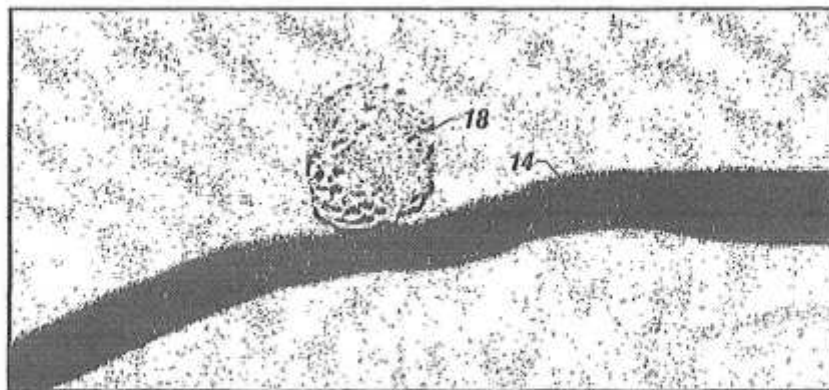
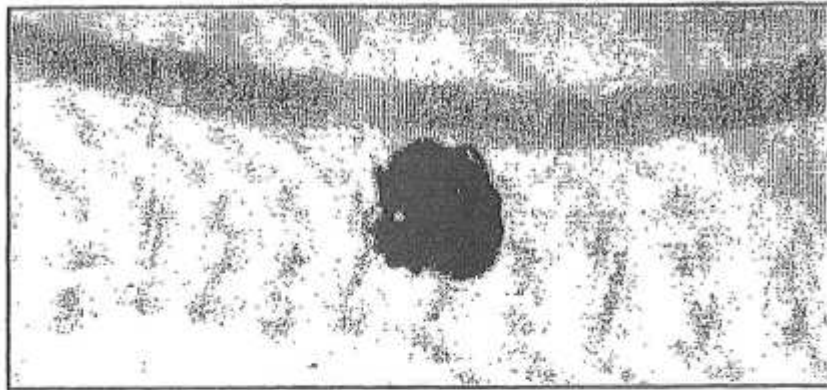
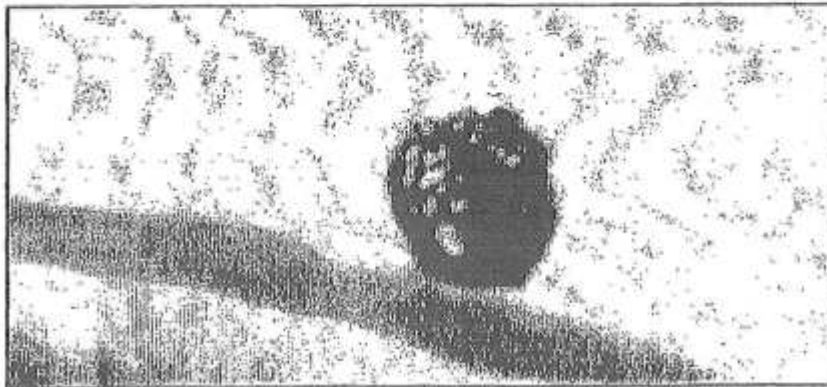


