

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 522**

51 Int. Cl.:
A61B 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08008592 .1**
96 Fecha de presentación: **27.03.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1955665**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2008**

54 Título: **Dispositivos embólicos capaces de un reforzamiento in situ**

30 Prioridad:
30.03.2001 US 822918

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.05.2012

73 Titular/es:
**Stryker Corporation
2825 Airview Boulevard
Kalamazoo, MI 49002 , US y
Stryker NV Operations Limited**

72 Inventor/es:
**Wallace, Michael P. y
Porter, Stephen Christopher**

74 Agente/Representante:
Álvarez López, Fernando

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 2 381 522 T3

DESCRIPCIÓN

Dispositivos embólicos capaces de un reforzamiento in situ.

Se describen ensamblados para el tratamiento de aneurismas, en particular, dispositivos embólicos que permiten al operario suministrar y transformar in situ material embólico.

- 5 Un aneurisma es la dilatación de un vaso sanguíneo (similar a un globo) que supone un riesgo para la salud debido a la posibilidad de ruptura, coagulación o disección. La ruptura de un aneurisma en el cerebro provoca derrames cerebrales, y la ruptura de un aneurisma en el abdomen provoca shocks. Los aneurismas cerebrales se detectan normalmente en pacientes como resultado de convulsiones o hemorragias y pueden provocar una morbilidad o mortalidad significativas.
- 10 Existe una variedad de materiales y dispositivos que se han utilizado para el tratamiento de aneurismas, incluyendo microbobinas de platino y de acero inoxidable, esponjas con alcohol de polivinilo (Ivalone) y otros dispositivos mecánicos. Por ejemplo, los dispositivos de oclusión vascular son instrumentos quirúrgicos o implantes que se colocan dentro de la vasculatura del cuerpo humano, normalmente a través de un catéter, ya sea para bloquear el flujo sanguíneo de un vaso que forma parte de la vasculatura a través de la formación de un émbolo o para formar tal émbolo dentro del aneurisma a partir del vaso.
- 15 Un dispositivo de oclusión vascular ampliamente utilizado es una bobina de alambre helicoidal que presenta devanados que pueden dimensionarse para acoplarse a las paredes de los vasos (véase, por ejemplo, la patente estadounidense nº 4.994.069 a nombre de Ritchart y col.). Se han descrito otros dispositivos bobinados de manera helicoidal menos rígidos, así como otros que requieren trenzas tejidas.

- La patente estadounidense nº 5.354.295 y su antecesora, la patente estadounidense nº 5.122.136, ambas a nombre de Guglielmi y col., describen un dispositivo embólico electrolíticamente separable. También se han utilizado bobinas GDC modificadas para el tratamiento de aneurismas, por ejemplo bobinas GDC de superficie modificada como las descritas en el documento "American J Neuradiol" de Murayama y col. (1999), 20(10): 1992-1999. También se han descrito bobinas de oclusión vascular que adoptan una pequeña forma secundaria intrínseca o que no adoptan ninguna forma secundaria. Por ejemplo, las patentes estadounidenses de titularidad conjunta números 5.690.666 y
- 20 5.826.587 a nombre de Berenstein y col., describen bobinas que adoptan una pequeña forma, o que no adoptan ninguna forma, después de introducirse en el espacio vascular.

- También se conoce una pluralidad de dispositivos mecánicamente separables. Por ejemplo, la patente estadounidense nº 5.234.437, a nombre de Sepetka, muestra un procedimiento para desenroscar una bobina enrollada de manera helicoidal con respecto a un elemento de empuje que presenta superficies de interbloqueo. La
- 30 patente estadounidense nº 5.250.071, a nombre de Palermo, muestra un ensamblado de bobina embólica que utiliza ganchos de interbloqueo montados tanto en el elemento de empuje como en la bobina embólica. La patente estadounidense nº 5.261.916, a nombre de Engelson, muestra un ensamblado de bobina de oclusión vascular separable con elemento de empuje que presenta una bola de interbloqueo y un acoplamiento de tipo chavetero. La patente estadounidense nº 5.304.195, a nombre de Twyford y col., muestra un ensamblado de bobina de oclusión
- 35 vascular con elemento de empuje que presenta un alambre fijado que se extiende de manera proximal que soporta una bola sobre su extremo proximal y un elemento de empuje que presenta un extremo similar. Los dos extremos están interbloqueados y se separan cuando se expulsan de la punta distal del catéter. La patente estadounidense nº 5.312.415, a nombre de Palermo, también muestra un procedimiento para descargar una pluralidad de bobinas desde un único elemento de empuje mediante la utilización de un alambre de guiado que presenta una sección que
- 40 puede interconectarse con el interior de la bobina enrollada de manera helicoidal. La patente estadounidense nº 5.350.397, a nombre de Palermo y col., muestra un elemento de empuje que presenta una garganta en su extremo distal y un elemento de empuje a través de su eje. El revestimiento del elemento de empuje se apoyará sobre el extremo de una bobina embólica y se soltará tras empujarse el alambre del elemento de empuje colocado de manera axial contra el elemento dispuesto en el extremo proximal de la bobina de oclusión vascular.

- Además, varias patentes describen dispositivos de oclusión vascular desplegables que presentan materiales añadidos diseñados para aumentar su trombogenicidad. Por ejemplo, en varias patentes transferidas a *Target Therapeutics, Inc.*, de Fremont, California, se han descrito dispositivos de oclusión vascular fibrosos. Tales bobinas de oclusión vascular que presentan fibras acopladas se muestran en las patentes estadounidenses números 5.226.911 y 5.304.194, ambas a nombre de Chee y col. Otra bobina de oclusión vascular que presenta materiales
- 50 fibrosos acoplados se encuentra en la patente estadounidense nº 5.382.259, a nombre de Phelps y col. La patente de Phelps y col. describe una bobina de oclusión vascular que está cubierta por una trenza fibrosa polimérica en su superficie exterior. La patente estadounidense nº 5.658.308, a nombre de Snyder, se refiere a una bobina que presenta un núcleo bioactivo. Las bobinas pueden estar cubiertas por agarosa, colágeno o azúcar. La patente estadounidense nº 5.669.931, a nombre de Kupiecki, desvela bobinas que pueden estar revestidas o cubiertas por

material trombótico o medicinal. La patente estadounidense nº 5.749.894, a nombre de Engleson, desvela dispositivos de oclusión vascular cubiertos por un polímero. La patente estadounidense nº 5.690.671, a nombre de McGurk, desvela un elemento embólico que puede incluir un recubrimiento, tal como colágeno, sobre la superficie de los filamentos.

