

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 375**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02746465 .0**  
96 Fecha de presentación: **29.05.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1395327**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2004**

54 Título: **Elementos vasooclusores moldeados por inyección**

30 Prioridad:  
**29.05.2001 US 866892**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.07.2012**

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

72 Inventor/es:  
**PORTER, Stephen Christopher**

74 Agente/Representante:  
**Álvarez López, Fernando**

**ES 2 384 375 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

Elementos vasooclusores moldeados por inyección

5 **Campo de la invención**

Se describen composiciones y procedimientos para reparar aneurismas. En concreto, se divulgan dispositivos vasooclusores poliméricos moldeados por inyección y procedimientos para fabricar y usar estos dispositivos.

10 **Antecedentes**

Un aneurisma es una dilatación de un vaso sanguíneo (similar a un globo) que presenta un riesgo para la salud por el potencial de rotura, coagulación o disección. La rotura de un aneurisma en el cerebro produce ictus y la rotura de un aneurisma en el abdomen produce shock. Normalmente, los aneurismas cerebrales se detectan en los pacientes como resultado de una convulsión o hemorragia y pueden tener como resultado una morbilidad o mortalidad significativas.

Existen diversos materiales y dispositivos que se han usado para el tratamiento de aneurismas, incluidos microbobinas de platino y de acero inoxidable, esponjas de alcohol polivinílico (Ivalone) y otros dispositivos mecánicos. Por ejemplo, los dispositivos de vasooclusión son implementaciones o implantes quirúrgicos que se colocan dentro de la vasculatura del cuerpo humano, normalmente a través de un catéter, para bloquear el flujo a través de un vaso formando la porción de la vasculatura a través de la formación de un émbolo o para formar dicho émbolo dentro de un aneurisma que sobresale del vaso. Un dispositivo vasooclusor ampliamente usado es un solenoide de alambre que tiene enrollamientos que pueden estar dimensionados para encajar en las paredes de los vasos. (Véase, p. ej., la patente de EE.UU. nº 4.994.069 concedida a Ritchart y col.). Se han descrito otros dispositivos enrollados helicoidalmente rígidos, así como los que implican tranzas tejidas.

La patente de EE.UU. 5.354.295 y si original, la patente de EE.UU. nº 5.122.136, ambas de Guglielmi y col., describen un dispositivo embólico electrolíticamente desprendible. También se han descrito bobinas vasooclusoras que tienen poca o ninguna forma secundaria inherente. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. de propiedad conjunta números 5.690.666 y 5.826.587 de Berenstein y col. Describen bobinas que tienen poca o ninguna forma tras la introducción en el espacio vascular.

También se han usado embólicos líquidos, tales como colas de cianoacrilato y sellantes de fibrina, en sujetos animales y humanos. Véase, *por ejemplo*, *Interventional Radiology*, Dandlinger y col., ed., Thieme, N.Y., 1990:295-313; Suga y col., (1992) *No Shinkei Geka* 20(8):865-873; Moringlane y col., (1987) *Surg Neurol*28(5):361-366; Moringlane y col. (1988) *Acta Neurochir Suppl. (Wein)* 43:193-197. De estos embólicos líquidos, las colas de cianoacrilato son los únicos embólicos líquidos que actualmente están disponibles para los neurocirujanos. No obstante, con los tratamientos de cianoacrilato normalmente se ve la inflamación crónica (Herrera y col., (1999) *Neurol Med Chir (Tokyo)* 39(2):134-139) y el producto de degradación, formaldehído, es muy tóxico para los tejidos adyacentes. Véase Vinters y col. (1995) *Neuroradiology* 27:279-291. Otra desventaja de los materiales de cianoacrilato es que el polímero se adherirá tanto al vaso sanguíneo como a la punta del catéter. Por tanto, los médicos deben retraer el catéter inmediatamente después de la inyección del material embólico de cianoacrilato o existe el riesgo de adhesión del cianoacrilato y el catéter al vaso.

El documento WO 99/23954 divulga un implante para ocluir un aneurisma de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1 adjunta.

El documento WO 01/06950 divulga un dispositivo y un procedimiento para tratar un aneurisma. El procedimiento incluye proporcionar una tira polimérica y transportar dicha tira a un aneurisma. El aneurisma se llena con la tira y la tira se corta cuando el aneurisma está sustancialmente lleno.

El documento WO 92/21400 proporciona un aparato y un procedimiento para colocar un alambre vasooclusor.

Ninguno de estos documentos describe los elementos de oclusión vasculares moldeados por inyección que tienen las características descritas en el presente documento o procedimientos de fabricar y usar dichos dispositivos.

