

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 358**

51 Int. Cl.:
A61F 2/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05001762 .3**
96 Fecha de presentación: **24.12.1997**
97 Número de publicación de la solicitud: **1554992**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54 Título: **Un stent para angioplastia y procedimiento asociado de producción**

30 Prioridad:
30.12.1996 IT TO961095

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2012

73 Titular/es:
SORIN BIOMEDICA CARDIO S.R.L.
VIA CRESCENTINO
13040 SALUGGIA (VERCELLI), IT

72 Inventor/es:
Curcio, Maria;
Rolando, Giovanni y
Vallana, Franco

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 379 358 T3

DESCRIPCIÓN

Un stent para angioplastia y procedimiento asociado de producción

La presente invención se refiere a un stent para angioplastia y a un procedimiento asociado de producción del mismo.

- 5 Con el término "stent para angioplastia" se pretende indicar dispositivos generales concebidos para aplicación endoluminal (por ejemplo, en el interior de un vaso sanguíneo) en asociación con la técnica de la angioplastia coronaria transluminal percutánea o PTCA, que habitualmente se efectúa por cateterización de un sitio estenótico.

- 10 La expansión del stent en el sitio provoca que el lumen se expanda dando origen a la consecuente eliminación de la estenosis y el soporte local del lumen por el stent, que se deja en posición expandida, evita la restenosis del sitio tratado debido a la relajación posterior de la pared del vaso sanguíneo. El uso de una estructura sustancialmente similar para desplegar los injertos vasculares y fijarlos en el lugar ya ha sido propuesto en la técnica: naturalmente, esta posible extensión del campo de aplicación deber verse como incluida en el ámbito de la presente invención.

- 15 Para una revisión general de stents vasculares, es útil hacer referencia al trabajo "Textbook of Interventional Cardiology" editado por Eric J. Topol, W.B. Saunders Company, 1994 y, en particular, a la sección IV del volumen II, titulado "Coronary Stenting".

Muchos documentos de patente han tratado dicho problema, por ejemplo, los documentos US-A-4 776 337, US-A-4 800 882, US-A-4 907 336, US-A-4 886 062, US-A-4 830 003, US-A-4856 516, US-A-4 768 507 y US-A-4 503 569.

- 20 La figura 7 del documento EP-A-747 069 revela un stent, donde un material bioactivo, por ejemplo fármacos o medicamentos, se encuentra sobre la parte exterior de la base de metal de los stents, que ha procesado toda su superficie. La superficie externa del stent es una capa porosa para controlar la liberación de fármacos.

- 25 La implantación de estos dispositivos, que es un factor en el tratamiento de diversas enfermedades cardíacas, puede requerir, o al menos obtener beneficios particulares de la posibilidad de ser capaces de administrar en el sitio de implantación del stent agentes o principios activos (los dos términos utilizados a continuación en un sentido equivalente) que tienen diversos fines: pueden ser, por ejemplo, agentes antitrombogénicos o, más generalmente, agentes para resistir directamente la restenosis del sitio tratado debido a la formación de depósitos, proliferación de tejidos, etc. Relacionado con esto, es útil hacer referencia a los siguientes trabajos:

"Local drug Delivery: The Development of a Drug Delivery Stent" de Richard Stack, The Journal of Invasive Cardiology, Vol. 8, n. 8, Octubre 1996, pp 396-397;

- 30 "Local Intraluminal Infusion of Biodegradable Polymeric Nanoparticles" de Louis A. Guzman et al., Circulation, 1996; 94; pp 1441-1448;

"Local Angiopeptin Delivery Using Coated Stents Reduces Neointimal Proliferation in Overstretched Porcine Coronary Arteries" de Ivan De Schreuder et al., The Journal of Invasive Cardiology, Vol. 8, n. 8, Octubre 1996, pp 215-222.

- 35 Muchos de los problemas aplicacionales surgen de este modo de operación, relacionados en su mayor parte con las soluciones específicas adoptadas. Por ejemplo, existe el problema de evitar el agente o agentes concebidos para administración en la zona donde se suministra o transporta el stent a diferentes áreas en las que pueden tener efectos negativos o perjudiciales. Pueden surgir otros problemas, por ejemplo, a la hora de asegurar la permanencia y la liberación gradual en el tiempo de sustancias activas que pueden ser, como si dijéramos, lavadas por la sangre que pasa a través del stent.