FIG. 2D

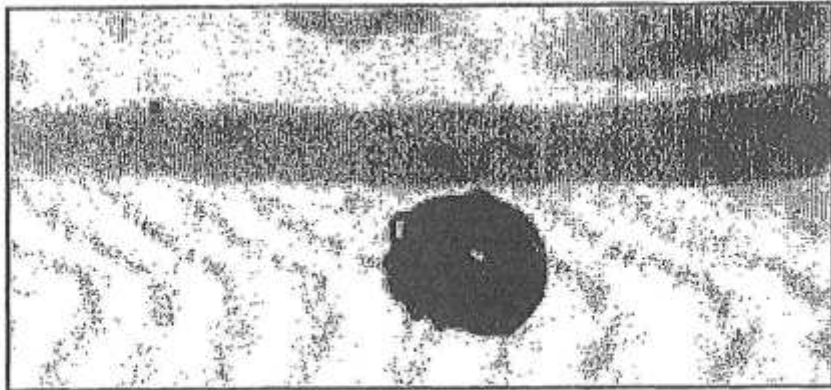


**FIG. 2E**

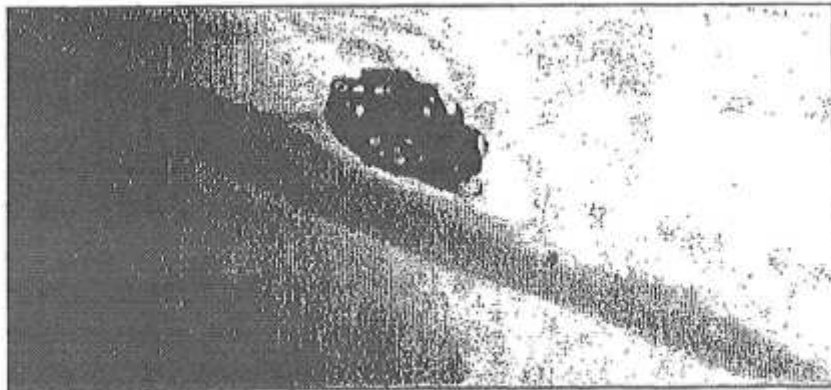


**FIG. 2F**

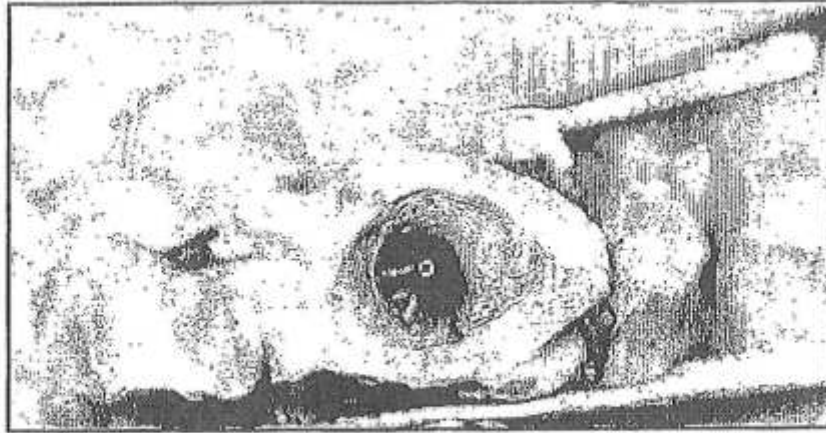




*FIG. 2G*