- 5 La patente estadounidense nº 5.536.274, a nombre de Neuss, muestra un implante en espiral que puede adoptar una pluralidad de formas secundarias. Algunas formas complejas pueden formarse interconectando dos o más de los implantes con forma de espiral. Para favorecer la coagulación de la sangre, los implantes pueden estar cubiertos por partículas metálicas, silicona, PTFE, látex de caucho o polímeros. La patente estadounidense nº 5.980.550 describe un dispositivo de oclusión vascular que presenta un recubrimiento interno bioactivo y un recubrimiento
- 10 externo soluble en agua. El documento WO/027445 de titularidad conjunta, titulado "*Bioactive Coating for Vaso-occlusive Devices*", describe dispositivos de oclusión vascular con un material basado en colágeno y, además, describe el uso de una capa de unión entre el dispositivo y el recubrimiento basado en colágeno.

- Materiales embólicos líquidos, tales como pegamentos de cianoacrilato y selladores de fibrina, también se han utilizado en animales y en personas. Véase, por ejemplo, el documento "*Interventional Radiology*", de Dandlinger y
- 15 col., ed. Thieme, N.Y., 1990:295-313; el documento "*No Shinkei Geka*", de Suga y col. (1992), 20(8):865-873; el documento "*Surg Neurol*" de Moringlane y col. (1987), 28(5):361-366; el documento "*Acta Neurochir Suppl. (Wein)*", de Moringlane y col. (1988), 43:193-197. De estos materiales embólicos líquidos, los pegamentos de cianoacrilato son las únicas sustancias embólicas líquidas actualmente disponibles para los neurocirujanos. Sin embargo, las inflamaciones crónicas se observan normalmente mediante tratamientos con cianoacrilato (véase el documento
- 20 "*Neurol Med Chir (Tokyo)*" de Herrera y col. (1999), 39(2):134-139) y el producto de degradación, formaldehído, es altamente tóxico para los tejidos circundantes. Véase el documento "*Neuroradiology*" de Vinters y col. (1995), 27:279-291. Otra desventaja de los materiales de cianoacrilato es que el polímero se adhiere tanto al vaso sanguíneo como a la punta del catéter. Por tanto, los médicos deben retirar el catéter inmediatamente después de la inyección del material embólico de cianoacrilato o habrá riesgo de que el cianoacrilato y el catéter se adhieran al
- 25 vaso.

- A finales de la década de los ochenta se inventó otra clase de materiales embólicos líquidos (materiales precipitantes). Véase el documento "*Neuro Med Chir (Tokyo)*" de Sugawara y col. (1993), 33:71-76; el documento "*AJNR*" de Taki y col. (1990), 11:163-168; el documento "*J. Neurosurgery*" de Mandai y col. (1992), 77:497-500. A diferencia de los pegamentos de cianoacrilato, los cuales son monoméricos y se polimerizan rápidamente tras el
- 30 contacto con la sangre, los materiales precipitantes son cadenas previamente polimerizadas que se precipitan formando un agregado tras el contacto con la sangre. Un posible problema con la utilización de los polímeros precipitantes es el uso de disolventes orgánicos para disolver los polímeros, es decir, etanol para PVAc y DMSO para EVAL y CA. Estos materiales son potentes disolventes orgánicos que pueden disolver el cubo del catéter y, en el caso de DMSO, pueden dañar los vasos microcapilares y el tejido circundante. También se sabe que estos
- 35 disolventes provocan vasoespamos en los vasos sanguíneos. Además, estos agentes precipitantes son normalmente difíciles de suministrar y requieren habitualmente el uso de catéteres con múltiples lúmenes (véase, por ejemplo, la patente estadounidense nº 6.146.373).

- La patente estadounidense nº 6.015.424 describe un dispositivo de embolización vascular que comprende un elemento filamentosamente alargado que puede transformarse de manera controlable desde un estado blando y maleable
- 40 hasta un estado rígido o semirígido después del despliegue, por ejemplo con el contacto con la sangre.

La patente estadounidense nº 5 980 550 describe un ensamblado de oclusión vascular según el preámbulo de la reivindicación 1.

Ninguno de los dispositivos actualmente disponibles se asemejan al diseño y a las características funcionales del dispositivo descrito a continuación.

- 45 El ensamblado de oclusión vascular de la presente invención está definido por las características de las reivindicaciones.

- La invención incluye un ensamblado de oclusión vascular, que comprende (a) un dispositivo implantable que comprende un material polimérico sólido y (b) un agente líquido que puede solvatar al menos parcialmente el material polimérico del dispositivo implantable. En determinadas realizaciones, el agente líquido es al menos
- 50 parcialmente miscible con la sangre. En cualquiera de estos aspectos, el ensamblado puede incluir además un material radiopaco en el dispositivo implantable y/o en el agente líquido. Preferentemente, el material radiopaco es al menos parcialmente miscible con la sangre y al menos parcialmente miscible con el agente líquido. El material radiopaco puede estar integrado en el dispositivo y/o en el agente líquido, en un elemento adicional o en cualquier

combinación de los mismos. Cualquiera de los ensamblados descritos en este documento puede comprender además un elemento de empuje tubular flexible conectado de manera operativa al lumen del dispositivo.