- 40 Estos problemas no se pueden evitar o resolver por sí mismos recurriendo a otras soluciones como stents radiactivos o denominados también stents biodegradables, como se ilustra, por ejemplo, en el trabajo "Biodegradable Stents: The Future of Interventional Cardiology" de M. Labinaz y col.; Journal of International Cardiology, Vol. 8, n. 4, 1995, pág. 395-405. Los stents radiactivos propuestos públicamente hasta la fecha dan origen a otros problemas relacionados esencialmente con el hecho de que, en la mayoría de los casos, su uso asume las características típicas de la radioterapia y/o la medicina nuclear. La principal desventaja de los stents biodegradables es que, al menos a largo plazo, cuando el stent se ha degradado completa o sustancialmente, hay una reducción en el soporte mecánico de la pared del vaso sanguíneo contra el riesgo de colapso.

- 50 Como otra solución para administrar diversas clases de principio activo en el sitio de implantación del stent, recientemente se ha propuesto una solución en la que al menos una parte de la superficie del cuerpo del stent (o dispositivo de implantación en general) se reviste con un receptor capaz de unirse a un ligando formado por combinación de un principio activo con una sustancia capaz de unirse al receptor.

- 55 Para que esa nueva solución sea completamente provechosa, es decir, para que también se pueda utilizar con técnicas más convencionales para la administración tópica eficaz de los principios activos, parece importante obtener una buena adhesión y/o retención sobre el stent de la sustancia o sustancias a las que están asociados estos principios activos y/o se pretende que estén asociados.

En relación con esto, es necesario, por tanto, tener en cuenta diversos factores concomitantes que a menudo se oponen entre sí.

En un número significativo de aplicaciones es importante que los principios activos estén presentes, principalmente, aunque no exclusivamente, sobre la superficies exterior del stent. A la inversa, normalmente es deseable que la superficie interna del propio stent sea tan inerte como sea posible, es decir, tanto del punto de vista químico como desde el punto de vista del posible anclaje mecánico de los posibles depósitos.

5 Esta es la razón por la que los stents vasculares normalmente disponibles están sometidos a un proceso de pulido, cuyo objetivo es hacer más suave la superficie del stent (tanto la del interior como la del exterior). Relacionado con esto, también es posible revestir el stent con una capa de material biocompatible, como por ejemplo un material de carbono biocompatible (depositado, por ejemplo, utilizando técnicas de pulverización catódica), para conferir un alto grado de homocompatibilidad sobre todo el stent. Adoptando esta técnica para la deposición de dicha capa, dadas
10 las minúsculas dimensiones de un stent para angioplastia, significa que es prácticamente imposible limitar la deposición solo a la superficie interior del stent. Por tanto y en consecuencia, se reviste la superficie completa del stent con una capa que, por su naturaleza, hace que la deposición de sustancias sobre el propio stent sea, de hecho, imposible.

15 Hay otro aspecto que no debe olvidarse: un stent para angioplastia es, por su naturaleza, una estructura muy abierta, habitualmente una estructura de tipo malla en la que, especialmente en la posición radialmente extendida, la superficie eficaz concebida para entrar en contacto con la pared del vaso sanguíneo es una pequeña fracción del área superficial teórica del tubo definida por el exterior del propio stent. En otras palabras: incluso teniendo en menor consideración los otros problemas descritos, hay muy poca superficie disponible sobre el stent para llevar los principios activos deseados para administración local.

20 El objeto de la presente invención es resolver las ventajas descritas anteriormente.

En particular, la solución según la invención, que tiene las características expuestas en las reivindicaciones siguientes, permite la aplicación selectiva, específicamente a la superficie externa sólo del stent, de una cantidad completamente eficaz de principio activo (tanto directamente como en forma de un receptor capaz de unirse a un ligando que lleva el principio activo) sin perder, por ello, la posibilidad de tener una superficie muy suave, al menos
25 en el interior del stent, incluso si está revestido con revestimientos como por ejemplo revestimientos de carbono homocompatibles.