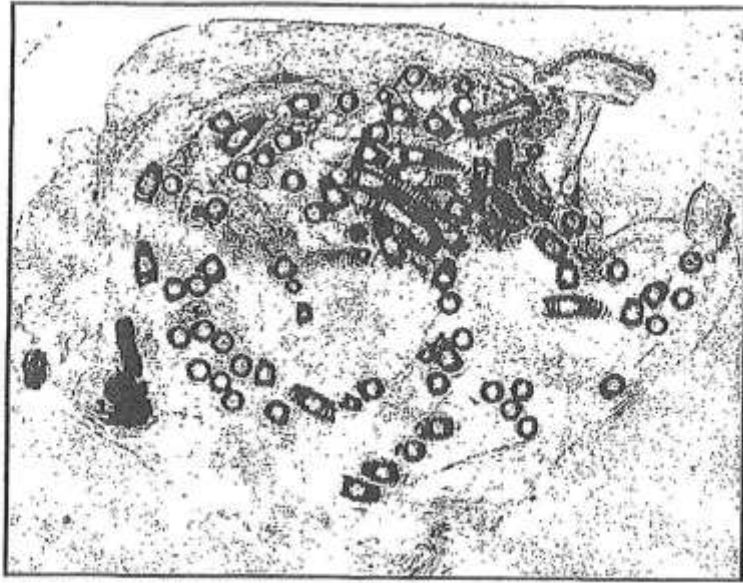
*FIG. 2H*



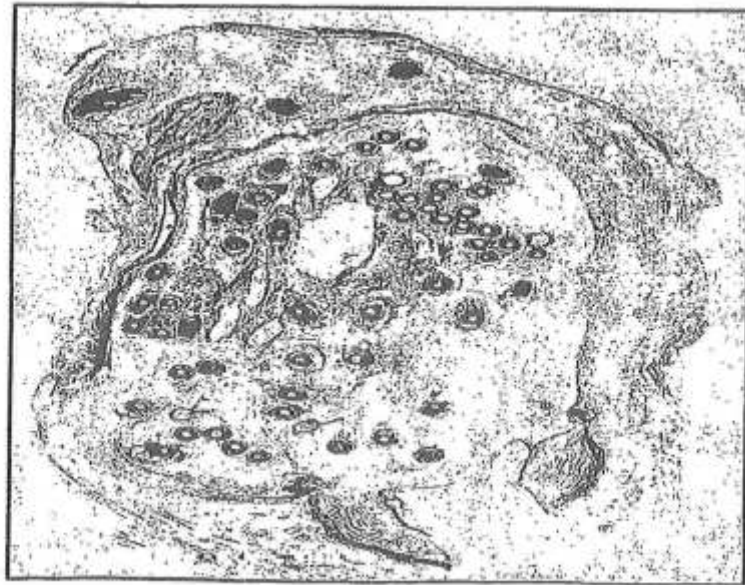
**FIG. 3A**



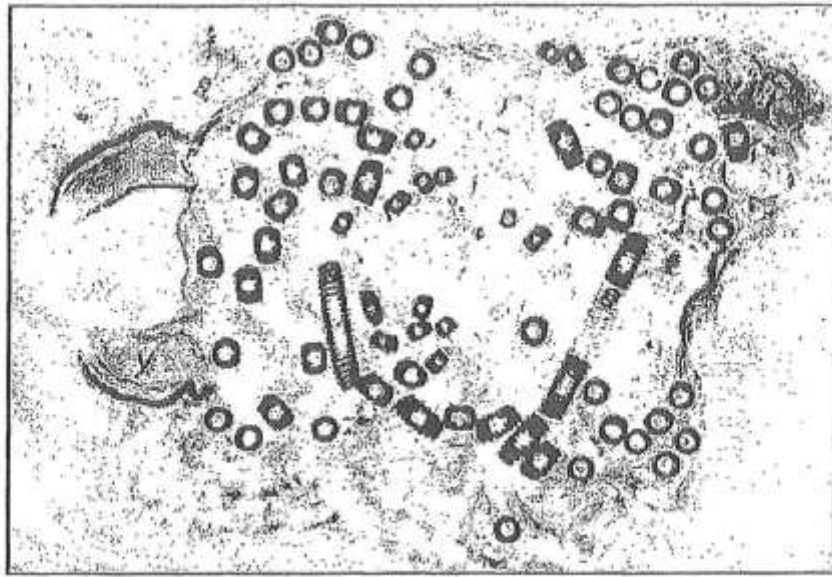
**FIG. 3B**



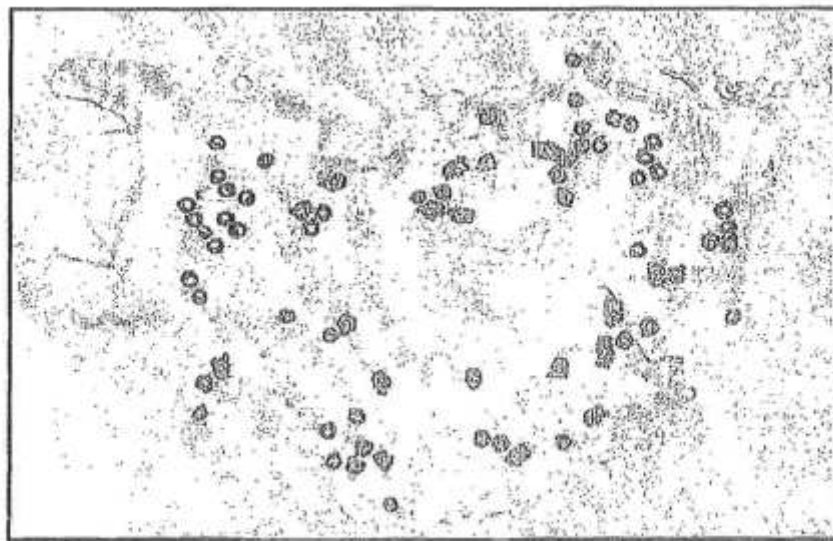
