

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 554**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/90** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01998009 .3**

96 Fecha de presentación: **19.11.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1347791**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2003**

54 Título: **DISPOSITIVO PARA LA ADMINISTRACIÓN IN VIVO DE AGENTES BIOACTIVOS Y MÉTODO DE FABRICACIÓN DE LOS MISMOS.**

30 Prioridad:  
**17.11.2000 US 716146**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.11.2011**

73 Titular/es:  
**ADVANCED BIO PROSTHETIC SURFACES, LTD.  
4778 RESEARCH DRIVE  
SAN ANTONIO TX 78240, US**

72 Inventor/es:  
**BOYLE, Christopher, T.**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 368 554 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

Dispositivo para la administración *in vivo* de agentes bioactivos y método de fabricación de los mismos

5 Antecedentes de la invención

10 La presente invención se refiere en general a un dispositivo implantable para la administración *in vivo* de compuestos bioactivos. La presente invención proporciona un material estructural implantable que tiene una conformación tridimensional adecuada para cargar un agente bioactivo en el material estructural, implantar el material estructural *in vivo* y liberar el agente bioactivo a partir del agente estructural para administrar un nivel farmacológicamente aceptable del agente bioactivo a una región interna de un organismo. Más en particular, la presente invención se refiere a una endoprótesis endoluminal, que tiene regiones con cavidades incorporadas dentro del material del dispositivo con microporos que comunican un agente bioactivo desde la cavidad hasta una zona externa del dispositivo.

15 La presente invención puede usarse para cualquier indicación en la que sea deseable administrar un agente bioactivo a un sitio localizado dentro de un organismo a lo largo de un periodo de tiempo. Por ejemplo, la presente invención puede usarse para tratar vasculopatía oclusiva, trastornos o lesión vascular, como anticonceptivo implantable para la administración de un agente anticonceptivo suministrado por vía intrauterina o subcutánea, para llevar un agente antineoplásico o agente radioactivo e implantarse dentro o adyacente a un tumor, tal como para tratar el cáncer de próstata, para la administración mediada en el tiempo de agentes inmunosupresores, agentes antivirales o antibióticos para tratar trastornos autoinmunitarios tales como el rechazo de trasplantes o trastornos inmunitarios adquiridos tales como VIH, o para tratar la inflamación relacionada con un implante o no relacionada con un implante o infecciones tales como endocarditis.

25 Enfermedades oclusivas, trastornos o traumatismos provocan que las luces abiertas del organismo se estrechen y se limite el flujo o el paso de fluido o materiales a través de la luz del organismo. Un ejemplo de enfermedad oclusiva es la arteriosclerosis en la que partes de vasos sanguíneos se ocluyen mediante la formación gradual de placa arteriosclerótica, conociéndose este proceso como estenosis. Cuando la estenosis vascular da como resultado la oclusión funcional de un vaso sanguíneo, el vaso sanguíneo debe devolverse a su estado abierto. Las terapias convencionales para el tratamiento de luces ocluidas del organismo incluyen la dilatación de la luz del organismo usando agentes bioactivos, tales como activador del plasminógeno tisular (TPA) o factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), transferencias génicas que tienen un flujo sanguíneo mejorado y un desarrollo colateral en el miembro isquémico y miocardio (S. Yla-Herttuala, Cardiovascular Gene Therapy, Lancet, 15 de enero de 2000), intervención quirúrgica para eliminar el bloqueo, sustitución del segmento bloqueado por un nuevo segmento de tejido de injerto endógeno o exógeno, o el uso de un dispositivo montado con catéter tal como un catéter de balón para dilatar la luz del organismo o un catéter para arteriectomía para eliminar material oclusivo. La dilatación de un vaso sanguíneo con un catéter de balón se denomina angioplastia transluminal percutánea. Durante la angioplastia, un catéter de balón en estado desinflado se inserta dentro de un segmento ocluido de un vaso sanguíneo y se infla y desinfla varias veces para expandir el vaso. Debido al inflado del catéter de balón, la placa formada sobre las paredes del vaso se agrieta y el vaso se expande permitiendo un mayor flujo sanguíneo a través del vaso.

40 En aproximadamente el sesenta por ciento de los casos de angioplastia, el vaso sanguíneo permanece abierto. Sin embargo, la tasa de reestenosis de aproximadamente el cuarenta por ciento es inaceptablemente alta. Endoprótesis endoluminales de una amplia variedad de materiales, propiedades y configuraciones han usado postangioplastia con el fin de impedir la reestenosis y la pérdida de permeabilidad en el vaso.

45 Aunque el uso de endoprótesis endoluminales ha reducido satisfactoriamente la tasa de reestenosis en pacientes con angioplastia, se ha descubierto que sigue existiendo una tasa de reestenosis significativa incluso con el uso de endoprótesis endoluminales. Generalmente se cree que la tasa de reestenosis después de la endoprótesis se debe, en gran parte, a que la capa endotelial no vuelve a crecer sobre la endoprótesis y la incidencia de crecimiento de la neoíntima relacionado con células de músculo liso sobre las superficies lumbales de la endoprótesis. Una lesión en el endotelio, el revestimiento no trombogénico natural de la luz arterial, es un factor significativo que contribuye a la reestenosis en el sitio de una endoprótesis. Una pérdida endotelial expone las proteínas de pared arterial trombogénica, que, junto con la naturaleza generalmente trombogénica de muchos materiales protésicos, tales como acero inoxidable, titanio, tantalio, nitinol, etc. que se usan a medida en la fabricación de endoprótesis, inicia la deposición plaquetaria y la activación de la cascada de coagulación, lo que da como resultado la formación de trombos, oscilando desde una cobertura parcial de la superficie luminal de la endoprótesis hasta un trombo oclusivo. Adicionalmente, la pérdida endotelial en el sitio de la endoprótesis se ha implicado en el desarrollo de hiperplasia de la neoíntima en el sitio de la endoprótesis. En consecuencia, una rápida reendotelización de la pared arterial con endotelización concomitante de las superficies en contacto con la sangre o fluido corporal del dispositivo implantado se considera crítica para mantener la permeabilidad de la vasculatura e impedir una trombosis por bajo flujo. Para impedir una reestenosis y trombosis en la zona en la que se ha realizado la angioplastia, pueden emplearse agentes antitrombóticos y otros agentes biológicamente activos.

Se ha encontrado deseable administrar agentes bioactivos a la zona en la que se coloca una endoprótesis simultáneamente con el implante de la endoprótesis. Muchas endoprótesis se han diseñado para la administración de agentes bioactivos a la región anatómica del implante de la endoprótesis. Algunas de estas endoprótesis son endoprótesis biodegradables que están impregnadas con agentes bioactivos. Ejemplos de endoprótesis impregnadas biodegradables son las encontradas en las patentes estadounidenses n.ºs 5.500.013, 5.429.634, y 5.443.458. Otras endoprótesis de administración de agentes bioactivos incluyen una endoprótesis dada a conocer en la patente estadounidense n.º 5.342.348 en la que se impregnan filamentos con un agente bioactivo que se tejen para dar una endoprótesis o se laminan sobre ella. La patente estadounidense n.º 5.234.456 da a conocer una endoprótesis hidrófila que puede incluir un agente bioactivo adsorbido que puede incluir un agente biológicamente activo dispuesto dentro del material hidrófilo de la endoprótesis. Otras endoprótesis de administración de agentes bioactivos se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 5.201.778, 5.282.823, 5.383.927; 5.383.928, 5.423.885, 5.441.515, 5.443.496, 5.449.3 82, 4.464.450, y la solicitud de patente europea n.º 0 528 039. Otros dispositivos para la administración endoluminal de agentes bioactivos se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 3.797.485, 4.203.442, 4.309.776, 4.479.796, 5.002.661, 5.062.829, 5.180.366, 5.295.962, 5.304.121, 5.421.826, y en la solicitud internacional n.º WO 94/18906. Una endoprótesis de agente bioactivo de liberación direccional se da a conocer en la patente estadounidense n.º 6.071.305 en la que una endoprótesis está formada por un elemento helicoidal que tiene una ranura en la superficie abluminal del elemento helicoidal. Se carga un agente bioactivo en la ranura antes de la colocación endoluminal y por tanto, el agente bioactivo está en aposición directa al tejido que trata el agente bioactivo. Finalmente, la solicitud internacional n.º WO 00/18327 da a conocer una endoprótesis de administración de fármacos en la que un conducto tubular se enrolla dando una endoprótesis helicoidal. El conducto tubular tiene o bien una única luz continua o bien luces dobles continuas que se extienden por toda la longitud del conducto. El conducto tubular tiene regiones o segmentos del mismo que tienen poros para permitir que el fármaco "se filtre" desde el conducto. Un extremo del conducto tubular están entonces en comunicación de fluido con un catéter de administración, que introduce un fluido, tal como un fármaco en la luz continua y a través de los poros. Cuando se han usado endoprótesis con recubrimiento polimérico o recubrimiento a base de polímero biodegradable o no biodegradable, los polímeros provocan una respuesta inflamatoria inmunitaria una vez eluye el fármaco del polímero. Cuando se emplea un polímero como portador del agente bioactivo, es deseable por tanto aislar el polímero de los tejidos corporales con el fin de limitar la respuesta inflamatoria inmunitaria tras haberse eluido el agente bioactivo tal como puede conseguirse con la presente invención.