La invención, que se refiere a un stent, así como al procedimiento asociado para la fabricación del mismo, se describe ahora haciendo referencia a los dibujos adjuntos, que comprenden las Figuras 1 a 6, que ilustran diferentes formas posibles de realización de la invención.

30 En todas las Figuras adjuntas, la referencia numérica 1 indica una parte de pared de un stent para angioplastia. Como ejemplo, se pueden considerar las Figuras 1 a 6 como vistas parciales en una escala aumentada de un segmento de un stent en la sección transversal. Dicha sección, normalmente, tiene forma circular indiferentemente de que el stent esté radialmente contraído o radialmente expandido.

35 Los detalles específicos de construcción del stent y, en particular, su geometría, son factores que están claros en sí mismos en el contexto de la invención y que se aplican indistintamente de la estructura particular del stent. Esto es también sustancialmente cierto por lo que se refiere a la técnica básica de fabricación (por ejemplo, que parte de un cable o microtubo que después se somete a una operación para cortar las aberturas, por ejemplo, utilizando láser) y/o al material (normalmente metal) del que suele estar hecho el stent. Todos estos factores están relacionados con un volumen bastante grande de bibliografía y no requiere una descripción detallada en la presente memoria.

40 Fundamentalmente, la invención proporciona la formación del esculpido de la superficie del stent 1, al menos – y preferiblemente – sobre una parte o sobre toda la superficie externa, indicada como 2, y que cuyo objetivo es, sustancialmente:

- aumentar el área superficial teórica del stent para fomentar la aplicación de los revestimientos, como los concebidos para llevar o unirse a los principios activos,
- 45 - crear en cualquier caso oquedades y asperezas para formar sitios de anclaje para las sustancias, sin requerir sitios específicos de adhesión superficial y, como ventaja complementaria,
- mejorar la unión del stent a la pared del vaso sanguíneo que esté ya en fase aguda, específicamente previniendo los movimientos relativos que pueden dar lugar a microlesiones.

50 Como aclaración, el término “esculpido” se utiliza para distinguir claramente la conformación superficial atribuida al stent según la invención a partir del grado de la aspereza de la superficie (residual) que las superficies del stent tienen en cualquier caso, incluso cuando se han sometido previamente, según convenio, a un procedimiento de acabado o pulido.

A modo de ejemplo, un cierto tratamiento confiere un grado tal de rugosidad residual sobre las superficies del stent que las distancias entre el pico y el seno reconocibles en una sección teórica de la superficie en cuestión en ángulo recto respecto a la propia superficie no son, en ningún caso, mayores de aproximadamente 2-3 micrómetros.

El grado de irregularidad superficial, o de esculpido, característico de la invención es, en cambio, tal que las distancias entre el pico y el seno encontradas en condiciones similares son, típicamente, de aproximadamente 10-20 micrómetros, es decir, con la posibilidad de alcanzar valores de un orden de magnitud incluso mayor que los del acabado superficial normal de un stent.

Las Figuras 1 a 6 ilustran, en orden de preferencia actual, diferentes técnicas que se pueden utilizar para conferir el grado deseado de esculpido sobre la superficie 2.

En particular, la Figura 1 se refiere a la aplicación de microesferas 3 formadas a partir del mismo material (normalmente metal) que el stent o de diferentes materiales con el posterior anclado de las microesferas (cuyo diámetro medio es de aproximadamente 10-20 micrómetros) utilizando el procedimiento conocido como "fusión parcial en caliente". Este es un procedimiento conocido en la técnica y se utiliza, por ejemplo, para conferir a una superficie una apariencia aproximadamente similar a la apariencia superficial característica de una pieza a máquina obtenida por sinterización de las superficies de piezas a máquina mecánicas concebidas para diversos propósitos. A partir de esto, se entiende que tal configuración también se puede practicar junto con un stent efectuado, como un todo, o al menos en las partes correspondientes al esculpido de la superficie, mediante sinterización.

La Figura 2 se refiere a una variante de la configuración mostrada en la Figura 1, en la que, mientras se retiene la misma irregularidad superficial típica, se usan gránulos 4 con forma irregular en lugar de las microesferas 3. En este caso también se aplican las mismas observaciones hechas anteriormente con respecto a la posibilidad de fabricar el stent, al menos en parte, mediante sinterización.