Un material polimérico adecuado puede utilizarse para el dispositivo implantable, por ejemplo poliésteres, poliéteres, poliamidas, polifluorocarburos, tereftalato de polietileno, poliuretanos, poliacrílicos, acetato de polivinilo, acetato de celulosa, alcoholes de polivinilo, poliláctido, poliglicólido, poli(láctido-co-glicólido), poli(e-caprolactona), poli(p-dioxanona), poli(láctido-co-carbonato de trimetileno), polihidroxibutirato, polihidroxivalerato, polianhídridos, poliortoésteres o combinaciones de uno o más de estos materiales. En determinadas realizaciones, el material polimérico se aplica sobre la superficie del dispositivo implantable.

En cualquiera de los ensamblados descritos en este documento, el agente líquido puede ser, por ejemplo, glicol de propileno, glicoles de polietileno, etanol, sulfóxido de dimetilo, N-metil-2-pirrolidona, glicofurol, solcetal, glicerol formal, acetona, alcohol de tetrahidrofurfuril, diglime, isosorburo de dimetilo, lactato de etilo o combinaciones de los mismos.

En este documento también se describen procedimientos de oclusión de una cavidad corporal que comprenden la introducción de cualquiera de los ensamblados. En determinadas realizaciones, el agente líquido se infunde después del despliegue del dispositivo implantable. En otras realizaciones, el agente líquido se infunde antes del despliegue del dispositivo implantable. En realizaciones en las que el agente líquido comprende un agente de solvatación, los procedimientos pueden servir para que el dispositivo implantable se fusione consigo mismo o a uno o más dispositivos adicionales tras la resolidificación del material polimérico solvatado.

La FIG. 1 ilustra una realización a modo de ejemplo de la presente invención. La estructura de bobina 2 se muestra acoplada a un elemento de empuje 4 y a un microcatéter 1. Parte de la bobina 2 se muestra en sección transversal, donde A muestra una bobina metálica; B muestra una bobina polimérica; y C muestra una bobina metálica cubierta por un polímero.

La FIG. 2 muestra otra realización que comprende una bobina 10 y un tubo polimérico 9 con un lumen. Las conexiones lumbales están designadas como 8. La bobina puede estar formada por un metal, un polímero o un híbrido metal-polímero.

La FIG. 3 muestra otras realizaciones adicionales que comprenden un tubo polimérico 11 con un lumen en el mismo.

Se describen composiciones oclusivas (por ejemplo, embólicas). En particular, se describen ensamblados que comprenden un dispositivo implantable diseñado para permitir la inyección de un agente líquido a través del lumen del dispositivo o de un lumen definido por el dispositivo. El agente líquido puede transformarse en una forma sólida, por ejemplo, lentamente en el tiempo o mediante la reacción con un agente ya presente en la parte luminal del dispositivo. Además, se describen ensamblados y procedimientos que comprenden un dispositivo implantable y un agente líquido, donde el agente líquido puede solvatar el material polimérico del dispositivo. Al solvatarsé parcialmente los materiales poliméricos del dispositivo implantable, cuando estos materiales poliméricos se resolidifican, los dispositivos implantables pueden unirse a sí mismos y/o a otros dispositivos implantables. Las composiciones descritas en este documento pueden utilizarse en indicaciones vasculares y neurovasculares y son particularmente útiles en el tratamiento de aneurismas, por ejemplo en una vasculatura de pequeño diámetro, curvada o de difícil acceso, por ejemplo aneurismas cerebrales. También se describen procedimientos para fabricar y utilizar estos dispositivos.

Las ventajas de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, (i) favorecer la curación de aneurismas; (ii) proporcionar la capacidad de modificar in situ las propiedades de oclusión de un dispositivo de oclusión vascular; (iii) reducir el riesgo de compactación de la bobina; y (iv) mejorar el tratamiento de los aneurismas.

Debe observarse que, tal y como se utiliza en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias en plural a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. Así pues, por ejemplo, la referencia a "una bobina" incluye una combinación de dos o más dispositivos de este tipo, etc.

En un aspecto, la invención incluye un ensamblado para suministrar un dispositivo embólico implantable y/o un agente líquido. Normalmente, el dispositivo embólico implantable se suministra a través de un microcatéter que incluye, por ejemplo, un lumen axial y un tubo de despliegue que puede insertarse a través de este lumen. Se conocen microcatéteres adecuados y disponibles comercialmente como, por ejemplo, los descritos en la patente estadounidense nº 6.030.369 y en los documentos citados en este documento. El microcatéter se selecciona de manera que el extremo proximal está adaptado para recibir una fuente del agente líquido. Preferentemente, una o más regiones del microcatéter, por ejemplo el extremo distal, están hechas de un material radiopaco para facilitar la

visualización del catéter dentro del paciente. Los expertos en la materia conocen materiales radiopacos adecuados que incluyen, a modo de ejemplo, materiales tales como tantalio en polvo, wolframio en polvo, óxido de bismuto, sulfato de bario, etc.

El dispositivo embólico implantable comprende cualquier dispositivo de oclusión vascular conocido aprobado para su
5 utilización como implantes en el cuerpo o que podría aprobarse para este fin. Las bobinas de oclusión vascular útiles en la práctica de la presente invención se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 4.994.069; 5.133.731; 4.226.911; 5.312.415; 5.382.259; 5.382.260; 5.578.074 y 5.718.711. Los dispositivos embólicos pueden estar hechos de materiales metálicos, polímeros o combinaciones de los mismos. Metales y aleaciones adecuados para el alambre que constituye la bobina primaria incluyen los metales del grupo del platino, especialmente platino,
10 rodio, paladio, renio, así como wolframio, oro, plata, tantalio y aleaciones de estos metales. Estos metales tienen una radiopacidad significativa y en sus aleaciones pueden ajustarse para obtener una mezcla apropiada de flexibilidad y rigidez. Además, son en gran medida biológicamente inertes. Se prefiere sobre todo una aleación de platino/wolframio.