**Resumen de la invención**

Por tanto, la presente invención incluye nuevas composiciones ocluseras así como procedimientos de usar y preparar estas composiciones.

La invención está definida por la materia objeto de las reivindicaciones 1 y 2 independientes. En realizaciones preferidas, el material polimérico es absorbible, por ejemplo poliglicólido, poli-L-láctido, poli(g-etilglutamatos), polifosfaceno, polisacáridos, polioctoésteres, policaprolactona, polihidroxibutirato, polidioxanona, policarbonatos, polianhídridos, copolímeros o mezclas de los mismos, colágeno, elastina, fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, laminina, gelatina y combinaciones de los mismos. La configuración tridimensional puede ser cualquier forma, por ejemplo una configuración cilíndrica que tiene un eje longitudinal o una pluralidad de estructuras con forma (p. ej., óvalos, esferas, conos, pirámides, bloques o combinaciones de estas formas) unidas en serie.

10 La configuración tridimensional puede incluir además modificaciones adicionales, por ejemplo un dispositivo cilíndrico se puede producir con una pluralidad de canales en el mismo (p. ej., canales perpendiculares al eje longitudinal del dispositivo).

En ciertas realizaciones, cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento describen adicionalmente la etapa de proporcionar, en el elemento moldeado por inyección, una unión separable conectada de forma desprendible a un elemento empujador. En ciertas realizaciones, la(s) unión(es) separable(s) es(son) un conjunto desprendible electrolíticamente adaptado para desprenderse por aplicación de una corriente sobre dicho elemento empujador, un conjunto mecánicamente desprendible adaptado para desprenderse por movimiento o presión aplicados sobre o dentro de dicho elemento empujador; un conjunto desprendible térmicamente adaptado para desprenderse mediante liberación localizada de calor en dicha unión; un conjunto desprendible por radiación adaptado para desprenderse mediante liberación de radiación electromagnética en dicha unión o combinaciones de los mismos.

Cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento pueden comprender además etapas de producción adicionales, por ejemplo fabricando con micromáquinas el elemento moldeado por inyección; grabando químicamente el elemento moldeado por inyección; cortando con láser el elemento moldeado por inyección; y juntando una pluralidad de elementos moldeados por inyección (p. ej., soldadura, ajuste por interferencia, ajuste por fricción, inserción, soldadura ultrasónica, soldadura térmica y unión con disolvente). Se puede realizar más de una etapa de producción adicional con el mismo dispositivo. Adicionalmente, el polímero se puede mezclar con uno o más materiales adicionales, por ejemplo uno o más materiales radiopacos (p. ej., tántalo, óxido de tántalo, tungsteno, óxido de bismuto, sulfato de bario, platino y oro) y/o uno o más materiales bioactivos. En ciertas realizaciones, el moldeo por inyección comprende moldeo por inserción de un alambre metálico dentro de la configuración tridimensional.

35 En otro aspecto, la invención incluye un dispositivo vasooclusor producido por cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

En otro aspecto más, la invención incluye un dispositivo vasooclusor que comprende al menos un material polimérico, en el que dicho dispositivo está formado y desplegado en una configuración tridimensional. Preferentemente, el dispositivo se forma mediante técnicas de moldeo por inyección.

Además, en realizaciones preferidas, el dispositivo vasooclusor comprende al menos un polímero absorbible o biodegradable, por ejemplo poliglicólido, poli-L-láctido, poli(g-etilglutamatos), polifosfaceno, polisacáridos, polioctoésteres, policaprolactona, polihidroxibutirato, polidioxanona, policarbonatos, polianhídridos, copolímeros o mezclas de los mismos, colágeno, elastina, fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, laminina, gelatina y combinaciones de los mismos. La configuración tridimensional puede ser cualquier forma, por ejemplo una configuración cilíndrica que tiene un eje longitudinal o una pluralidad de estructuras con forma (p. ej., óvalos, esferas, conos, pirámides, bloques o combinaciones de estas formas) unidas en serie.

50 La configuración tridimensional puede incluir además modificaciones adicionales, por ejemplo un dispositivo cilíndrico puede incluir una pluralidad de canales en el mismo (p. ej., canales perpendiculares al eje longitudinal del dispositivo).