La Figura 3 muestra otra configuración basada en la deposición de un material receptor utilizando, por ejemplo, técnicas de pulverización catódica o pulverización de plasma para formar una acumulación con forma irregular, por ejemplo, que tenga estructura pseudocolumnar.

Desde este punto de vista, la solución según la Figura 1 (la aplicación de microesferas) parece ser la preferida cuando se desea crear oquedades y rugosidades sobre la superficie 2, que tiene una función de anclaje mecánica y características geométricas definidas con precisión que se identifican por el tamaño de grano (que se pueden determinar con precisión) de las microesferas 3.

Por el contrario, la configuración mostrada en la Figura 3 parece preferible cuando el objetivo es maximizar el efecto del aumento del área superficial teórica que se expone eficazmente. Esta última solución es preferible, por tanto, cuando se desea, por ejemplo, aplicar un revestimiento a la superficie del stent 1; dicho revestimiento transporta y/o está concebido para transportar principios activos y está esencialmente en forma de capa monomolecular.

La configuración según la Figura 2 constituye, hasta un cierto alcance, un tipo de intermedio entre las configuraciones de las Figuras 1 y 3.

Las configuraciones a las que se refieren las Figuras 1 a 3, que comprenden las posibles configuraciones equivalentes, se caracterizan esencialmente por el hecho de que el esculpado superficial se forma mediante la aplicación a la superficie 2 de un material idéntico o diferente al del stent 1. Estas configuraciones son generalmente preferidas cuando se desean zonas con mayores o menores oquedades sobre la superficie 2.

En cualquier caso, objetos sustancialmente similares a los descritos al comienzo de esta descripción detallada se pueden lograr tratando la superficie 2 de las maneras deseadas para conferirle una apariencia general esculpida.

Relacionado con esto, la Figura 4 muestra los resultados obtenidos sometiendo la superficie externa 2 a chorreado con arena o granallado (término reservado para un tratamiento que – en lugar de utilizar arena como en el chorreado con arena – se efectúa utilizando microesferas ("bolas") como agentes balísticos, para impactar con la superficie tratada).

La Figura 5 ilustra los resultados de una operación de erosión mecánica (incisión o moleteado) que se lleva a cabo sobre la superficie externa 2 del stent.

Finalmente, la Figura 6 muestra los resultados obtenidos de un ataque químico localizado (grabado) de la superficie 2. Este procedimiento se lleva a cabo utilizando un material resistente (por ejemplo fotorresistente) que, tras la exposición a través de máscaras o polimerización utilizando rayos de láser, se elimina selectivamente de algunas zonas de la superficie 2 para permitir su ataque. Los rastros resistentes que quedan en la superficie 2 se eliminan mediante lavado.

Esta tecnología es bien conocida en la técnica (por ejemplo, en la fabricación de circuitos integrados) y no necesita explicarse con detalle en este contexto.

También se pueden obtener unos resultados sustancialmente similares a los mostrados en la Figura 5 y, en particular en la Figura 6, por incisión utilizando rayos de láser, por ejemplo, antes o después de la operación de cortado de la estructura del stent a partir de una pieza en bruto constituida por un microtubo de metal.

Como regla general, todas las soluciones mostradas en las Figuras 1 a 6, y cualquier equivalente, se pueden aplicar a stents obtenidos a partir de un microtubo metálico; posiblemente fabricado en su totalidad o en parte mediante sinterización, así como a stents obtenidos a partir de un cable, llevándose a cabo los procedimientos mostrados antes o después de cortar el tubo y/o enrollar el cable. Para simplificar la fabricación, el solicitante ha establecido en todo caso que es preferible formar el esculpido de la superficie antes de cortar el tubo o enrollar el cable.