El dispositivo implantable también puede ser cualquiera de una gran variedad de aceros inoxidables si puede
15 tolerarse cierta pérdida de radiopacidad. Materiales de construcción muy deseables, desde un punto de vista mecánico, son materiales que mantienen su forma a pesar de someterse a grandes tensiones. Determinadas "aleaciones superelásticas" incluyen aleaciones de níquel/titanio (con un porcentaje atómico de níquel de entre el 48 % y el 58 % y que contienen opcionalmente pequeñas cantidades de hierro); aleaciones de cobre/zinc (con un porcentaje atómico de zinc de entre el 38 % y el 42 %); aleaciones de cobre/zinc que contienen un porcentaje
20 atómico de berilio, silicio, estaño, aluminio o galio de entre el 1 % y el 10 %; o aleaciones de níquel/aluminio (con un porcentaje atómico de aluminio de entre el 36 % y el 38 %). En particular se prefieren las aleaciones descritas en las patentes estadounidenses números 3.174.851; 3.351.463 y 3.753.700. Se prefiere especialmente la aleación de titanio/níquel conocida como "nitinol". Éstas son aleaciones muy robustas que toleran una gran flexión sin deformarse incluso cuando se utilizan como un alambre con un diámetro muy pequeño. Si en el dispositivo se utiliza
25 una aleación superelástica como el nitinol, el diámetro del alambre de la bobina puede ser significativamente más pequeño que el utilizado cuando se usa como material de construcción platino relativamente más dúctil o una aleación de platino / wolframio.

Tal y como se ha indicado anteriormente, el dispositivo también puede comprender uno o más polímeros adecuados, por ejemplo, polietileno, poliacrílicos, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliamidas como nailon, poliuretanos,
30 pirrolidona de polivinilo, alcoholes de polivinilo, acetato de polivinilo, acetato de celulosa, poliestireno, politetrafluoretileno, poliésteres tales como tereftalato de polietileno (Dracon), poliláctido, poliglicólido, poli(láctido-co-glicólido), poli(e-caprolactona), poli(p-dioxanona), poli(láctido-co-carbonato de trimetileno), polihidroxibutirato, polihidroxivalerato, polianhídridos, poliortoésteres, seda, algodón, etc. Cuando los polímeros son fibrosos, normalmente están en forma de bucle o de mechón. Aunque no es crítico para la invención, normalmente están
35 ensamblados en grupos de 5 a 100 fibras por grupo. Materiales preferidos para el componente polimérico de los dispositivos de oclusión vascular comprenden poliésteres, poliéteres, poliamidas y polifluorocarburos. Se prefiere especialmente tereftalato de polietileno, comercializado como Dacron.

En un aspecto, los dispositivos implantables descritos en este documento comprenden un lumen dentro del cual puede inyectarse un agente líquido. El lumen puede ser hueco o parcialmente hueco (por ejemplo, puede incluir uno
40 o más elementos adicionales), siempre que haya el suficiente espacio para poder añadir el agente líquido. En realizaciones preferidas, el agente líquido se infunde en el lumen a lo largo de toda la longitud de la bobina. Sin embargo, no es necesario que la concentración y/o la cantidad del agente líquido sea constante a lo largo de la longitud del dispositivo. Por tanto, el agente líquido puede infundirse en (o desplazarse hasta) regiones específicas a lo largo de longitud del dispositivo. Además, si el dispositivo se ha fabricado de manera que uno o ambos extremos
45 están sellados, puede ser necesario acceder al lumen de tales dispositivos sellados (por ejemplo, creando orificios en los extremos sellados) mediante cualquier medio mecánico, químico o de otro tipo.

En otras realizaciones adicionales, el dispositivo implantable descrito en este documento define un canal o espacios vacíos en los que puede infundirse el agente líquido. Por ejemplo, el dispositivo implantable puede tener la forma de una bobina, cuyo interior define un espacio dentro del cual puede infundirse un agente líquido como se muestra, por
50 ejemplo, en la FIG. 1. La FIG. 1 muestra una realización a modo de ejemplo en la que el dispositivo implantable comprende una estructura de bobina 2 acoplada a un microcatéter 1 a través de un elemento de empuje 4. El espacio luminal 3 definido por la bobina 2 se muestra en sección transversal. El elemento de empuje comprende además un lumen 5. También se muestran en sección transversal espiras individuales de la bobina que ilustran bobinas hechas de metal A, polímero(s) B o de un metal cubierto por polímero C. También se muestra una junta
55 separable 6, por ejemplo una junta que puede separarse mediante la aplicación de energía electrolítica, mecánica, térmica y/o luminosa.

En cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, es deseable proporcionar un medio para que el agente líquido se comunique con el lumen. De esta manera, el operario puede controlar la infusión del agente líquido. En determinadas realizaciones, un elemento de empuje flexible tubular (por ejemplo, un hipotubo) se utiliza para infundir el agente líquido dentro del lumen del dispositivo. Por tanto, el ensamblado comprende

5 preferentemente medios de comunicación para permitir la inyección de un agente líquido después de haberse desplegado el dispositivo implantable. En realizaciones en las que el dispositivo implantable comprende un lumen, el agente líquido está preferentemente en comunicación con el lumen (por ejemplo, a través del extremo proximal del dispositivo) para permitir el desplazamiento de líquidos atrapados internamente (sangre, sustancias salinas, medios de contraste, etc.) o de aire cuando el agente líquido se inyecta a través del elemento de empuje de hipotubo. Como

10 alternativa, las comunicaciones pueden ser huecos o espacios entre las espiras de un dispositivo de bobina o una abertura distal en un elemento implantable tubular, tal y como se muestra por ejemplo en la FIG. 2, donde se muestra una comunicación luminal 8 entre un dispositivo polimérico, metálico o híbrido polímero-metal 10 y un tubo polimérico 9 que presenta un lumen en el mismo.