En ciertas realizaciones, cualquiera de los dispositivos descritos en el presente documento comprenden una unión separable conectada de forma desprendible a un elemento empujador. En ciertas realizaciones, la(s) unión(es) separable(s) es(son) un conjunto desprendible electrolíticamente adaptado para desprenderse por aplicación de una corriente sobre dicho elemento empujador, un conjunto mecánicamente desprendible adaptado para desprenderse por movimiento o presión aplicados sobre o dentro de dicho elemento empujador; un conjunto desprendible térmicamente adaptado para desprenderse mediante liberación localizada de calor en dicha unión; un conjunto desprendible por radiación adaptado para desprenderse mediante liberación de radiación electromagnética en dicha unión o combinaciones de los mismos.

Cualquiera de los dispositivos descritos en el presente documento pueden modificarse además mediante, por ejemplo fabricación con micromáquinas el elemento moldeado por inyección; grabado químico del elemento moldeado por inyección; corte con láser del elemento moldeado por inyección; y unión de una pluralidad de elementos moldeados por inyección (p. ej., soldadura, ajuste por interferencia, ajuste por fricción, inserción, soldadura ultrasónica, soldadura térmica y unión con disolvente). Un único dispositivo puede incluir una o más de dichas modificaciones. Adicionalmente, el dispositivo puede incluir uno o más materiales adicionales, por ejemplo uno o más materiales radiopacos (p. ej., tántalo, óxido de tántalo, tungsteno, óxido de bismuto, sulfato de bario, platino y oro) y/o uno o más materiales bioactivos. En ciertas realizaciones, el moldeo por inyección comprende moldeo por inserción de un alambre metálico dentro de la configuración tridimensional.

Estas y otras realizaciones de la invención objeto serán fáciles para los expertos en la técnica a la luz de la divulgación del presente documento.

**Breve descripción de las figuras**

La FIG. 1 representa un ejemplo de dispositivo vasooclusor de moldeado sencillo no conforme a la invención, que tiene una configuración generalmente tubular y lineal con canales espaciados a lo largo de la longitud del dispositivo.

La FIG. 2 representa otro ejemplo de dispositivo vasooclusor de moldeado sencillo no conforme a la invención, que tiene una configuración generalmente de una serie de elementos conformados unidos entre sí.

La FIG. 3 representa un ejemplo de tira de elementos moldeados unidos entre sí para proporcionar una configuración general de tipo espiral.

**Descripción de la invención**

Se describen composiciones oclusoras (p. ej., embólicas). Las composiciones descritas en el presente documento encuentran uso en indicaciones vasculares y neurovasculares y son particularmente útiles a la hora de tratar aneurismas, por ejemplo vasculatura de diámetro pequeño, curvada o, de otro modo, difícil de acceder, por ejemplo aneurismas cerebrales. Los procedimientos de fabricación y uso de estos elementos vasoocclusores también forman un aspecto de la presente invención. Las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento son particularmente útiles cuando el elemento está compuesto principal o completamente por material polimérico, por ejemplo material polimérico absorbible.

Las ventajas de la presente invención incluyen, entre otros, (i) producción de elementos poliméricos no espirales; (ii) producción de materiales poliméricos (p. ej., dispositivos vasoocclusores parcial o completamente absorbibles) sin la necesidad de enrollar y/o termoestables que pueden ser técnicamente difíciles; (iii) reducir o eliminar variaciones (p. ej., diámetro, resistencia etc.) de los elementos vasoocclusores poliméricos; y (iv) producción rentable de elementos poliméricos, por ejemplo mediante el uso de automatización.

Cabe indicar que, como se usa en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “uno”, “una” y “el/la” incluyen las referencias en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un polímero” incluye una mezcla de dos o más de estos polímeros y similares.

Por tanto, en el presente documento se describen nuevos elementos vasoocclusores moldeados por inyección y nuevos procedimientos de fabricación de estos elementos. Al contrario que los elementos vasoocclusores poliméricos previamente descritos, los dispositivos descritos en el presente documento no tienen una geometría helicoidal primaria (es decir, no se fabrican en un proceso de dos etapas de enrollado helicoidal de un alambre para formar una bobina y, después, enrollar la bobina en una forma tridimensional). En su lugar, los elementos reivindicados no están enrollados helicoidalmente y se producen mediante moldeo por inyección, moldeo por inyección reacción, extrusión o similares. Además, al contrario que los elementos vasoocclusores conocidos que asumen una configuración secundaria (p. ej., la configuración tridimensional) tras la extrusión del catéter de despliegue, los elementos moldeados por inyección descritos en el presente documento normalmente están formados en sus configuraciones tridimensionales antes del despliegue y se liberan y despliegan en estas configuraciones secundarias. Adicionalmente, al contrario que la mayoría de los dispositivos poliméricos no moldeados por inyección, las configuraciones transversales de ciertas realizaciones de los dispositivos moldeados por inyección descritos en el presente documento normalmente varían a lo largo de la longitud del dispositivo. En otras palabras, en contraste con las bobinas helicoidales enrolladas regularmente, muchos de los dispositivos moldeados por inyección no tendrán ninguna sección transversal continua a lo largo del eje longitudinal.