#### Sumario de la invención

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente bioactivo" pretende incluir uno o más compuestos farmacológicamente activos que pueden estar en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, componentes adicionales tales como antioxidantes, agentes estabilizantes, potenciadores de la permeación, y similares. Los ejemplos de agentes bioactivos que pueden usarse en la presente invención incluyen pero no se limitan a agentes hidrófilos, agentes hidrófilos, fármacos antivirales, fármacos antibióticos, esteroides, fibronectina, fármacos anticoagulantes, fármacos de función antiplaquetaria, fármacos que impiden el crecimiento de células de músculo liso en la pared superficial interna de los vasos, heparina, fragmentos de heparina, aspirina, cumadina, activador del plasminógeno tisular (TPA), urocinasa, hirudina, estreptocinasa, agentes antiproliferativos (metotrexato, cisplatino, fluorouracilo, adriamicina), antioxidantes (ácido ascórbico, beta caroteno, vitamina E), antimetabolitos, inhibidores de tromboxano, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos, agentes inmunosupresores, tales como rapamicina, beta-bloqueantes y bloqueantes de calcio, material genético incluyendo fragmentos de ADN y ARN, genes de expresión completa, anticuerpos, linfocinas, factores de crecimiento (factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)), prostaglandinas, leucotrienos, laminina, elastina, colágeno, óxido nítrico (NO) e integrinas.

El material estructural de la invención tiene una conformación tridimensional que tiene una geometría y construcción en la que hay una cavidad interna o una pluralidad de cavidades internas dentro del material estructural y un conducto o abertura o pluralidad de conductos o aberturas que comunican entre la cavidad interna y externa del material estructural. La conformación tridimensional del material estructural puede adoptar una forma cilíndrica, tubular, plana, esférica, curvilínea u otra forma general que se desee y sea adecuada para una aplicación de implante particular. Según la presente invención, se proporciona una endoprótesis endoluminal que está compuesta por una pluralidad de elementos estructurales que definen una forma generalmente tubular para la endoprótesis endoluminal tal como se define en la reivindicación 1. Al menos algunos de la pluralidad de elementos estructurales están compuestos por el material estructural de la invención y tienen al menos una cavidad interna y al menos un conducto o abertura que comunica entre la cavidad interna y externa de la endoprótesis.

La endoprótesis de la invención para la administración de agentes bioactivos consiste en general en una pluralidad de elementos estructurales, de los que al menos algunos de los cuales tienen cavidades internas que retienen los agente bioactivos, y aberturas que pasan entre las cavidades internas y la superficie de los elementos estructurales para comunicar el agente bioactivo desde la cavidad interna y externa de la endoprótesis. Aparte de lo descrito en este caso, la presente invención no depende de la geometría, material, propiedades del material o configuración particulares de la endoprótesis.

Debido a su uso como soporte estructural y al requisito de que las endoprótesis se coloquen usando enfoques de

transcatéter, las endoprótesis se colocan necesariamente en un estado de diámetro reducido y se expanden o se permite que se expandan *in vivo* hasta un estado de diámetro ampliado. Por tanto, todas las endoprótesis tienen ciertas regiones estructurales que se someten a condiciones de mayor tensión y esfuerzo que otras regiones estructurales de la endoprótesis. Por tanto, es ventajoso situar las cavidades internas que retienen los agentes bioactivos en regiones estructurales de la endoprótesis que se someten a tensión y esfuerzo relativamente bajos durante la colocación y el despliegue endoluminal.

Fuerzas de difusión eluyen entonces el agente bioactivo restante presente en las regiones de menor tensión y esfuerzo.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista en perspectiva de un elemento implantable.

La figura 2 es una vista en perspectiva de una endoprótesis endoluminal que tiene una pluralidad de elementos estructurales.

La figura 3 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 3-3 de la figura 2.

La figura 4 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 4-4 de la figura 2.

La figura 5 es una vista en perspectiva fragmentada.

La figura 6 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 6-6 de la figura 5.

La figura 7 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 7-7 de la figura 5.

La figura 8 es una vista en perspectiva de un elemento estructural plano para la administración de un agente bioactivo.

La figura 9 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 9-9 de la figura 8.

La figura 10 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 10-10 de la figura 8.

La figura 11 es una vista en planta de una realización alternativa.

La figura 12 es una vista en sección transversal microfotográfica tomada a lo largo de la línea 12-12 de la figura 11.

Las figuras 13A-13F son diagramas secuenciales que ilustran el método para fabricar la endoprótesis endoluminal.

La figura 14 son microfotografías conjuntas que ilustran la formación selectiva de una cavidad interna dentro de la endoprótesis endoluminal.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Tal como se indicó anteriormente, la expresión "agente bioactivo" pretende abarcar uno o más compuestos farmacológicamente activos que pueden estar en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, componentes adicionales tales como antioxidantes, agentes estabilizantes, potenciadores de la permeación, y similares. Los ejemplos de agentes bioactivos que pueden usarse en la presente invención incluyen pero no se limitan a fármacos antibióticos, fármacos antivirales, agentes antineoplásicos, esteroides, fibronectina, fármacos anticoagulantes, fármacos de función antiplaquetaria, fármacos que impiden el crecimiento de células de músculo liso en la pared superficial interna de los vasos, heparina, fragmentos de heparina, aspirina, cumadina, activador del plasminógeno tisular (TPA), urocinasa, hirudina, estreptocinasa, agentes antiproliferativos (metotrexato, cisplatino, fluorouracilo, Adriamicina), antioxidantes (ácido ascórbico, beta caroteno, vitamina E), antimetabolitos, inhibidores de tromboxano, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos, agentes inmunosupresores, tales como rapamicina, beta-bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio, materiales genéticos incluyendo fragmentos de ADN y ARN, genes de expresión completa, anticuerpos, linfocinas, factores de crecimiento (factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)), prostaglandinas, leucotrienos, laminina, elastina, colágeno, óxido nítrico (NO) e integrinas.

Con referencia particular a la figura 1, el dispositivo consiste en general en un elemento 10 de cuerpo que tiene una conformación tridimensional que define los ejes X, Y y Z del elemento 10 de cuerpo y al menos una de una pluralidad de cavidades 12 interiores definidas dentro del elemento 10 de cuerpo, y al menos uno de una pluralidad de pasos o poros 14 que comunican entre la al menos una de una pluralidad de cavidades 12 interiores y exterior

con respecto al elemento 10 de cuerpo. Aunque el elemento 10 de cuerpo representado en la figura 1 es de una conformación tridimensional generalmente cilíndrica, se contemplan conformaciones tridimensionales alternativas, tales como plana, esférica, ovular, tetraédrica, curvilínea o prácticamente cualquier otra conformación tridimensional adecuada para el implante en un organismo vivo. La pluralidad de pasos 14 tienen dimensiones suficientes para permitir que el agente bioactivo eluya por difusión, presión osmótica o bajo la influencia de una presión positiva aplicada mediante crecimiento celular al interior de la pluralidad de cavidades 12 interiores.