La FIG. 3 muestra otro ejemplo de un dispositivo adecuado con un lumen 12 y una comunicación luminal 13. La estructura que define el lumen se ilustra en la FIG. 3 y tiene un tubo polimérico 11. Resultará evidente que las estructuras a modo de tubo pueden tener una o más comunicaciones luminales y/o una o más modificaciones en la superficie tales como orificios, perforaciones o similares. Por tanto, pueden utilizarse estructuras helicoidales, trenzadas y/o a modo de tubo, con o sin una o más perforaciones u orificios. También está dentro del alcance de esta invención que el dispositivo de oclusión vascular reabsorbible comprenda formas o estructuras diferentes a

20 bobinas, trenzas y tubos, por ejemplo esferas, elipses, espirales, figuras en forma de 8, etc. Además, cualquiera de estas estructuras puede diseñarse opcionalmente para incluir un forro o revestimiento (por ejemplo, uno o más polímeros) para ayudar a definir un lumen. El forro o revestimiento contiene preferentemente una o más conexiones luminales, por ejemplo como se muestra en la FIG. 2 y en la FIG. 3.

También resultará evidente que el agente líquido puede infundirse en el lumen (por ejemplo, un lumen dentro del dispositivo o definido por el dispositivo) en cualquier punto durante la construcción del dispositivo. En determinadas realizaciones, el agente líquido se infunde después de que el dispositivo implantable se haya desplegado en el vaso destino. En otras realizaciones, por ejemplo, aquéllas en las que el agente líquido se autopolimeriza a lo largo de un periodo de tiempo, la infusión puede tener lugar antes del despliegue, por ejemplo cuando el dispositivo está dispuesto dentro de un catéter para facilitar el suministro.

25

En un dispositivo de oclusión vascular no cubierto por el contenido de las reivindicaciones, el agente líquido comprende una sustancia de polimerización, denominada también como agente endurecedor o material embólico líquido. Puede utilizarse cualquier agente endurecedor adecuado, haciéndose referencia a cualquier agente capaz de actuar como un agente oclusivo que esté en forma fluida en algún momento durante el suministro y que se solidifique total o parcialmente (por ejemplo, hasta un estado rígido o semirígido). Por tanto, el término incluye

30 materiales particulados (por ejemplo, gránulos, glóbulos, microesferas, etc.) que pueden administrarse en una disolución acuosa o en suspensión. Se ha aprobado el uso de selladores y de adhesivos líquidos (por ejemplo, materiales embólicos) para controlar el sangrado durante la cirugía (véase, por ejemplo, los sistemas de pegado de fibrina de dos componentes descritos en el documento WO 92/13495). Sin embargo, en este documento se describe el uso de éstos y otros materiales embólicos líquidos para la oclusión de aneurismas, por ejemplo aneurismas

40 situados en trayectorias tortuosas o aneurismas de pequeño diámetro. En determinadas realizaciones, el material embólico líquido comprende fibrina. Composiciones que contienen fibrina están disponibles comercialmente, distribuidas, por ejemplo, por *Baxter*. Composiciones que contienen colágeno están disponibles comercialmente, distribuidas, por ejemplo, por *Cohesion Technologies, Inc.*, Palo Alto, California. Se describen composiciones que contienen fibrinógeno, por ejemplo, en las patentes estadounidenses nº 6.168.788 y 5.290.552. En otras

45 realizaciones, el material embólico líquido comprende uno o más derivados del glicol de polietileno (PEG), por ejemplo derivados del PEG distribuidos por *Cohesion Technologies, Inc.*, Palo Alto, California. En la presente invención también pueden utilizarse materiales que contienen trombina (por ejemplo, gránulos de gelatina cubiertos por trombina, distribuidos, por ejemplo, por *Fusion*) y materiales que contienen hierro (por ejemplo, globos cubiertos por microesferas de hierro). Estos materiales embólicos líquidos pueden utilizarse solos o en cualquier combinación.

50 Otros agentes líquidos adecuados (por ejemplo, composiciones de cera microcristalina, polímeros de acetato de celulosa y plastificantes, etc.) se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense nº 6.015.424 y en los documentos citados en este documento.

Por tanto, el (los) agente(s) líquido(s) endurecedor(es) puede(n) autopolimerizarse o, como alternativa, la polimerización puede necesitar la interacción con uno o más elementos adicionales. Los elementos adicionales

55 requeridos para la polimerización pueden estar dispuestos previamente dentro del lumen del dispositivo o, como alternativa, pueden inyectarse de manera simultánea o posteriormente al (a los) agente(s) líquido(s). En la técnica se

conocen sistemas de polimerización adecuados de múltiples componentes; por ejemplo, se sabe que los pegamentos de fibrina requieren normalmente activación con trombina para solidificarse y formar un coágulo, como se describe en el documento WO 92/13495.