Como se usa en el presente documento, el término “moldeado por inyección” se refiere en sentido general a cualquier técnica para formar polímeros en las configuraciones deseadas, incluidas extrusión, moldeo, moldeo por

inserción, moldeo de reacción y similares. Dichas técnicas se conocen en la técnica. Además, las técnicas de microfabricado (p. ej., láser u otra micromaquinaria) también se pueden usar en la fabricación de los dispositivos vasooclusores descritos en el presente documento, por ejemplo para crear orificios y/o canales en el material moldeado.

5

Por tanto, en ciertas realizaciones, los elementos vasooclusores descritos en el presente documento se forman usando un molde. El diseño de los moldes para las inyecciones, guías (en frío y en caliente), puertas, ventilaciones, distribución de la cavidad y sistemas de expulsión, también están dentro del ámbito del experto en la técnica a la luz de las enseñanzas del presente documento que, por primera vez, aplican técnicas de moldeo por inyección a la fabricación y uso de dispositivos vasooclusores. Los elementos producidos mediante moldeo por inyección son significativamente menos propensos a variabilidad (p. ej., en diámetro y/o resistencia a la tracción) al tiempo que mantienen las características deseadas de oclusión y/o flexibilidad. Procesos de moldeo adecuados incluyen el proceso de moldeo convencional (en el que se hace circular de forma continua un refrigerante, como agua o aceite, por el molde mientras que se regula la temperatura del molde con un controlador, tal como un termostato o un enfriador); procesos de enfriado pulsado (en los que se diseña un colector para pulsar agua fría a través del sistema a tiempos seleccionados, por ejemplo una vez que se alcanza la temperatura deseada); moldeo asistido por gas; procesos de alimentación múltiple; coinyección y moldeo de tipo sándwich y similares. Para una revisión de las técnicas de moldeo por inyección véase, por ejemplo, *Medical Device & Diagnostic Industry Magazine*, abril de 1998, historia de la portada y artículos y columnas adjuntas.

20

Los elementos vasooclusores de la presente invención tienen una pluralidad de elementos moldeados que se unen para formar la configuración deseada.

La FIG. 1 muestra una realización de ejemplo de un elemento moldeado sencillo que no está dentro del alcance de la presente invención, en la que la estructura cilíndrica global **10** incluye una pluralidad de canales rectangulares espaciados **20** de forma uniforme en su interior. Los canales se pueden formar durante el moldeo o pueden formarse después del moldeo, mediante, por ejemplo, técnicas de microfabricado, láser y/o de grabado químico. Las áreas sombreadas indican canales que miran hacia la vista, mientras que las líneas discontinuas indican canales en la parte trasera de la estructura cilíndrica. Será evidente que los canales no tienen que estar espaciados uniformemente sobre la superficie exterior del elemento y, además, que estos canales pueden tener las mismas forma y/o dimensiones, o similares, o que sus dimensiones pueden variar a través del eje longitudinal del dispositivo. Como se muestra en la FIG. 1, los canales son, preferentemente, perpendiculares al eje longitudinal del dispositivo. Como alternativa, uno o más de los canales pueden formar un ángulo de 0 a 90 ° (o cualquier valor intermedias) con respecto al plano del eje longitudinal del dispositivo.

35

La FIG. 2 muestra otro ejemplo de elemento de moldeo sencillo que no está dentro del alcance de la presente invención, que tiene el aspecto de una serie de elementos **40** con formas similares unidos entre sí. En realizaciones de moldeo sencillo, como se muestra en la FIG. 2, los elementos unidos no son componentes separados. Además, será evidente que estos elementos unidos pueden tener prácticamente cualquier forma tridimensional, por ejemplo, de tipo esfera, ovoide, cónica, piramidal, discos, bloques (incluidos cubos y bloques con más de 6 lados) y similares. Se pueden usar diferentes formas y/o tamaños en el mismo elemento vasooclusor. Adicionalmente, la naturaleza del componente de unión (p. ej., la dimensión, la oquedad etc.) puede variar entre diferentes elementos.