La ubicación de la pluralidad de pasos 14 depende de la aplicación particular para la que está destinado el elemento 10 de cuerpo. Por ejemplo, con referencia particular a las figuras 2-5, en las que el elemento 10 de cuerpo es un cuerpo 20 tubular compuesto por una pluralidad de elementos 21 estructurales interconectados, tal como una endoprótesis, injerto de endoprótesis o injerto, que define una luz 22 central y tiene aberturas 24 en extremos proximal y distal opuestos del cuerpo 20 tubular, la pluralidad de pasos 14 están formados en al menos algunos de la pluralidad de elementos 21 estructurales interconectados y puede disponerse sólo sobre la superficie 26 luminal o sólo sobre la superficie 28 abluminal del cuerpo 20 tubular, o ambos. Los poros 14 sobre la superficie 26 luminal sólo comunicarán el agente bioactivo en el interior de la luz y cualquier fluido corporal, tal como la sangre, que fluye a través de la luz central del cuerpo tubular, mientras que los poros 14 sólo sobre la superficie 26 abluminal comunicarán el agente bioactivo con la superficie abluminal del cuerpo tubular. Al menos una parte de algunas de la pluralidad de cavidades 12 interiores pueden comunicar con los extremos o bien proximal o bien distal de al menos algunos de la pluralidad de elementos 21 estructurales interconectados. En este caso, los extremos proximal y/o distal de al menos algunos de la pluralidad de elementos estructurales interconectados pueden ser ahusados de modo que auto-canalizan el tejido corporal durante la colocación y el despliegue. El agente bioactivo retenido con la cavidad 12 interna que comunica con los extremos proximal y/o distal de al menos algunos de la pluralidad de elementos estructurales interconectados pasará entonces hacia fuera de los extremos proximal y/o distal de una manera similar a como lo hace un fluido que fluye a través de una aguja para inyección.

Además de la situación anterior de los poros 14, tanto la pluralidad de cavidades 12 internas como la pluralidad de poros 14 pueden situarse para estar discontinuas y en regiones de circunferencia diferente y de longitud diferente del cuerpo 20 tubular. Dentro de uno solo de la pluralidad de elementos 21 estructurales interconectados, las cavidades 12 internas pueden estar separadas por un elemento 25 de separación, que subtiende completamente la cavidad 12 interna, la divide en cavidades 12 internas discontinuas diferenciadas. La ventajas de formar una pluralidad de cavidades 12 internas discontinuas es que permite cargar diferentes agentes bioactivos en diferentes regiones del elemento 10 de cuerpo o elemento 20 tubular para aislar diferentes regiones para la administración de diferentes agentes bioactivos a diferentes sitios dentro de un cuerpo. Por ejemplo, un primer grupo de una pluralidad de cavidades 12 internas y pluralidad asociada de poros 14 puede ubicarse en un extremo proximal del cuerpo 20 tubular, y un segundo grupo de una pluralidad de cavidades 12 internas y pluralidad asociada de poros 14 puede ubicarse en una región intermedia del cuerpo 20 tubular, y un tercer grupo de una pluralidad de cavidades 12 internas y pluralidad asociada de poros 14 puede ubicarse en un extremo distal del cuerpo 20 tubular. Puede cargarse un primer agente bioactivo en el primer y tercer grupos de una pluralidad de cavidades 12 internas, mientras que puede cargarse un segundo agente bioactivo en el segundo grupo de una pluralidad de cavidades 12 internas. Cuando, por ejemplo, el cuerpo 20 tubular es una endoprótesis endoluminal, injerto de endoprótesis o injerto que se implanta después de una angioplastia, los extremos proximal y distal del cuerpo 20 tubular se sujetan adyacentes a tejido sano mientras que la región intermedia del cuerpo 20 tubular se sitúa adyacente al tejido lesionado o enfermo. En esta configuración, un primer agente bioactivo, tal como un factor de crecimiento endotelial y/o medio de contraste para conferir mayor radiopacidad al cuerpo 20 tubular puede llevarse en los grupos primero y tercero de una pluralidad de cavidades 12 internas y poros 14 asociados, mientras que un anticoagulante, tal como heparina, puede llevarse en el segundo grupo de una pluralidad de cavidades 12 internas y poros 14 asociados. De esta manera, el cuerpo tubular tiene mayor radiopacidad para ayudar en la colocación y el despliegue y factores de crecimiento endotelial para potenciar la endotelización del cuerpo 20 tubular, mientras se administra un anticoagulante directamente en el sitio de la lesión tisular.

Además, cuando las cavidades 12 internas son discontinuas, la pluralidad de poros 14 puede configurarse para incluir tapones degradables que se degradan a diferentes tasas para exponer diferentes agentes bioactivos en las cavidades 12 internas al organismo en diferentes momentos. Alternativa o adicionalmente, los tapones degradables pueden degradarse a diferentes tasas para exponer el mismo agente bioactivo en diferentes cavidades 12 internas en diferentes periodos de tiempo para prolongar de manera eficaz el periodo de tiempo durante el cual se administra el agente bioactivo. Alternativamente, la pluralidad de poros 14 pueden dimensionarse para permitir diferentes tasas de elución del agente bioactivo y proporcionar una liberación con el tiempo o más prolongada del agente bioactivo a partir de las cavidades 12 internas. Además, ajustando los portadores del agente bioactivo, por ejemplo, para proporcionar más o menos capacidad para eluir *in vivo*, en combinación con dimensiones y orientaciones alternativas de la pluralidad de poros 14, por ejemplo, orientados de manera luminal o abluminal, pueden ajustarse tanto el tiempo de elución como la duración de elución.

El elemento 10 de cuerpo está formado preferiblemente por un metal tal como titanio, vanadio, aluminio, níquel, tantalio, zirconio, cromo, plata, oro, silicio, magnesio, niobio, escandio, platino, cobalto, paladio, manganeso, molibdeno y aleaciones de los mismos, tales como aleaciones de zirconio-titanio-tantalio, nitinol, o acero inoxidable.

Volviendo a las figuras 5-7 se ilustra una endoprótesis endoluminal fabricada a partir de una pluralidad de elementos 31 estructurales tubulares conformados dando una endoprótesis tubular y que tienen una geometría deseada. Se apreciará que el patrón geométrico de células generalmente hexagonales ilustrado en la figura 5 es meramente a modo de ejemplo y la invención contempla miles de complejidades geométricas diferentes. Cada uno de los elementos 31 estructurales tubulares tiene una luz 37 central que forma la cavidad interna dentro de cada elemento 31 estructural. Puede proporcionarse una pluralidad de elementos 38 de separación para subdividir la cavidad 37 interna en una pluralidad de cavidades 37 internas discontinuas. Cada uno de los elementos 31 estructurales tubulares tiene una pluralidad de aberturas 36 que comunican entre la cavidad 37 interna y una o ambas de una superficie 33 luminal o una superficie 35 abluminal de cada uno de la pluralidad de elementos 31 estructurales tubulares. Los elementos 31 estructurales tubulares pueden adoptar cualquier configuración de sección de corte transversal que tenga una luz central.

Los expertos en las técnicas de formación de endoprótesis entenderán que con el fin de formar una endoprótesis tubular endoluminal a partir de elementos 31 tubulares, es necesario unir al menos algunos de la pluralidad de elementos 31 tubulares. De manera convencional, una pluralidad de soldaduras 34 por puntos que sirven para interconectar secciones de elementos 31 tubulares individuales en relación yuxtapuesta entre sí. La pluralidad de soldaduras 34 por puntos puede emplearse también para sellar la cavidad 37 interna en la posición de la soldadura por puntos, creando de ese modo un elemento 38 de separación dentro de la cavidad 37 interna de cada elemento 31 tubular individual y formando una cavidad 37 interna discontinua.