- Los agentes líquidos (por ejemplo, materiales embólicos líquidos) también pueden utilizarse en combinación con materiales adicionales, tales como materiales bioactivos. En determinadas realizaciones, el agente líquido se utiliza en combinación con un material radiopaco, preferentemente un material radiopaco que es miscible con el agente líquido y/o con la sangre. De esta manera, el operario puede determinar fácilmente, por ejemplo, utilizando técnicas de visualización convencionales, tales como visualización por rayos X, la cantidad de y/o la velocidad a la que el agente líquido está inyectándose en el dispositivo y/o en el paciente.
- Los dispositivos, ensamblados y procedimientos descritos en este documento también pueden incluir uno o más materiales bioactivos. El término "bioactivo" se refiere a cualquier agente que presenta efectos *in vivo*, por ejemplo un agente trombotico, un agente terapéutico o similar. Ejemplos no limitativos de materiales bioactivos incluyen citoquinas; moléculas matriciales extracelulares (por ejemplo, colágeno); metales traza (por ejemplo, cobre); y otras moléculas que estabilizan la formación de trombos o que impiden la lisis de los coágulos (por ejemplo, proteínas o fragmentos funcionales de proteínas, incluyendo pero sin limitarse a Factor XIII, α_2 -antiplasmina, inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI-1), o similares). Ejemplos no limitativos de citoquinas que pueden utilizarse solas o en combinación en la práctica de la presente invención incluyen: factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de transformación beta (TGF- β) y similares. Citoquinas, moléculas matriciales extracelulares y moléculas estabilizadoras de trombos (por ejemplo, Factor XIII, PAI-1, etc.) se distribuyen comercialmente a través de varios vendedores tales como, por ejemplo, *Genzyme* (Framingham, MA), *Genentech* (Sur de San Francisco, CA), *Amgen* (Thousand Oaks, CA), *R&D Systems* e *Immunex* (Seattle, WA). Además, polipéptidos bioactivos pueden sintetizarse de manera recombinante ya que la secuencia de muchas de estas moléculas también está disponible, por ejemplo, en la base de datos *GenBank*. Por lo tanto, se pretende que la invención incluya el uso de la codificación del ADN o ARN de cualquiera de las moléculas bioactivas. Además, se pretende, aunque no siempre se indique explícitamente, que las moléculas que tengan una actividad biológica similar, tales como citoquinas de tipo salvaje o purificadas, moléculas matriciales extracelulares y proteínas de estabilización de trombos (por ejemplo, producidas de manera recombinante o mutantes de las mismas) y ácidos nucleicos que codifiquen estas moléculas, se utilicen dentro del espíritu y alcance de la invención. Además, la cantidad y la concentración de material embólico líquido y/o de otros materiales bioactivos útiles en la práctica de la invención pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia y debe entenderse que puede usarse cualquier combinación de materiales, concentración o dosis, siempre que no sea perjudicial para el paciente.

- En otras realizaciones adicionales de la invención, el dispositivo implantable comprende un material polimérico que puede solvatarse (o plastificarse) al menos parcialmente de manera controlable y, después, resolidificarse. En estas realizaciones, el agente líquido comprende una sustancia que actúa para solvatar (o disolver) al menos parcialmente el dispositivo implantable, de manera que el dispositivo puede unirse consigo mismo (por ejemplo, las espiras individuales de una bobina) o unirse a otro dispositivo implantable que se haya solvatado de manera similar. Agentes de solvatación adecuados incluyen, pero no están limitados a, glicol de propileno, glicoles de polietileno, etanol, sulfoxido de dimetilo, N-metil-2-pirrolidona, glicofurol, solcetal, glicerol formal, acetona, alcohol de tetrahidrofurfuril, diglime, isosorburo de dimetilo y lactato de etilo.

- Al igual que las realizaciones en las que el agente líquido comprende un agente endurecedor, los agentes líquidos de solvatación de estas realizaciones pueden infundirse en el lumen del dispositivo o en un lumen definido por el dispositivo, por ejemplo el lumen creado por una bobina. Además, el agente líquido de solvatación puede suministrarse por separado con respecto al dispositivo implantable, por ejemplo, utilizando un sistema de suministro diferente después de desplegar el dispositivo.

- Por tanto, la selección de los agentes líquidos adecuados para la finalidad deseada está dentro de la competencia del experto en la materia en vista de las enseñanzas de este documento. En determinados casos, esta selección puede tener en cuenta la miscibilidad del agente líquido, en particular su miscibilidad con la sangre. Por ejemplo, cuando el agente líquido comprende un agente endurecedor, puede ser deseable utilizar un agente líquido que es inmisible o solo parcialmente miscible con la sangre y/o con cualquier componente adicional del sistema. Como alternativa, en realizaciones en las que el agente líquido comprende un agente de solvatación, puede preferirse en determinadas realizaciones utilizar un agente líquido que sea entre parcial y totalmente miscible con la sangre y/o además con componentes adicionales, por ejemplo agentes radiopacos u otros agentes bioactivos.

- Resulta evidente que en estos aspectos de la invención, el (los) dispositivo(s) implantable(s) comprende(n) un material (tal como un polímero) que puede ablandarse y endurecerse sin provocar efectos tóxicos en el paciente. En

determinadas realizaciones, el material (por ejemplo, polímero) que va a solvatar se aplica sobre la superficie del (de los) dispositivo(s), mientras que en otras realizaciones el dispositivo implantable está formado por tal material que puede ablandarse. Cualquiera de las formas o estructuras de los dispositivos implantables descritos en este documento también son adecuados para utilizarse en estas realizaciones.

- 5 Los ensamblados y dispositivos de este documento se introducen normalmente en una zona seleccionada utilizando el procedimiento descrito a continuación. Este procedimiento puede utilizarse para tratar diversas enfermedades. Por ejemplo, en el tratamiento de un aneurisma, el propio aneurisma se rellenará (parcial o totalmente) con las composiciones descritas en este documento.

- Técnicas convencionales de introducción y desplazamiento de catéteres que requieren alambres de guiado o
10 dispositivos de direccionamiento de flujo pueden utilizarse para acceder a la zona con un catéter. El mecanismo será tal que podrá hacerse avanzar completamente a través del catéter para colocar el dispositivo implantable en la zona destino pero, sin embargo, con una parte suficiente del extremo distal del mecanismo de suministro sobresaliendo desde el extremo distal del catéter para permitir la separación del dispositivo implantable. Para su uso en cirugías periféricas o neuronales, el mecanismo de suministro tendrá preferentemente una longitud comprendida entre 100 y
15 200 cm aproximadamente, más preferentemente una longitud comprendida entre 130 y 180 cm. El diámetro del mecanismo de suministro está normalmente en el intervalo comprendido entre 0,25 y 0,9 mm aproximadamente. Brevemente, los dispositivos oclusivos (y medios acoplados de comunicación con el agente líquido que va a infundirse) descritos en este documento están normalmente dispuestos en un elemento portador para su introducción en el catéter de suministro e introducirse en la zona elegida utilizando el procedimiento descrito a
20 continuación. Este procedimiento puede utilizarse para tratar diferentes enfermedades. Por ejemplo, en el tratamiento de un aneurisma, el propio aneurisma puede rellenarse con los materiales embólicos que provocan la formación de un émbolo y, algún tiempo después, se sustituye al menos parcialmente por un material colagenoso neovascularizado formado en torno a los dispositivos implantados.