La FIG. 3 muestra una realización de ejemplo de un elemento vasooclusor moldeado por inyección formado a partir de una pluralidad de elementos moldeados individualmente unidos entre sí después del moldeo. Como en la FIG. 2, la FIG. 3 muestra una realización en la que el aspecto global del dispositivo es una serie de elementos de forma similar unidos entre sí. De nuevo, los componentes conformados pueden tener cualquier forma tridimensional y cada componente individual puede variar de forma y/o dimensión.

Por tanto, los dispositivos vasooclusores moldeados por inyección están compuestos por diversos materiales y pueden tomar diversas formas y/o configuraciones. Los dispositivos vasooclusores absorbibles trenzados también están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Además, también está dentro del alcance de la presente invención que el dispositivo vasooclusor comprende formas o estructuras distintas a las mostradas en las Figuras, por ejemplo esferas, elipses, espirales, formas en forma de 8, etc. También se pueden diseñar y fabricar configuraciones resistencias al estiramiento incluyendo, por ejemplo características estructurales (p. ej., líneas, canales etc.) en el molde que imparten resistencia al estiramiento.

Las configuraciones descritas en el presente documento también se pueden crear mediante canales de microfabricación en localizaciones deseadas de una estructura esencialmente tipo tubo. También será evidente que los elementos vasooclusores descritos en el presente documento no tienen que ser lineales y que se pueden introducir curvas o ángulos en la configuración gomal usando moldes adecuados, modificaciones posmoldeo (p. ej., calentando a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del material polimérico o plastificando para conseguir los giros o ángulos deseados) y/o proporcionando uniones en ángulos adecuados entre elementos

60

moldeados individuales. Estas uniones se pueden proporcionar mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo, entre otros, soldado, fricción, interbloques mecánicos, adhesivos, unión con disolvente, formación de tiras, soldadura ultrasónica, soldadura térmica y similares.

- 5 En un aspecto, los elementos de moldeo por inyección comprenden un polímero absorbible adecuado en la oclusión de aneurismas. El término "absorbible" se refiere a cualquier agente que, con el tiempo, ya no se puede identificar en el lugar de la aplicación en la forma en la que se inyectó, porque se han eliminado mediante, por ejemplo, degradación, metabolismo, disolución o cualquier procedimiento de eliminación pasiva o activa. Los dispositivos vasoocclusores absorbibles se describen con detalle en la solicitud de patente de propiedad conjunta titulada
- 10 "Miembro vasoocclusor implantable absorbible" presentada esta misma fecha. En realizaciones preferidas, el polímero es absorbible, por ejemplo poliglicólico, poli-L-láctido, poli(g-etilglutamatos), polifosfaceno, polisacáridos, poliortoésteres, policaprolactona, polihidroxibutirato, polidioxanona, policarbonatos, polianhídridos, copolímeros de uno de estos polímeros y/o mezclas de estos polímeros. Ejemplos no limitantes de proteínas bioabsorbibles incluyen hidrogeles biodegradables polisacáridos y sintéticos, colágeno, elastina fibrinógeno, fibronectina, vitronectina,
- 15 laminina y gelatina. Muchos de estos materiales están disponibles comercialmente. Las composiciones que contienen fibrina están disponibles comercialmente en, por ejemplo, Baxter. Las composiciones que contienen colágeno están disponibles comercialmente en, por ejemplo, Cohesion Technologies, Inc., Palo Alto, California. Las composiciones que contienen fibrinógeno se describen en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 6.168.788 y 5.290.552. Como será evidente con facilidad, los materiales absorbibles se pueden usar solos o en cualquier
- 20 combinación entre sí y/u otros materiales.

Además, los dispositivos vasoocclusores moldeados por inyección de la presente invención también pueden usarse en combinación con componentes adicionales. Por ejemplo, se pueden usar materiales lubricantes (p. ej., hidrófilos) para recubrir el dispositivo moldeado por inyección, con el fin de facilitar la liberación. También se pueden incluir uno

25 o más materiales bioactivos. El término "bioactivo" se refiere a cualquier agente que exhibe efectos *in vivo*, por ejemplo un agente trombolítico, un agente terapéutico o similares. Ejemplos no limitantes de materiales bioactivos incluyen citocinas; moléculas de la matriz extracelular (p. ej., colágeno); oligoelementos (p. ej., cobre); y otras moléculas que estabilizan la formación de trombos o inhiben la lisis de coágulos (p. ej., proteínas o fragmentos funcionales de proteínas, incluidos, entre otros, el Factor XIII,  $\alpha_2$ -antiplasmina, inhibidor 1 del activador del