*FIG. 4A*



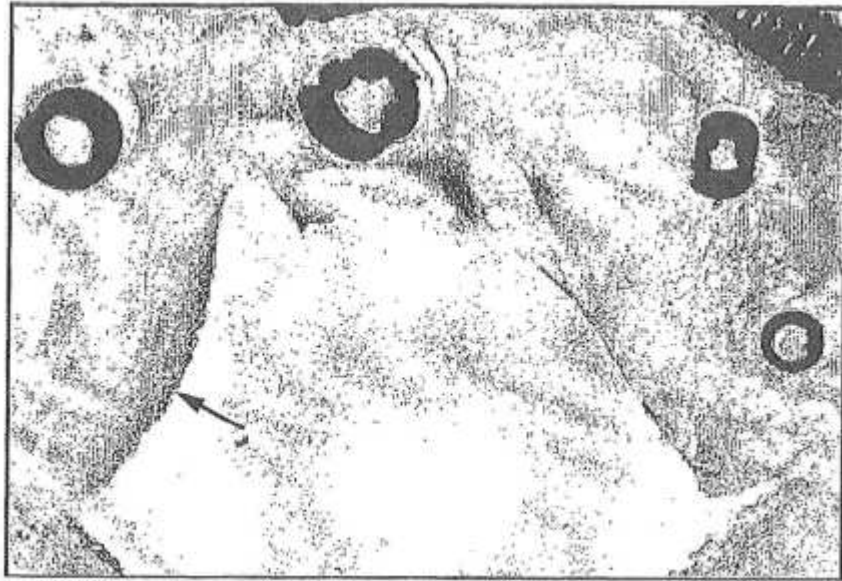
*FIG. 4B*



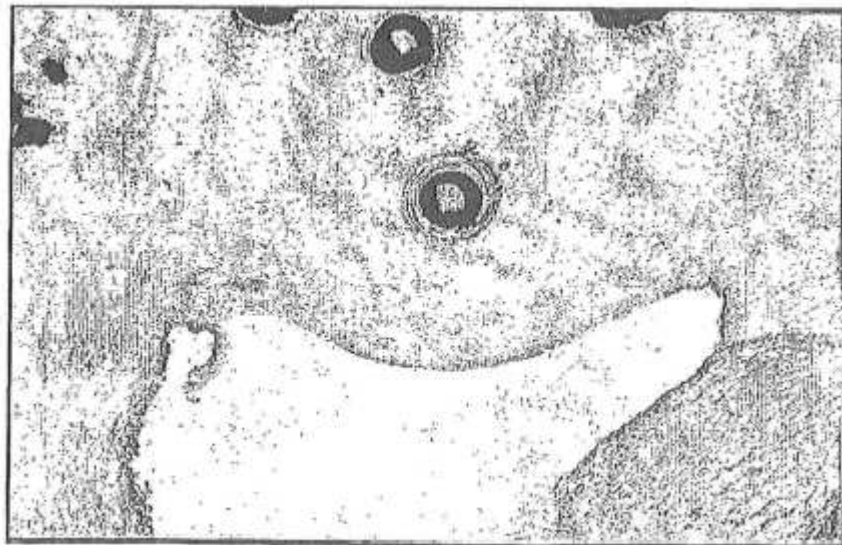
*FIG. 4C*



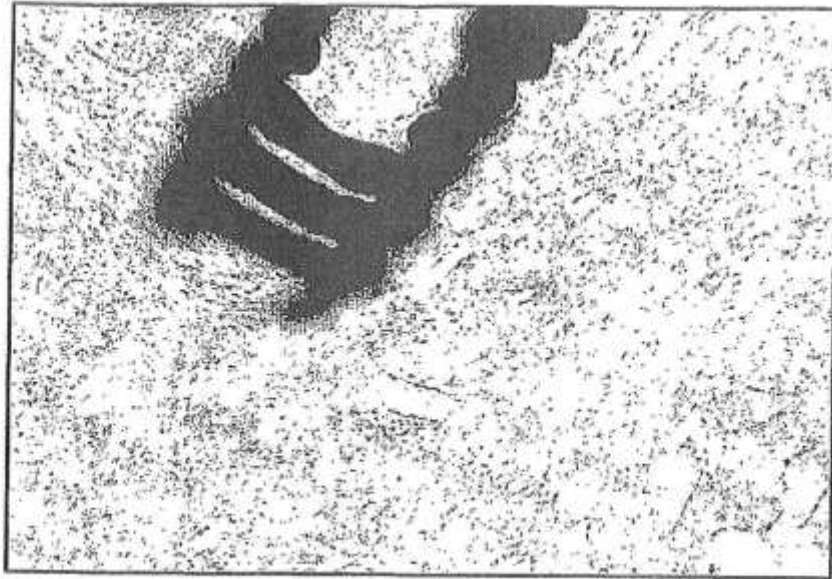