- A través del sistema vascular se llega a la zona seleccionada utilizando una colección de catéteres y/o de alambres
25 de guiado escogidos específicamente. Resulta evidente que si la zona está en una ubicación remota, por ejemplo, en el cerebro, los procedimientos para llegar a esta zona son algo limitados. Un procedimiento aceptado ampliamente se describe en la patente estadounidense nº 4.994.069 a nombre de Ritchart, y col. Utiliza un fino catéter endovascular tal como el descrito en la patente estadounidense nº 4.739.768 a nombre de Engelson. En primer lugar, un largo catéter se introduce a través de una zona de entrada en la vasculatura. Normalmente, esto se haría a través de la arteria femoral en la ingle. Otras zonas de entrada elegidas algunas veces se encuentran en el
30 cuello y son en general ampliamente conocidas por los médicos que practican este tipo de medicina. Una vez que el elemento de introducción está en su sitio, un catéter de guiado se utiliza después para proporcionar un paso seguro desde la zona de entrada hasta una región próxima a la zona que va a tratarse. Por ejemplo, cuando se trata una zona del cerebro humano, se elegiría un catéter de guiado que se extendiera desde la zona de entrada en la arteria
35 femoral, ascendiendo a través de las largas arterias que se extienden hasta el corazón, rodeando al corazón a través de cayado aórtico, y descendiendo a través de una de las arterias que se extienden desde el lado superior de la aorta. Un alambre de guiado y un catéter neurovascular tales como los descritos en la patente a nombre de Engelson se colocan después mediante el catéter de guiado. Una vez que el extremo distal del catéter está colocado en la zona, normalmente colocando su extremo distal mediante la utilización de un material marcador radiopaco y de
40 la fluoroscopia, el catéter se vacía. Por ejemplo, si se ha utilizado un alambre de guiado para colocar el catéter, se retira del catéter y después el ensamblado, que incluye por ejemplo el dispositivo implantable en el extremo distal, se hace avanzar a través del catéter. El dispositivo se hace avanzar pasado el extremo distal del catéter y se coloca o extrude de manera precisa en la zona de tratamiento deseada. El agente líquido se infunde preferentemente después de la extrusión pero, en algunas realizaciones, puede infundirse anteriormente durante el procedimiento de
45 despliegue, por ejemplo cuando el dispositivo implantable se introduce en el catéter.

- Una vez que se ha llegado a la zona seleccionada, el dispositivo reabsorbible se extrude, por ejemplo depositándose sobre un alambre de empuje. Preferentemente, el dispositivo se dispone sobre el alambre de empuje a través de una junta que puede partirse mecánica, electrolítica, térmicamente o mediante la luz (por ejemplo, una junta de tipo GDC que puede seccionarse mediante la aplicación de calor, electrólisis, activación electrodinámica u otros
50 medios). Además, el dispositivo puede diseñarse para incluir múltiples puntos de separación. Una vez extrudidos, los dispositivos y/o los agentes líquidos se mantienen en su sitio mediante la gravedad, la forma, el tamaño, el volumen, campos magnéticos o combinaciones de los mismos. Tal y como se ha indicado anteriormente, el orden en que los componentes de la composición de oclusión vascular (por ejemplo, agente(s) líquido(s), dispositivo implantable y/u otros materiales bioactivos) se separan del catéter puede determinarse por el operario.
- 55 Modificaciones del procedimiento y del dispositivo descritos anteriormente, y de los métodos que los utilizan en conformidad con esta invención, resultarán evidentes para los expertos en esta técnica mecánica y quirúrgica. Estas variaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un ensamblado de oclusión vascular, que comprende:
 - (a) un dispositivo implantable, que comprende un material polimérico sólido y caracterizado porque comprende además:
 - 5 (b) un agente líquido que puede solvatar al menos parcialmente el material polimérico del dispositivo implantable.
2. El ensamblado según la reivindicación 1, en el que el agente líquido es al menos parcialmente miscible con la sangre.
3. El ensamblado según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además un material radiopaco.
4. El ensamblado según la reivindicación 3, en el que el material radiopaco es al menos parcialmente miscible con la sangre y al menos parcialmente miscible con el agente líquido.
- 10 5. El ensamblado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el material polimérico se selecciona a partir de un grupo que consiste en poliésteres, poliéteres, poliamidas, polifluorocarburos, tereftalato de polietileno, poliuretanos, poliacrílicos, acetato de polivinilo, acetato de celulosa, alcoholes de polivinilo, poliláctido, poliglicólido, poli(láctido-co-glicólido), poli(e-caprolactona), poli(p-dioxanona), poli(láctido-co-carbonato de trimetileno),
15 polihidroxibutirato, polihidroxi valerato, polianhídridos y poliortoésteres.
6. El ensamblado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agente líquido se selecciona a partir de un grupo que consiste en glicol de propileno, glicoles de polietileno, etanol, sulfóxido de dimetilo, N-metil-2-pirrolidona, glicofurol, solcetal, glicerol formal, acetona, alcohol de tetrahydrofurfuril, diglime, isosorburo de dimetilo y lactato de etilo.
- 20 7. El ensamblado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el material polimérico se aplica sobre la superficie del dispositivo implantable.