30 plasminógeno (PAI-1) o similares. Ejemplos no limitantes de citocinas que se pueden usar solas o en combinación en la práctica de la presente invención incluyen, el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y similares. Las citocinas, las moléculas de la matriz extracelular y las moléculas estabilizantes de trombos (p. ej., Factor XIII, PAI-1 etc.) están disponibles comercialmente en varios

35 proveedores, tales como, por ejemplo, Genzyme (Framingham, MA), Genentech (South San Francisco, CA), Amgen (Thousand Oaks, CA), R&D Systems e Immunex (Seattle, WA). Adicionalmente, los polipéptidos bioactivos se pueden sintetizar de forma recombinante, ya que la secuencia de muchas de estas moléculas también está disponible en, por ejemplo, la base de datos GenBank. Por tanto, se pretende que la invención incluya el uso de ADN o ARN que codifica cualquiera de las moléculas bioactivas. También se pueden incluir células (p. ej.,

40 fibroblastos, células madre etc.). Dichas células pueden modificarse genéticamente. Además, se pretende que, aunque no siempre se indica explícitamente, las moléculas que tengan una actividad biológica similar a la de las citocinas silvestres o purificadas, las moléculas de la matriz extracelular y las proteínas estabilizantes de trombos (p. ej., producidas de forma recombinante o mutantes de las mismas) y el ácido nucleico que codifica estas moléculas se usen dentro del espíritu y alcance de la invención. Adicionalmente, un técnico experto podrá

45 determinar fácilmente la cantidad y la concentración de embólico líquido y/u otros materiales bioactivos útiles en la práctica de la invención y se entenderá que se puede usar cualquier combinación de materiales, concentración o dosis, con la condición de que no sea perjudicial para el sujeto.

También puede ser deseable incluir uno o más materiales radiopacos para usar en la visualización de los

50 dispositivos *in situ*. Por tanto, los dispositivos moldeados por inyección pueden recubrirse o mezclarse con materiales radiopacos, tales como metales (p. ej., partículas de tántalo, oro o platino); sulfato de bario; subcarbonato de bismuto o similares.

También se proporcionan procedimientos de fabricación de los dispositivos vasoocclusores poliméricos. Los

55 dispositivos vasoocclusores descritos en el presente documento normalmente se forman mediante técnicas de moldeo por inyección, como se ha descrito anteriormente, para formar un tamaño y una forma adecuadas para que se adapten cómodamente dentro de una cavidad vascular (p. ej., un aneurisma o, quizás, una fístula).

#### **Procedimientos de uso**

60

Las composiciones embólicas descritas en el presente documento a menudo se introducen en un sitio seleccionado usando el procedimiento que se indica más adelante. Este procedimiento se puede usar para tratar varias

enfermedades. Por ejemplo, en el tratamiento de un aneurisma, el propio aneurisma se llenará (parcial o completamente) con las composiciones descritas en el presente documento.

Se pueden usar inserción convencional de catéter y técnicas de navegación que implican dispositivos dirigidos por guías o por flujo para acceder al sitio con un catéter. El mecanismo será tal que pueda avanzar completamente a través del catéter para colocar el dispositivo vasooclusor moldeado por inyección en el sitio diana, pero con una porción suficiente del extremo distal del mecanismo de liberación sobresaliendo del extremo distal del catéter para permitir el desprendimiento del dispositivo vasooclusor implantable. Para usar en cirugías periféricas o nerviosas, el mecanismo de liberación tendrá normalmente una longitud de aproximadamente 100-200 cm, más normalmente una longitud de 130-180 cm. Habitualmente, el diámetro del mecanismo de liberación estará en el intervalo de 0,25 a aproximadamente 0,90 mm. En resumen, los embólicos líquidos y/o dispositivos vasooclosores descritos en el presente documento normalmente se cargan en un transportador para la introducción en el catéter de liberación y se introducen en el sitio escogido usando el procedimiento que se indica más adelante. Este procedimiento se puede usar para tratar varias enfermedades. Por ejemplo, en el tratamiento de un aneurisma, el propio aneurisma se puede llenar con los embólicos (p. ej., dispositivos mecánicos, miembros vasooclosores moldeados por inyección y/o embólicos líquidos y materiales bioactivos) que producen la formación de un émbolo y, un poco más tarde, se sustituye al menos parcialmente por material colagenoso neovascularizado formado alrededor de los dispositivos vasooclosores implantados.