*FIG. 4D*



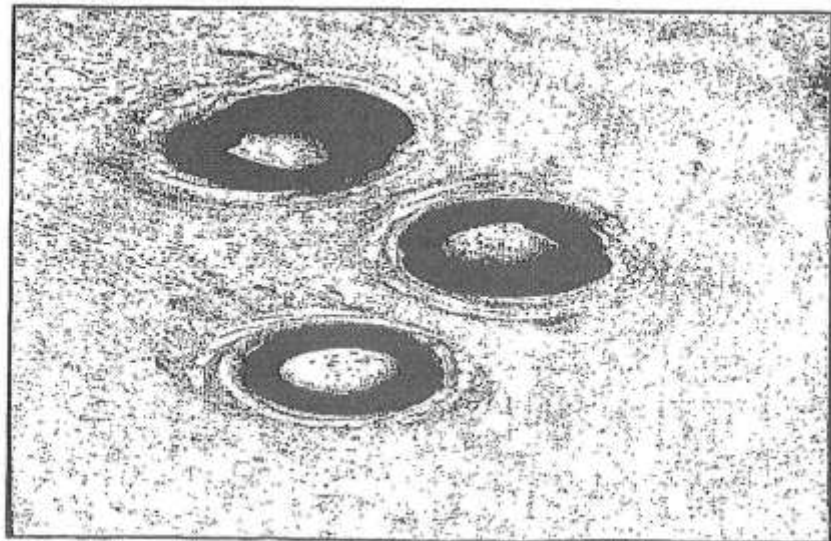
**FIG. 5A**



**FIG. 5B**



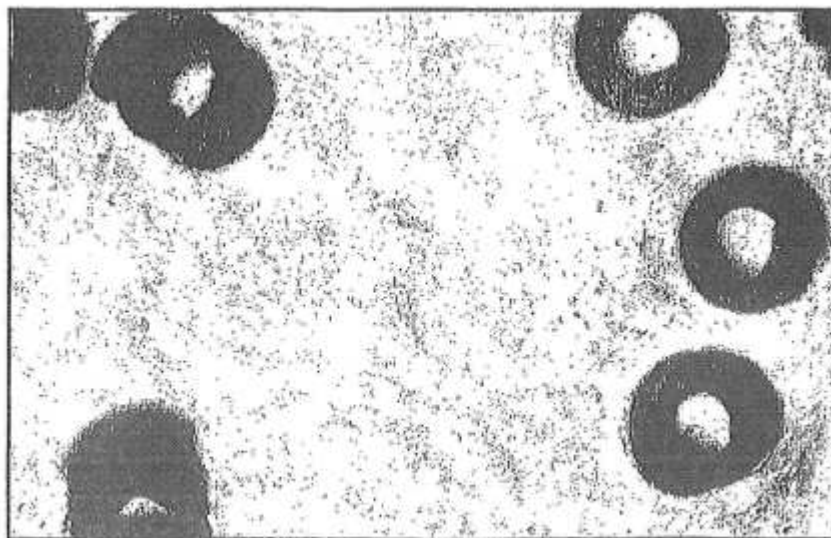
*FIG. 5C*



*FIG. 5D*



*FIG. 5E*



*FIG. 5F*