Tal como se indicó anteriormente, la pluralidad de aberturas 36 están dimensionadas para permitir que el agente bioactivo eluya a partir de la al menos una de una pluralidad de cavidades 37 internas y a través de la pluralidad asociada de aberturas 36 por difusión, presión osmótica o bajo la influencia de una presión positiva aplicada mediante un crecimiento celular al interior de la pluralidad de cavidades 37 internas o bajo una presión positiva aplicada mediante tensión y/o esfuerzo ejercido sobre la pluralidad de cavidades 37 internas debido a la deformación de los elementos 31 estructurales tubulares individuales. Adicionalmente, la situación de la pluralidad de aberturas 36 con respecto a los elementos 31 estructurales tubulares individuales y a la endoprótesis endoluminal como un todo puede adaptarse para administrar cantidades variables de o diferentes agentes bioactivos a partir de diferentes regiones de los elementos 31 estructurales tubulares o diferentes regiones de la endoprótesis 30 endoluminal. Además, los extremos proximal y/o distal de los elementos 31 estructurales tubulares individuales pueden ser ahusados de modo que forman extremos de auto-canalización de los elementos 31 estructurales tubulares individuales que penetran en el tejido corporal y permiten que se comunique el agente bioactivo desde la cavidad 37 interna hacia fuera del extremo proximal o distal del elemento 31 estructural tubular de manera similar a una aguja hipodérmica.

En las figuras 8-10 se ilustra y se da a conocer un dispositivo 40 implantable que consiste en un cuerpo 42 estructural que tiene una conformación tridimensional que se extiende dimensionalmente en el eje X, eje Y y eje Z. Aunque la realización del cuerpo 42 estructural es plana, los expertos en la técnica de fabricación de dispositivos médicos entenderán que dentro de los conocimientos del experto se encuentra cómo fabricar el cuerpo 42 estructural de cualquier conformación tridimensional deseada dependiendo del uso deseado y de la indicación del dispositivo 40 implantable. La conformación tridimensional del cuerpo 42 estructural puede ser cilíndrica, tubular, cuadrilínea, plana, esférica, ovular, tetraédrica, curvilínea o prácticamente cualquier otra conformación tridimensional adecuada para el implante en un organismo vivo.

Como en las realizaciones descritas anteriormente, el cuerpo 42 estructural tiene al menos una de una pluralidad de cavidades 47 internas, llevando cada una de ellas un agente 47 bioactivo, y una pluralidad de aberturas 44 que pasan desde al menos una superficie superior 46, inferior 48 o lateral 45 del cuerpo 42 estructural, a través del grosor del eje Z del cuerpo y comunican con la al menos una de una pluralidad de cavidades 47 internas en el cuerpo 42 estructural. Cuando se proporciona una pluralidad de cavidades 47 internas dentro del cuerpo 42 estructural, puede cargarse una pluralidad de agentes 49 bioactivos en el cuerpo 42 estructural cargándose uno o más agentes 49 bioactivos en cada una de la pluralidad de cavidades 47 internas.

Cada una de las realizaciones descritas anteriormente puede fabricarse mediante varios métodos. Se contempla que o bien la formación de piezas de metal formado, tales como tubos capilares, en el dispositivo implantable o bien la formación de dispositivos implantables mediante técnicas de deposición a vacío, son los métodos de fabricación preferido de los elementos estructurales implantables. Cuando un dispositivo implantable tiene que fabricarse a partir de una pluralidad de elementos tubulares individuales, tal como se representa en las figuras 5-7, pueden emplearse elementos microtubulares existentes previamente que tienen un diámetro exterior, por ejemplo, de entre 60 y 400  $\mu\text{m}$  y un grosor de pared de entre 10 y 350  $\mu\text{m}$ , para fabricar dispositivos con dimensiones extremadamente pequeñas adecuados para aplicaciones intracraneales o de arteria coronaria. Los elementos microtubulares pueden formarse en un dispositivo endoluminal cilíndrico, tal como mediante trenzado o curvado y unión de los elementos microtubulares entre sí mediante soldadura por puntos. Cuando los extremos de los elementos microtubulares se forman para la auto-canalización, los extremos de auto-canalización pueden quedar expuestos en la superficie abluminal de un dispositivo endoluminal en cualquier punto a lo largo del eje longitudinal del mismo. La pluralidad de aberturas que atraviesan la pared de cada uno de los elementos tubulares individuales puede formarse mediante microperforación de las aberturas a través de la pared y al interior de la cavidad interna o luz de los elementos

tubulares individuales. La pluralidad de aberturas pueden cortarse por láser, atacarse químicamente o formarse mediante métodos de EDM, y puede formarse o bien antes o bien después de la formación de los elementos tubulares en la conformación tridimensional del dispositivo implantable. Cuando un dispositivo implantable va a formarse a partir de elementos estructurales no existentes previamente, pueden emplearse técnicas de deposición a vacío para formar el cuerpo estructural implantable, tal como pulverización, ataque químico por iones reactivos, deposición química en fase de vapor, deposición en fase de vapor activada por plasma, o similares, tal como se conoce en las técnicas de fabricación de componentes microelectrónicos y se describe más completamente en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente y legalmente cedida con n.º de serie 09/443.929, presentada el 19 de noviembre de 1999. Puesto que las cavidades internas y las aberturas deben formarse durante la deposición, las técnicas de deposición a vacío deben modificarse para depositar patrones necesarios de material de sacrificio para formar las regiones de las cavidades internas y aberturas, sobre una capa de base de material estructural, luego depositar una segunda capa de material estructural sobre el material de sacrificio y la capa de base. El material de sacrificio puede retirarse entonces, tal como mediante ataque químico, para formar las cavidades internas y la pluralidad de aberturas dentro del material en masa depositado.

En las figuras 11 y 12 se ilustra una realización en la que se representa una configuración de endoprótesis endoluminal. Según la realización se ilustra una endoprótesis 50 endoluminal compuesta por una pluralidad de elementos 52 estructurales interconectados a una pluralidad de regiones 54 articuladas y que definen una pluralidad de intersticios 56 unidos mediante la pluralidad de elementos estructurales y la pluralidad de regiones 54 articuladas. Tal como se describió anteriormente, el material usado para fabricar el dispositivo inventivo tienen un grosor de eje Z de pared en el material del dispositivo. El dispositivo de la invención incorpora al menos una de una pluralidad de cavidades 56 internas dentro del grosor de pared del material usado para formar el dispositivo implantable o la endoprótesis 50 endoluminal. Una pluralidad de microporos 58 se proporcionan y comunican entre una superficie externa del dispositivo 50 y una de la pluralidad de cavidades 56 internas. Tal como se observó anteriormente, la pluralidad de microporos 58 están dimensionados para permitir que el agente bioactivo eluya a partir de la al menos una de una pluralidad de cavidades 56 internas y a través de la pluralidad asociada de microporos 58 por difusión, presión osmótica o bajo la influencia de una presión positiva aplicada mediante crecimiento celular al interior de la pluralidad de cavidades 56 internas o bajo una presión positiva aplicada mediante la tensión y/o el esfuerzo ejercidos sobre la pluralidad de cavidades 56 internas debido a la deformación de los elementos 52 estructurales individuales. La pluralidad de microporos 58 puede proporcionarse además para comunicar entre una cavidad 56 interna y o bien una superficie luminal o abluminal de la endoprótesis endoluminal inventiva, tal como para exponer el agente bioactivo retenido dentro de la pluralidad de cavidades 56 internas o bien al torrente sanguíneo en el caso de los microporos 58 luminales, y/o bien al tejido adyacente, en el caso de los microporos 58 abluminales.