REIVINDICACIONES

1. Un stent para angioplastia que incluye un cuerpo (1) de forma generalmente tubular que tiene una superficie interna y una superficie externa (2), siendo dicho stent capaz de dilatarse durante su uso desde una posición radialmente contraída a una posición radialmente expandida, donde el stent tiene un esculpido superficial (3, 4, 5, 6, 7, 8) sobre al menos parte de dicha superficie externa (2), donde dicho esculpido (3, 4, 5, 6, 7, 8) está presente exclusivamente en la superficie externa del stent, con una cantidad eficaz del principio activo aplicado de forma selectiva sobre la superficie externa (2) exclusivamente del stent, siendo la superficie interna del stent (1) sustancialmente suave, estando el stent revestido con material de carbono biocompatible, al menos en dicha superficie interna.
2. El stent de la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** dicho principio activo incluye un agente para resistir directamente la restenosis del sitio tratado.
3. El stent de la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** dicho principio activo incluye un agente antitrombogénico.
4. Un stent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **que se caracteriza porque** dicho esculpido tiene una profundidad entre el pico y seno de aproximadamente 10-20 micrómetros.
5. Un stent según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **que se caracteriza porque** dicho esculpido está formado de material (3, 4, 5) añadido a la superficie del stent (2).
6. Un stent según la reivindicación 5, **que se caracteriza porque** dicho material (3, 4, 5) es idéntico al material que forma el cuerpo del stent (1).
7. Un stent según la reivindicación 5, **que se caracteriza porque** dicho material (3, 4, 5) es diferente al material que forma el cuerpo del stent (1).
8. Un stent según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, **que se caracteriza porque** dicho material añadido (3, 4, 5) es un metal.
9. Un stent según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, **que se caracteriza porque** dicho material añadido se presenta en forma de microesferas.
10. Un stent según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, **que se caracteriza porque** dicho material añadido se presenta en forma de gránulos (4).
11. Un stent según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, **que se caracteriza porque** dicho material añadido está depositado en forma de acreciones (5).
12. Un stent según la reivindicación 11, **que se caracteriza porque** dichas acreciones (5) son depositadas usando un procedimiento elegido del grupo que comprende pulverización catódica y pulverización de plasma.
13. Un stent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **que se caracteriza porque** dicho esculpido está constituido por las formaciones (6, 7, 8) en la superficie (2) del stent (1).
14. El stent de la reivindicación 13, **que se caracteriza porque** dichas formaciones (6, 7, 8) se obtienen por medio de ataque químico localizado de dicha superficie (2).
15. El stent de la reivindicación 13, **que se caracteriza porque** dichas formaciones (6, 7, 8) se obtienen por incisión por haz láser.
16. Un stent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **que se caracteriza porque** está constituido, en al menos una parte correspondiente a dicho esculpido superficial (3, 4), por un cuerpo sinterizado.
17. Un procedimiento para fabricar stents para angioplastia que incluye un cuerpo (1) de forma generalmente tubular que tiene una superficie interna y una superficie externa (2), siendo dicho stent capaz de dilatarse durante su uso desde una posición radialmente contraída a una posición radialmente expandida, **que se caracteriza porque** incluye una operación para formar un esculpido superficial (3, 4, 5, 6, 7, 8) sobre al menos parte de dicha superficie externa (2), donde dicho esculpido (3, 4, 5, 6, 7, 8) está formado solamente en la superficie externa del stent, con una cantidad eficaz del principio activo aplicado de forma selectiva sobre la superficie externa (2) solamente del stent, estando la superficie interna del stent (1) considerablemente suave, incluyendo el procedimiento la operación de formar un revestimiento de material de carbono biocompatible, sobre al menos dicha superficie interna.
18. El procedimiento de la reivindicación 17, **que se caracteriza porque** dicho principio activo incluye un agente para resistir directamente la restenosis del sitio tratado.
19. El procedimiento de la reivindicación 17, **que se caracteriza porque** dicho principio activo incluye un agente antitrombogénico.
20. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, **que se caracteriza porque** dicho esculpido tiene un diámetro entre el pico y el seno de aproximadamente 10-20 micrómetros.

21. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, **que se caracteriza porque** incluye las operaciones para formar dicho esculpido añadiendo material (3, 4, 5) a la superficie (2) del stent.
22. Un procedimiento según la reivindicación 21, **que se caracteriza porque** dicho material añadido (3, 4, 5) es idéntico al material que forma el cuerpo del stent (1).
- 5 23. Un procedimiento según la reivindicación 21, **que se caracteriza porque** dicho material añadido (3, 4, 5) es diferente al material que forma el cuerpo del stent (1).
24. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, **que se caracteriza porque** dicho material añadido es un metal.
- 10 25. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, **que se caracteriza porque** dicho material se añade en forma de microesferas (3), usando preferiblemente una técnica de fusión parcial.
26. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, **que se caracteriza porque** dicho material se añade en forma de gránulos (4).
27. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, **que se caracteriza porque** dicho material se añade en forma de acreciones (5).
- 15 28. Un procedimiento según la reivindicación 27, **que se caracteriza porque** dichas acreciones (5) son depositadas usando un procedimiento elegido del grupo que comprende pulverización catódica y pulverización de plasma.
29. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, **que se caracteriza porque** dicho esculpido está formado mediante la creación de formaciones (6, 7, 8) sobre la superficie (2) del stent (1).
- 20 30. El procedimiento de la reivindicación 29, **que se caracteriza porque** dichas formaciones (6, 7, 8) se obtienen por medio de ataque químico localizado de dicha superficie (2).
31. El procedimiento de la reivindicación 29 **que se caracteriza porque** dichas formaciones (6, 7, 8) se obtienen por incisión por haz láser.
- 25 32. Un procedimiento según la reivindicación 29, **que se caracteriza porque** las formaciones (6, 7, 8) se forman usando un procedimiento seleccionado del grupo que comprende: chorreado por arena, granallado, erosión, incisión, moleteado, ataque químico, fotoincisión.
33. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, **que se caracteriza porque** al menos una parte del stent correspondiente a dicho esculpido superficial (3, 4), está realizada por sintetización.

FIG. 1

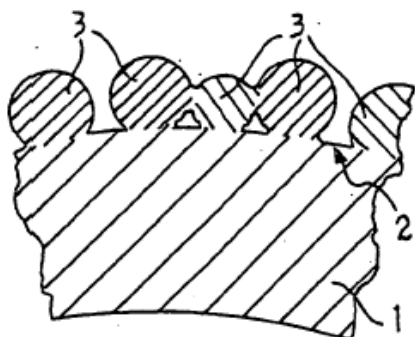


FIG. 2

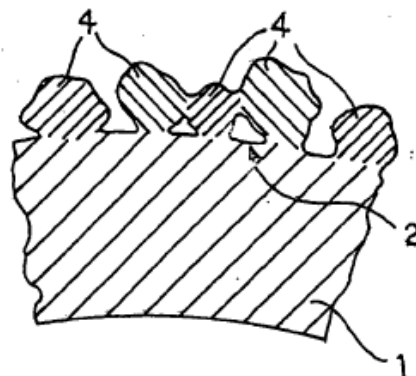


FIG. 3

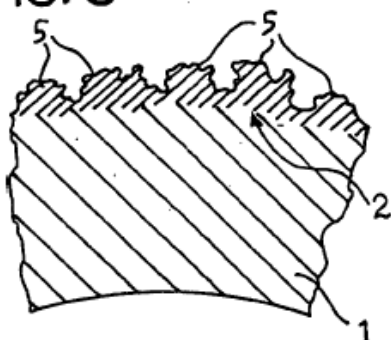


FIG. 4

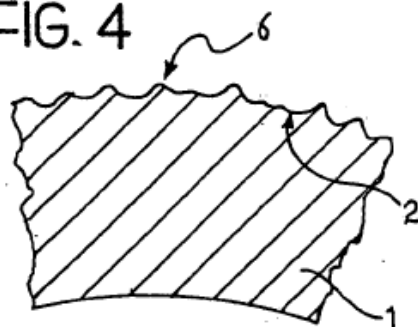


FIG. 5

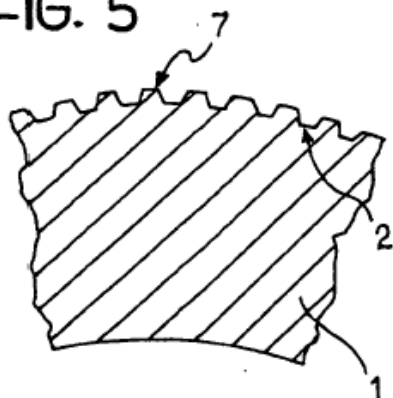


FIG. 6