Un sitio seleccionado se alcanza a través del sistema vascular usando una serie de catéteres y/o guías elegidos específicamente. Está claro que si el sitio estará en una ubicación remota, por ejemplo en el cerebro, los procedimientos para alcanzar este lugar están algo limitados. Un procedimiento ampliamente aceptado se encuentra en la patente de EE.UU. n° 4.994.069 concedida a Ritchart y col. Usa un fino catéter endovascular, tal como el que se encuentra en la patente de EE.UU. n° 4.739.768, de Engelson. En primer lugar, se introduce un catéter grande a través de un sitio de entrada en la vasculatura. Normalmente, esto se realizaría a través de la arteria femoral en la ingle. Otros sitios de entrada que en ocasiones se escogen se encuentran en el cuello y, en general, son bien conocidos por los médicos que practican este tipo de medicina. Una vez que se ha colocado el introductor, se usa un catéter guía para proporcionar un paso seguro desde el sitio de entrada a una región cerca del sitio que se va a tratar. Por ejemplo, al tratar un sitio en el cerebro humano, se escogería un catéter guía que se extendería desde el sitio de entrada en la arteria femoral, en sentido ascendente a través de las arterias grandes extendiéndose hacia el corazón, alrededor del corazón a través del arco aórtico y, en sentido descendente a través de una de las arterias que se extienden desde el lado superior de la aorta. Después, un catéter guía y neurovascular tal como el descrito en la patente de Engelson se colocan a través del catéter guía. Una vez que el extremo distal del catéter se coloca en el sitio, a menudo localizando su extremo distal a través del uso del material marcador radiopacos y fluoroscopia, el catéter se retira. Por ejemplo, si se ha usado una guía para colocar el catéter, se retira del catéter y, después, se hace avanzar el conjunto, incluyendo, por ejemplo, el dispositivo vasooclusor absorbible en el extremo distal, a través del catéter.

Una vez que se ha llegado al sitio seleccionado, el dispositivo vasooclusor absorbible se extruye, por ejemplo cargando en un alambre empujador. Preferentemente, el dispositivo vasooclusor se carga sobre el alambre empujador a través de una unión mecánica o electrolíticamente escindible (p. ej., una unión de tipo GDC que se puede separar mediante aplicación de calor, electrólisis, activación electrodinámica u otros medios). Adicionalmente, el dispositivo vasooclusor se puede diseñar para incluir múltiples puntos de desprendimiento, como se describe en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad conjunta titulada "MECANISMO DE DESPRENDIMIENTO EN MÚLTIPLES PUNTOS ACTIVADO POR LUZ". Se mantienen en su lugar por gravedad, forma, tamaño, volumen, campo magnético o combinaciones de los mismos.

Las modificaciones del procedimiento y los dispositivos vasooclosores descritos anteriormente, y los procedimientos de uso de acuerdo con la presente invención serán evidentes para los expertos en esta técnica mecánica y quirúrgica. Se pretende que estas variaciones entran dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para producir un elemento vasooclusor moldeado por inyección para ocluir una vasculatura, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- 5 moldear individualmente una pluralidad de elementos; y
- unir la pluralidad de los elementos moldeados individualmente a través de un elemento de unión tras el moldeo, siendo el elemento de unión un alambre polimérico o un alambre metálico dúctil,
- en el que
- 10 los elementos moldeados individualmente tienen, cada uno, una forma tridimensional que es ovoide, esférica, cónica o piramidal, y
- estando los elementos moldeados individualmente unidos extremo con extremo a través del elemento de unión.
2. Un elemento vasooclusor moldeado por inyección para ocluir una vasculatura, que comprende:
- 15 una pluralidad de elementos moldeados individualmente; y
- un elemento de unión, siendo el elemento de unión un alambre polimérico o un alambre metálico dúctil, en el que la pluralidad de los elementos moldeados individualmente están unidos a través del elemento de unión,
- en el que
- 20 los elementos moldeados individualmente tienen, cada uno, una forma tridimensional que es ovoide, esférica, cónica o piramidal, y
- estando los elementos moldeados individualmente unidos extremo con extremo a través del elemento de unión.
3. El dispositivo vasooclusor de la reivindicación 2, en el que el dispositivo vasooclusor comprende al
- 25 menos un polímero absorbible o biodegradable.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el material polimérico absorbible se selecciona del grupo que consiste en poliglicólido, poli-L-láctido, poli(g-etilglutamatos), polifosfaceno, polisacáridos, polioctoésteres, policaprolactona, polihidroxibutirato, polidioxanona, policarbonatos, polianhídridos, copolímeros o mezclas de los
- 30 mismos, colágeno, elastina, fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, laminina, gelatina y combinaciones de los mismos.
5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, que además comprende la etapa de mezclar uno o más materiales radiopacos con el polímero.