La al menos una de una pluralidad de cavidades 56 internas puede ser continua o discontinua a través del dispositivo 50 inventivo. Específicamente, según una realización preferida de la invención, la pluralidad de cavidades 56 internas es discontinua y cada una de la pluralidad de cavidades 56 internas discontinuas reside dentro de regiones del dispositivo 50 que son sustancialmente regiones que no soportan carga del dispositivo. En la realización particular ilustrada en la figura 11, la pluralidad de regiones 54 articuladas carecen de cavidades 56 internas porque son regiones que soportan carga de la endoprótesis. Sin embargo, se contempla que las regiones del dispositivo 50 de la invención que están deformadas o que están soportando carga pueden incluir o bien cavidades 56 internas continuas o bien cavidades internas discontinuas dentro de su grosor de pared y proporcionan la elución de un agente bioactivo retenido dentro de la cavidad interna situada en la región que soporta carga bajo la influencia de una presión motriz positiva ejercida sobre el agente bioactivo mediante deformación o tensión de carga transferida por la geometría del dispositivo a la cavidad interna y al agente bioactivo. Al proporcionar regiones de cavidades 56 internas continuas y discontinuas, puede cargarse una pluralidad de agentes bioactivos en diferentes cavidades 56 internas para lograr diferentes tasas de elución y efectos farmacológicos. La figura 12 es una microfotografía que ilustra una vista en sección transversal a través de un elemento 52 estructural individual que ilustra la cavidad 56 interna.

Volviendo ahora a las figuras 13A-F y 14 se representa un método para fabricar los dispositivos de la invención para la administración de agentes bioactivos. En la figura 13A, se forma una primera capa 64 de un metal de formación de dispositivo, tal como titanio, vanadio, aluminio, níquel, tantalio, zirconio, cromo, plata, oro, silicio, magnesio, niobio, escandio, platino, cobalto, paladio, manganeso, molibdeno y aleaciones de los mismos, tales como aleaciones de zirconio-titanio-tantalio, nitinol, o acero inoxidable, sobre un material 62 sustrato de sacrificio. Una capa 66 de sacrificio está formada por un material de sacrificio que puede retirarse selectivamente sin retirar la primera capa 64 subyacente. La siguiente etapa implica la retirada selectiva de partes de la capa 66 de sacrificio para dejar partes 68 que forman cavidades de la primera capa 66 de sacrificio. Entonces se forma una segunda capa 70 de un metal de formación de dispositivo, tal como los enumerados anteriormente, sobre la primera capa 62 del metal de formación de dispositivo y cubre las partes 68 que forman cavidades. En la siguiente etapa, representada en la figura 13D, se forma la pluralidad de microporos 72 y atraviesan la segunda capa 70 y comunican con las partes 68 que forman cavidades. La pluralidad de microporos 72 puede formarse mediante la retirada selectiva de la segunda capa 70 tal como mediante láser o ataque químico. Alternativamente, la segunda capa 70 del metal de formación de dispositivo puede formarse selectivamente tal como para formar la pluralidad de microporos 70 durante la formación de la segunda capa 70. En la siguiente etapa, representada en la figura 13E, se retira selectivamente el material de sacrificio de las partes 68 que forman cavidades, tal como mediante el ataque

químico de las partes 68 que forman cavidades, sin retirar o afectar a las propiedades del material de o bien la primera capa 64 o bien la segunda capa 70 del material de dispositivo, dejando de ese modo una pluralidad de cavidades 74 internas definidas dentro de la segunda capa 70 y unidas mediante la primera capa 64 de material de dispositivo, comunicando la pluralidad de microporos 70 entre la pluralidad de cavidades 74 internas y una superficie externa del material 70 de dispositivo. Finalmente, en la etapa 13F, se retira selectivamente el material 62 sustrato de sacrificio obteniendo de ese modo el dispositivo implantable de la invención. La figura 14 es una microfotografía que ilustra un dispositivo formado en la etapa 13E en el panel izquierdo y en la etapa 13F en el panel derecho.

Según una realización preferida de la presente invención, el método anterior se realiza mediante técnicas de deposición a vacío para formar el dispositivo implantable de la invención. El procesamiento adecuado incluye, por ejemplo, pulverización, ataque químico por iones reactivos, deposición química en fase de vapor, deposición en fase de vapor activada por plasma, o similares, tal como se conoce en las técnicas de fabricación de componentes microelectrónicos y se describe más completamente en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente y legalmente cedida con n.º de serie 09/443.929, presentada el 19 de noviembre de 1999.

Independientemente de qué método de fabricación se emplee, el agente bioactivo debe cargarse en las cavidades internas del dispositivo implantable. La carga del agente bioactivo puede llevarse a cabo haciendo fluir un estado líquido o semilíquido del agente bioactivo a través de la pluralidad de aberturas y al interior de las cavidades internas, o bien por todo el dispositivo o bien en regiones del dispositivo implantable. La carga de flujo puede facilitarse aplicando presión positiva, cambio de temperatura o ambos, tal como se usa en el prensado isostático en caliente (HIP). En el HIP, el medio de presurización normalmente es un gas, y el procedimiento se lleva a cabo a temperaturas elevadas durante periodos de tiempo específicos. Aunque el HIP se utiliza normalmente para densificar materiales, reparar defectos de colada y vacíos, o para unir materiales similares o diferentes, puede usarse para impulsar un fluido o semifluido desde el exterior del dispositivo implantable al interior de las cavidades internas del dispositivo implantable. Puede emplearse carga mediada por difusión, carga osmótica o carga de vacío alternativa para cargar el agente bioactivo en las cavidades internas.



**REIVINDICACIONES**

1. Endoprótesis endoluminal que comprende:
  - 5 una pluralidad de elementos estructurales metálicos interconectados a una pluralidad de regiones articuladas y que definen una pluralidad de cavidades internas unidas mediante la pluralidad de elementos estructurales y la pluralidad de regiones articuladas;
  - 10 la endoprótesis endoluminal tiene un grosor de pared y al menos una de la pluralidad de cavidades internas reside dentro del grosor de pared de la endoprótesis endoluminal;
  - una pluralidad de microporos comunican entre una superficie externa de la endoprótesis endoluminal y al menos una de la pluralidad de cavidades internas;
  - 15 la pluralidad de microporos están dimensionados para permitir que eluya un agente bioactivo a partir de la al menos una de la pluralidad de cavidades internas y a través de la pluralidad asociada de microporos; y
  - 20 la pluralidad de cavidades internas es discontinua y reside dentro de regiones de la endoprótesis endoluminal que son sustancialmente regiones que no soportan carga y la pluralidad de regiones articuladas carecen de la pluralidad de cavidades internas.
2. Endoprótesis endoluminal según la reivindicación 1, en la que las cavidades internas retienen el agente bioactivo y se sitúan en regiones estructurales de la endoprótesis endoluminal que se someten a tensión y esfuerzo relativamente bajos durante la colocación y el despliegue de la endoprótesis endoluminal.
- 25 3. Endoprótesis endoluminal según la reivindicación 1, en la que la pluralidad de microporos comunican entre una cavidad interna y una superficie o bien luminal o bien abluminal de la endoprótesis endoluminal.
- 30 4. Endoprótesis endoluminal según la reivindicación 1, en la que las regiones de la endoprótesis endoluminal que están deformadas o que están soportando carga incluyen cavidades internas dentro del grosor de pared y proporcionan la elución del agente bioactivo retenido dentro de las cavidades internas situadas en la región que soporta carga bajo una presión positiva ejercida sobre el agente bioactivo mediante deformación o tensión de carga transferida por la endoprótesis endoluminal a las cavidades internas y el agente bioactivo.
- 35 5. Endoprótesis endoluminal según la reivindicación 1, en la que las cavidades internas que retienen el agente bioactivo se sitúan en regiones que experimentan una gran deformación durante la colocación y el despliegue de la endoprótesis endoluminal, forzando de ese modo al agente bioactivo a salir de la cavidad interna bajo la presión positiva ejercida por la deformación.
- 40 6. Endoprótesis endoluminal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la endoprótesis se forma mediante deposición a vacío de al menos un metal.
- 45 7. Endoprótesis endoluminal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la endoprótesis comprende un metal seleccionado del grupo que consiste en titanio, vanadio, aluminio, níquel, tantalio, zirconio, cromo, plata, oro, silicio, magnesio, niobio, escandio, platino, cobalto, paladio, manganeso, molibdeno y aleaciones de los mismos, aleaciones de zirconio-titanio-tantalio, nitinol y acero inoxidable.
- 50 8. Endoprótesis endoluminal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el agente bioactivo se selecciona del grupo que consiste en fármacos antibióticos, fármacos antivirales, agentes antineoplásicos, esteroides, fibronectina, fármacos anticoagulantes, fármacos de función antiplaquetaria, fármacos que impiden el crecimiento de células de músculo liso en la pared superficial interna de los vasos, heparina, fragmentos de heparina, aspirina, cumadina, activador del plasminógeno tisular, urocina, hirudina, estreptocinasa, agentes antiproliferativos, antioxidantes, antimetabolitos, inhibidores de tromboxano, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos, agentes inmunosupresores, beta-bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio, materiales genéticos incluyendo fragmentos de ADN y ARN, genes de expresión completa, anticuerpos, linfocinas, factores de crecimiento, prostaglandinas, leucotrienos, laminina, elastina, colágeno, óxido nítrico e integrinas.
- 55 9. Método de fabricación de la endoprótesis endoluminal según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
  - 60 a. depositar una primera capa de un metal de formación de dispositivo sobre un material sustrato de sacrificio;
  - 65