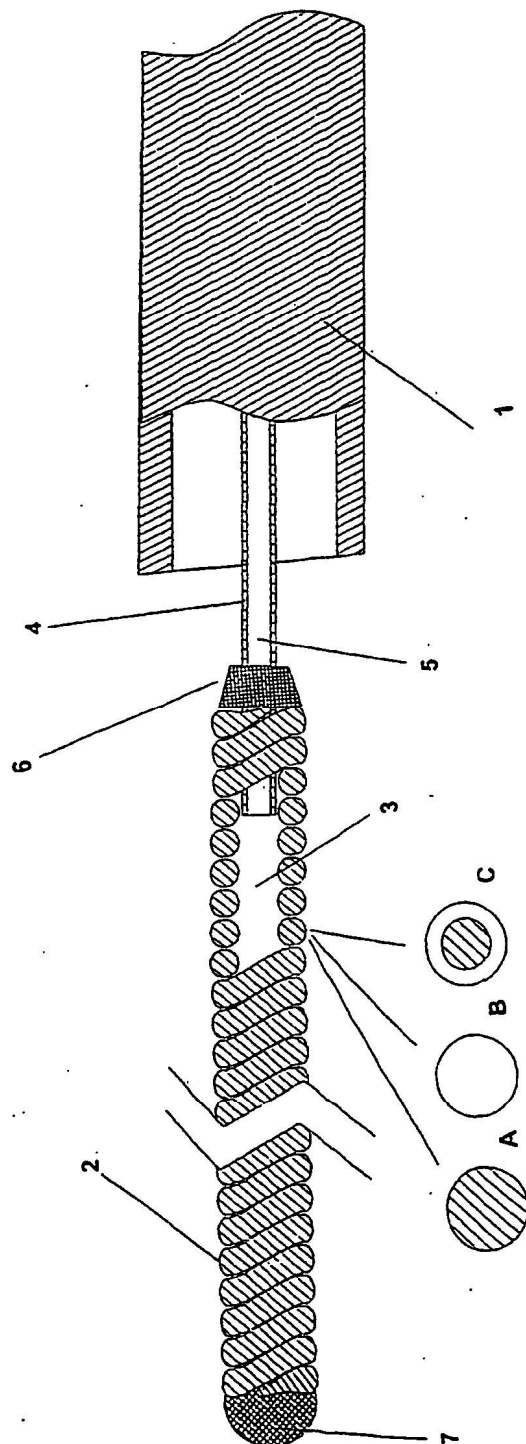


Fig. 1

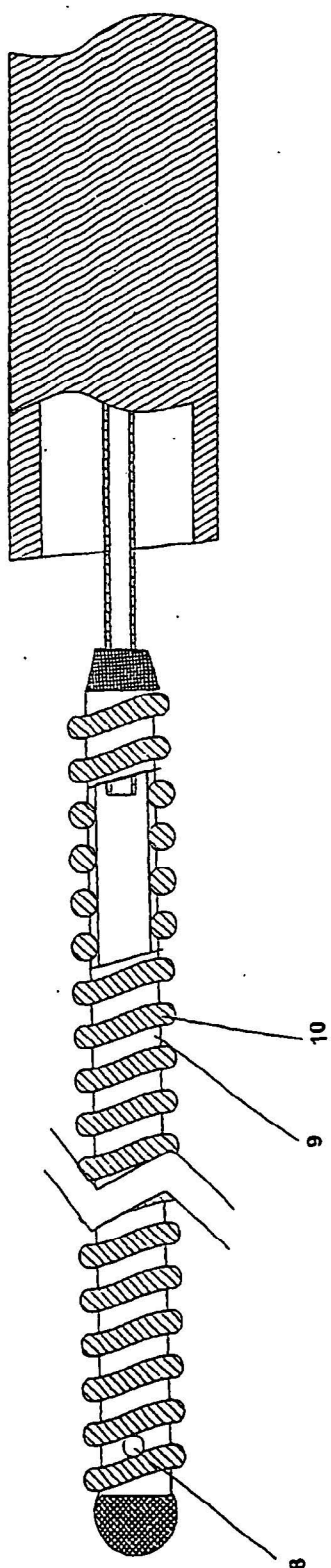


Fig. 2

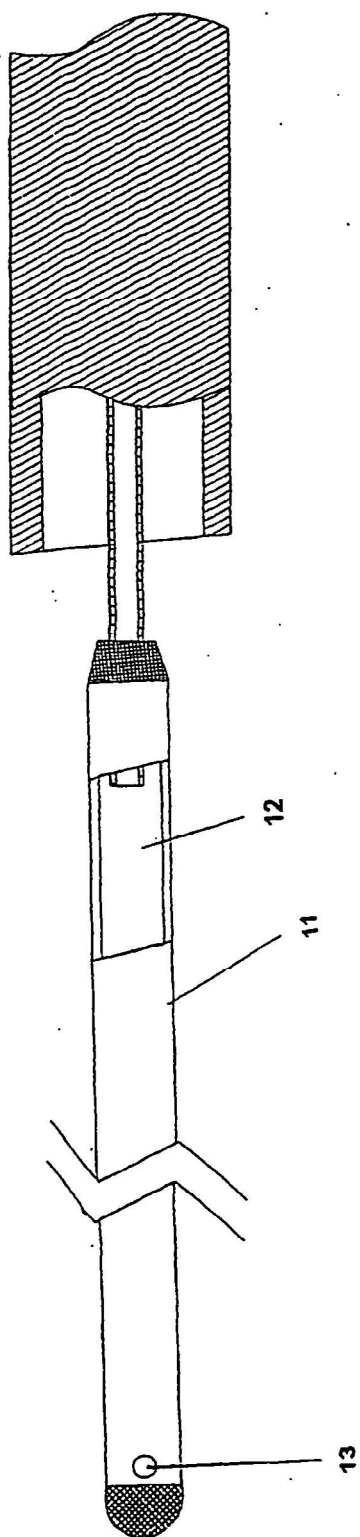


Fig. 3