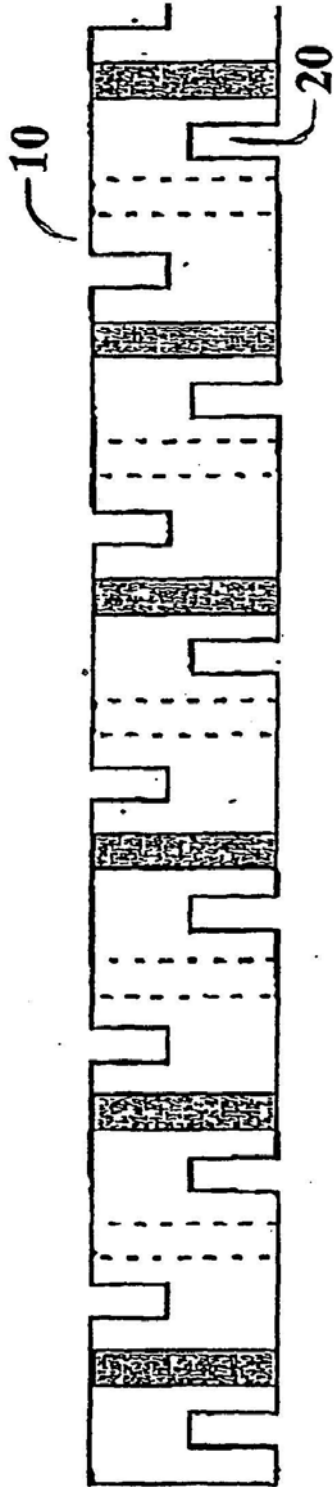


FIGURA 1

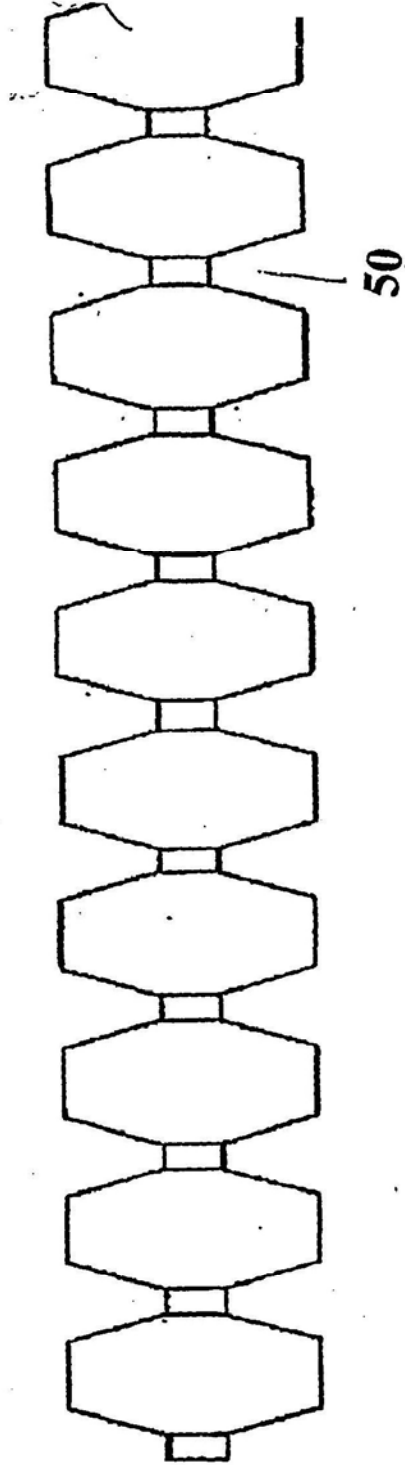


FIGURA 2

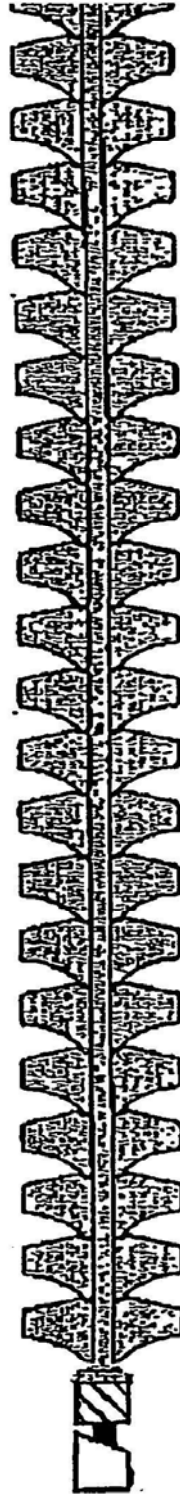


FIGURA 3