- b. depositar una capa de sacrificio formada por un material de sacrificio que puede retirarse selectivamente sin retirar la primera capa subyacente;
- 5 c. retirar selectivamente partes de la capa de sacrificio para dejar partes que forman cavidades de la capa de sacrificio;
- d. depositar una segunda capa de un metal de formación de dispositivo sobre la primera capa del metal de formación de dispositivo para cubrir las partes que forman cavidades;
- 10 e. formar una pluralidad de microporos que atraviesan la segunda capa y comunican con las partes que forman cavidades;
- f. retirar selectivamente el material de sacrificio de las partes que forman cavidades, sin retirar o afectar a las propiedades del material o bien de la primera capa o bien de la segunda capa del material de dispositivo, dejando de ese modo una pluralidad de cavidades internas definidas dentro de la segunda capa y unidas mediante la primera capa del material de dispositivo, comunicando la pluralidad de microporos entre la pluralidad de cavidades internas y una superficie externa del material de dispositivo; y
- 15
- g. retirar selectivamente el material sustrato de sacrificio.
- 20

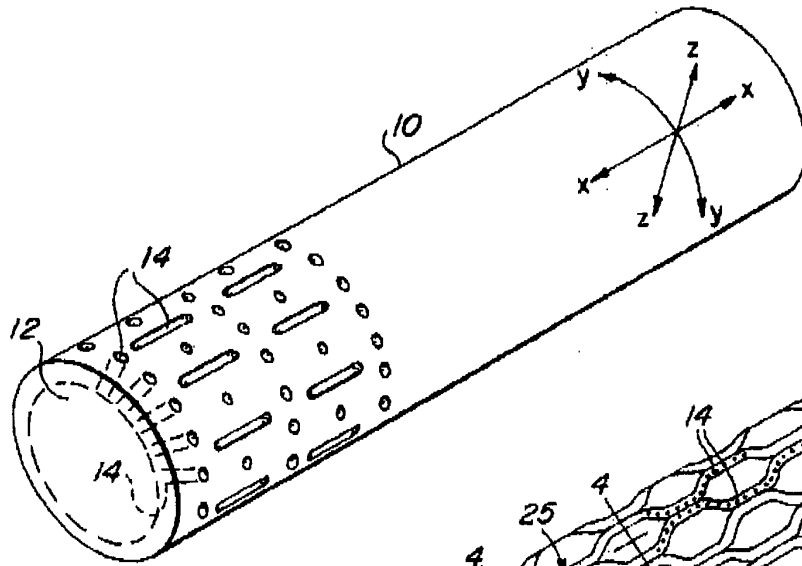


Fig. 1

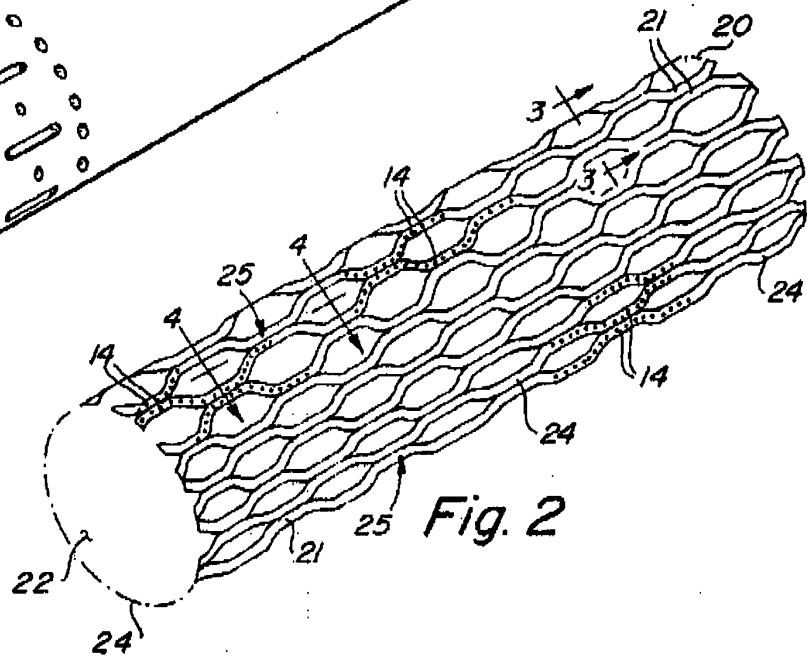


Fig. 2

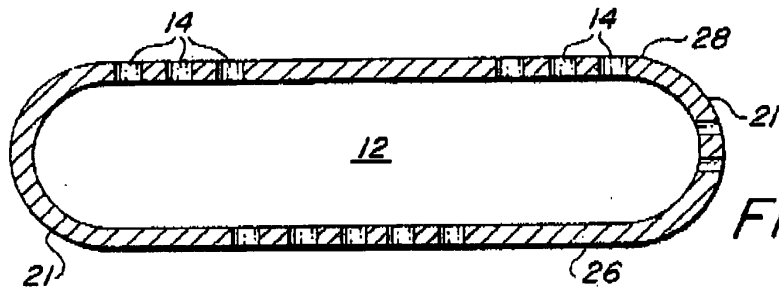


Fig. 3

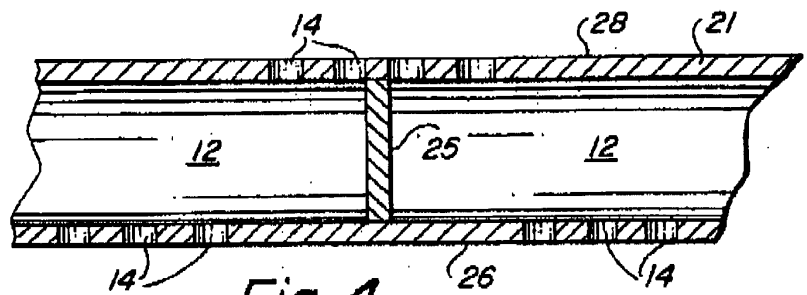


Fig. 4

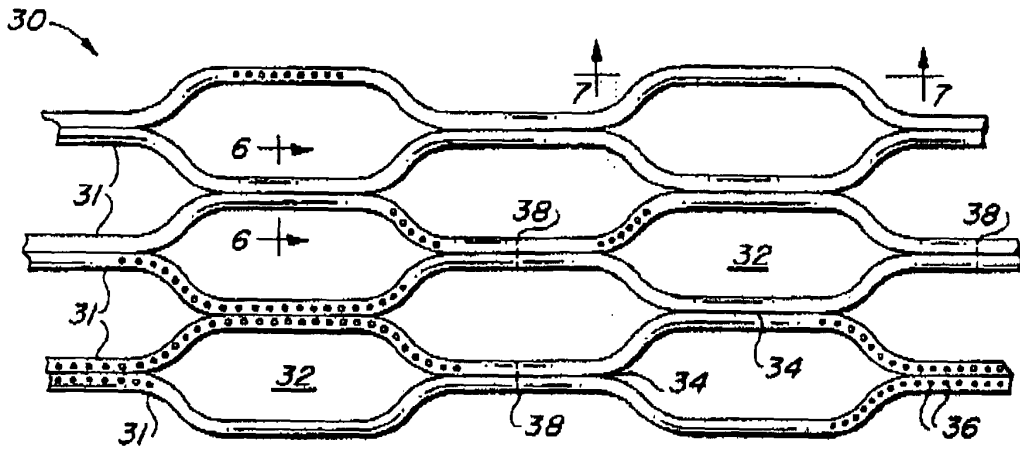


Fig. 5

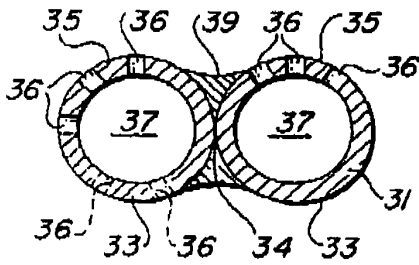


Fig. 6

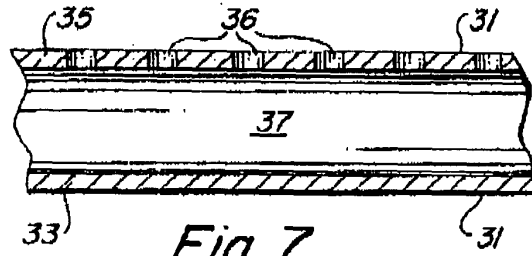


Fig. 7

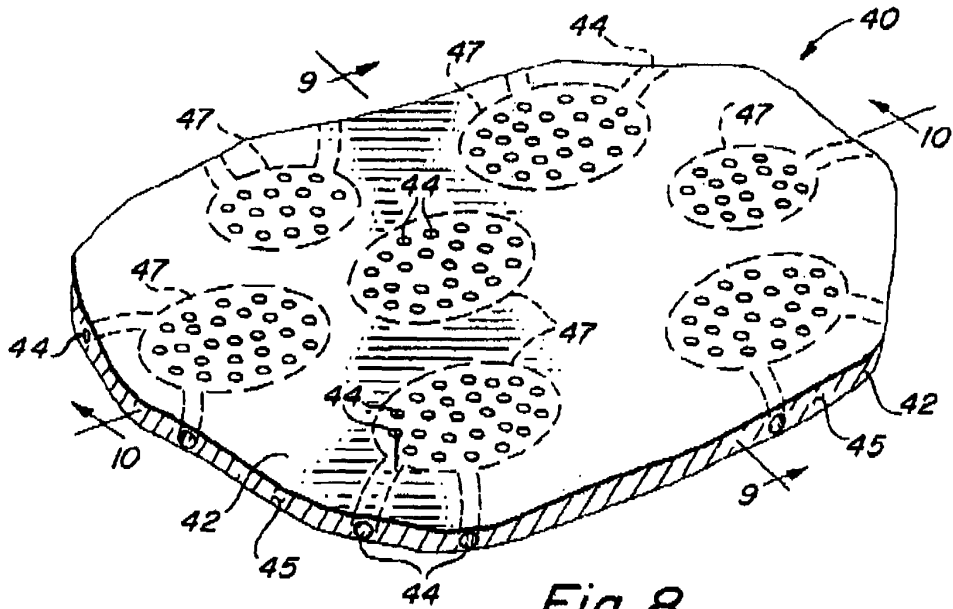


Fig. 8

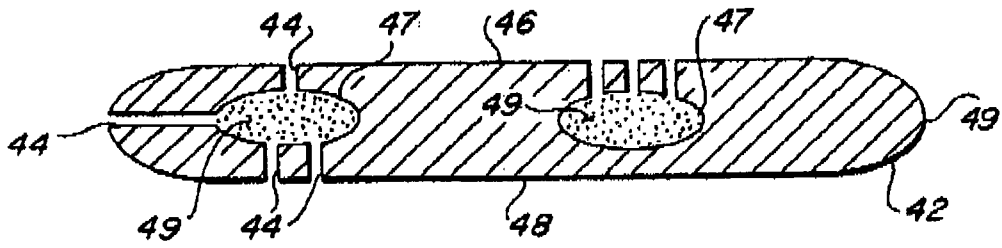


Fig. 9

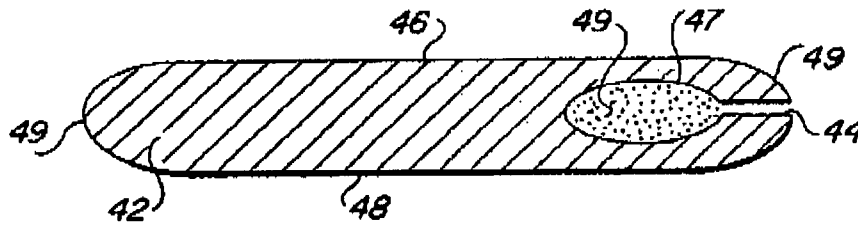


Fig. 10

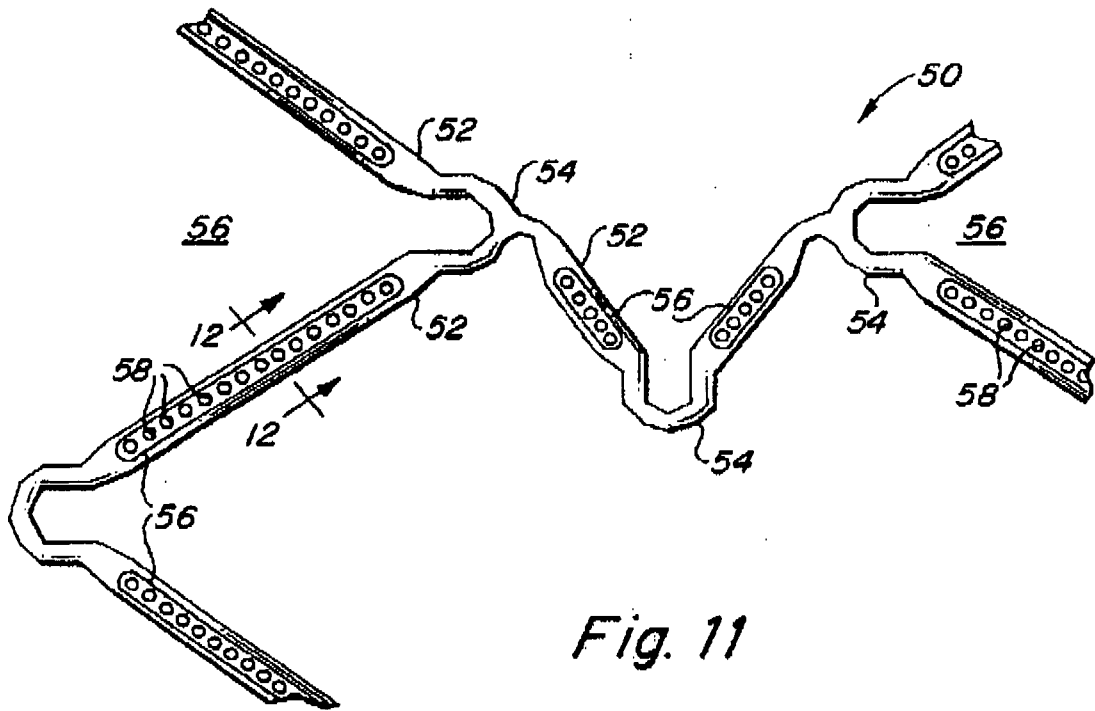


Fig. 11



*Fig. 12*

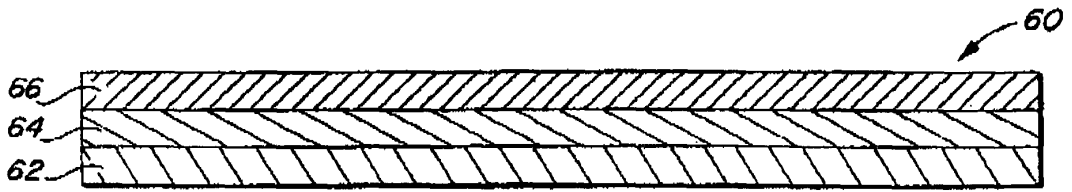


Fig. 13A

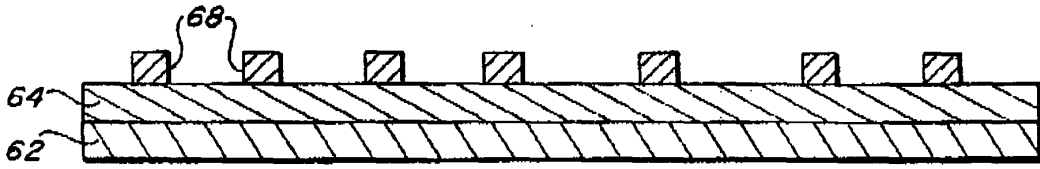


Fig. 13B

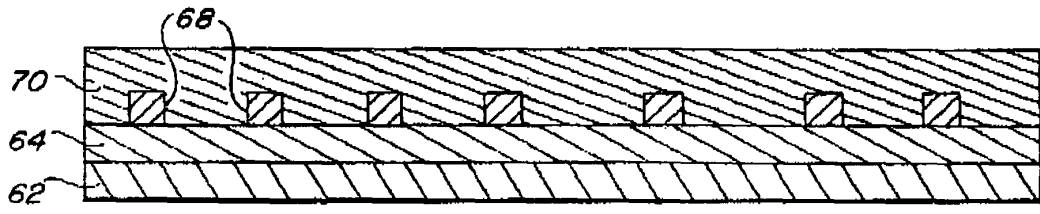


Fig. 13C

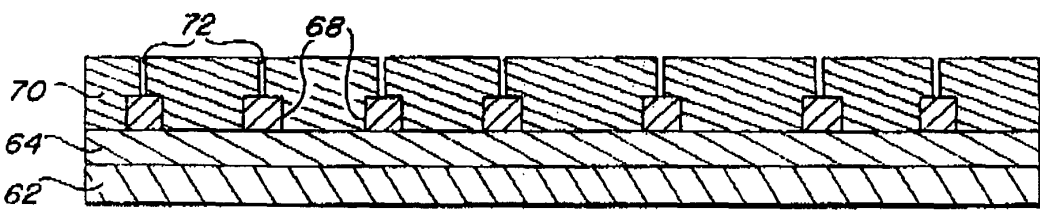


Fig. 13D

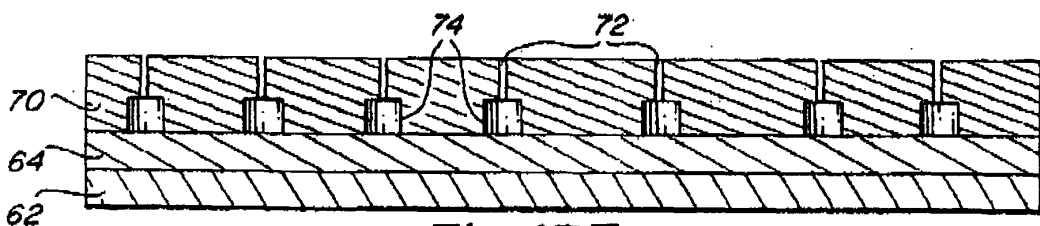


Fig. 13E

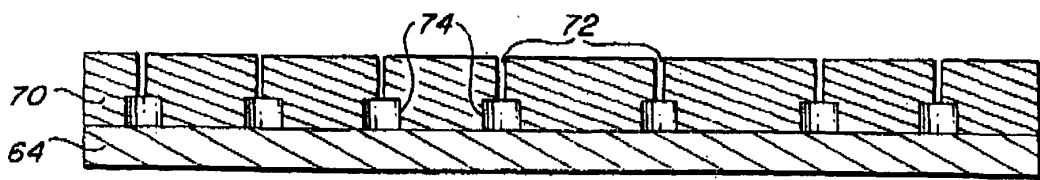
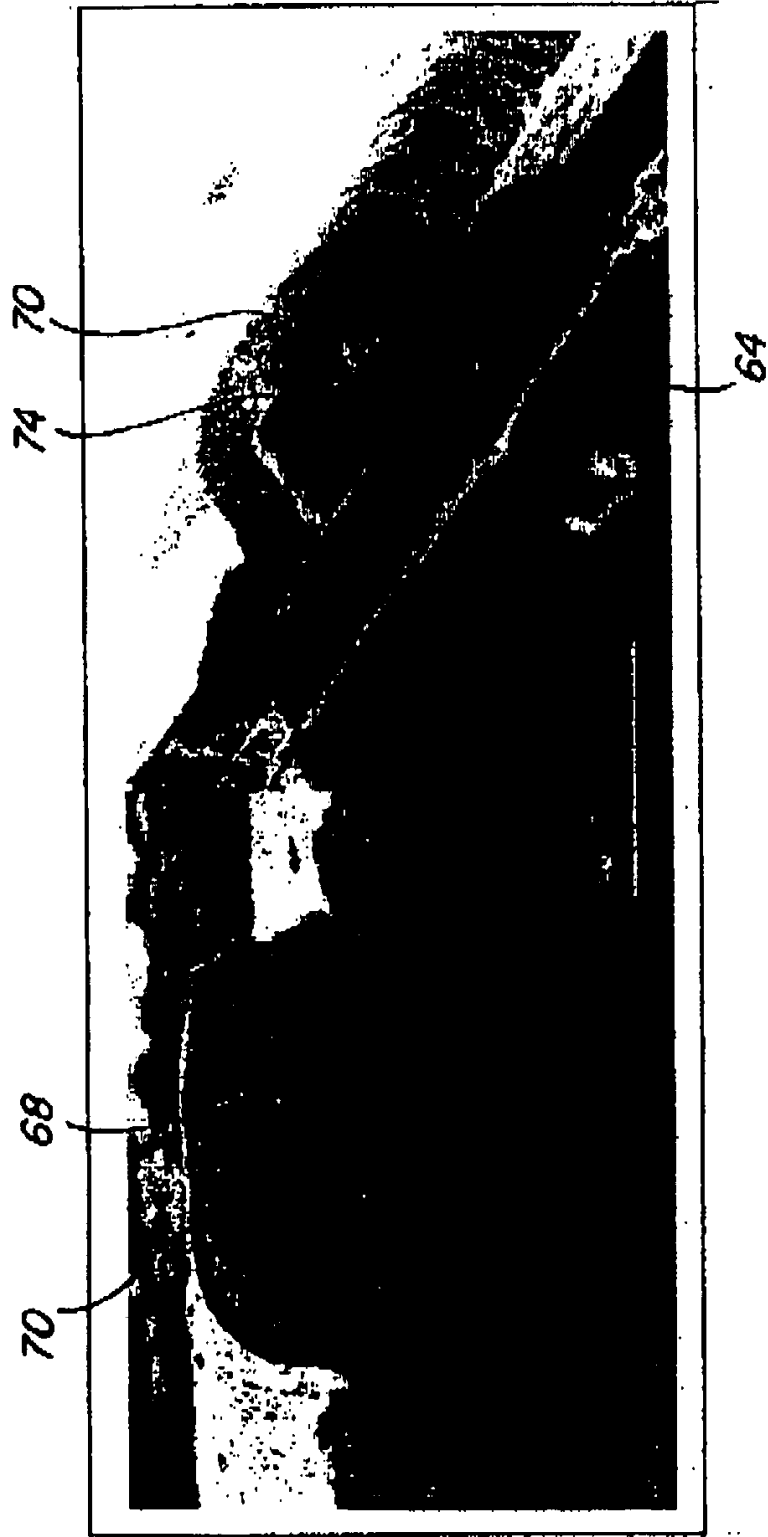


Fig. 13F



*Fig. 14*