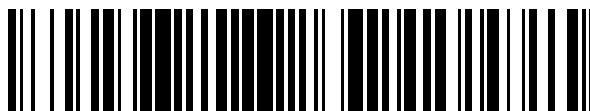


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 763**

51 Int. Cl.:  
**A61B 17/12** (2006.01)  
**A61L 31/04** (2006.01)  
**A61L 31/12** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01108754 .1**  
96 Fecha de presentación: **06.04.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1142535**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2001**

54 Título: **Dispositivo de embolización**

30 Prioridad:  
**07.04.2000 US 196017 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.11.2012**

73 Titular/es:  
**COLLAGEN MATRIX, INC. (100.0%)**  
**509 COMMERCE STREET**  
**FRANKLIN LAKES, NEW JERSEY 078, US**

72 Inventor/es:  
**LI, SHU-TUNG;**  
**LIN, HORNG-BAN y**  
**YUEN, DEBBIE**

74 Agente/Representante:  
**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 391 763 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Dispositivo de embolización.

## 5 ANTECEDENTES

**[0001]** Un dispositivo de embolización es un implante quirúrgico que se coloca en un sitio abierto en la vasculatura del cuerpo humano. El dispositivo se introduce normalmente a través de un catéter en el sitio abierto para una terapia endovascular, por ejemplo, para controlar un sangrado interno, para interrumpir el suministro sanguíneo a los tumores o para aliviar la presión en las paredes de los vasos en la zona donde hay un aneurisma. Por ejemplo, un dispositivo implantable basado en filamentos es útil para la reparación de ligamentos y tendones, para la reparación vascular como un soporte externo de injertos vasculares para impedir torsiones y para el tratamiento de aneurismas tal como el llenado del espacio del saco del aneurisma. Véanse la patente estadounidense nº 5.263.984, el documento de Li et al. (1997) *Trans. Soc Biomaterials* 407 y el documento de Molyneux et al. (1995) *J. Neurosurg.* 83: 129.

**[0002]** Se han utilizado varios materiales para fabricar un dispositivo de embolización de este tipo. Por ejemplo, un dispositivo basado en filamentos está hecho de un elemento pesado tal como un metal pesado por sí mismo (por ejemplo, acero inoxidable basado en hierro, nitinol basado en una aleación de níquel y titanio, o platino) o de una combinación de un elemento pesado y un material polimérico. Es visible mediante un análisis de rayos X y, por lo tanto, la posición del dispositivo puede localizarse y visualizarse de manera precisa una vez que el dispositivo se haya dispuesto o implantado *in vivo*. Sin embargo, hay muchas aplicaciones médicas en las que un dispositivo hecho de un elemento pesado por sí mismo no es adecuado, tal como en la reparación de ligamentos y tendones, donde las propiedades biomecánicas de los metales no son compatibles con el ligamento y tendón naturales.

**[0003]** El documento EP 0 747 014 A1 desvela un dispositivo de embolización que comprende una matriz que incluye un material radioopaco intercalado en un material biocompatible y biopolimérico que puede adoptar una forma extendida lineal o una forma relajada plegada, estando cubierta la matriz por un trenzado de fibra. El documento EP 0 747 014 A1 no desvela el entrecruzamiento de la matriz comprendida por el dispositivo de embolización.

**[0004]** El documento US 5.432.849 se refiere a un dispositivo vasooclusivo. Más en particular, en el documento US 5.423.849 se desvela un trenzado de vasooclusión tubular tejido a partir de al menos fibras radioopacas.

**[0005]** Ambos documentos no desvelan un dispositivo de embolización que comprende una matriz y una funda revestida producida cubriendo la matriz con una disolución que incluye un material biocompatible y biopolimérico.

## 40 RESUMEN

**[0006]** Esta invención se refiere a un dispositivo de embolización para ocluir un vaso según la reivindicación 1. Este dispositivo incluye una matriz hecha de un material biocompatible y biopolimérico y de un material radioopaco, donde el material radioopaco está intercalado en el material biocompatible y biopolimérico. La matriz puede incluir además otros agentes, por ejemplo un factor de crecimiento, un agente de coagulación o un agente tensoactivo. La matriz de esta invención puede adoptar una forma extendida lineal o una forma relajada plegada. Puede ser una construcción de un solo filamento o de múltiples filamentos. El material biocompatible y biopolimérico es biodegradable.

**[0007]** En un aspecto, el dispositivo de embolización de esta invención incluye una matriz que adopta una forma extendida lineal o una forma relajada plegada. Una forma extendida lineal que la matriz puede adoptar no está enrollada, la cual puede plegarse en una forma relajada, tal como una forma esférica, una forma aleatoria o una forma enrollada de manera cilíndrica. Otra forma extendida lineal que la matriz puede adoptar es una forma enrollada, la cual también puede plegarse en una forma relajada, tal como una forma esférica, una forma aleatoria o una forma enrollada de manera cilíndrica. La matriz extendida enrollada define un canal, en el que puede estar dispuesta además una hebra. La hebra puede estar hecha de un material biocompatible y biopolimérico y adoptar la forma extendida lineal o la forma relajada plegada como parte de la matriz. Puede ser una construcción de un solo filamento o de múltiples filamentos. Preferentemente, la hebra está hecha de un material biocompatible y biopolimérico que es biodegradable. Opcionalmente, la hebra está hecha de un material biocompatible y biopolimérico en el que está intercalado un material radioopaco.

**[0008]** En otro aspecto, el dispositivo de embolización de esta invención incluye una funda que rodea a la matriz, donde la funda está hecha de un material biocompatible y biopolimérico. La funda puede incluir además otros agentes, por ejemplo, un factor de crecimiento, un agente de coagulación o un agente tensoactivo. Tal y como se ha

descrito anteriormente, la matriz puede adoptar una forma extendida lineal, tal como una forma no enrollada, una forma enrollada o una bobina que define un canal en el que puede estar dispuesta además una hebra, y la funda también puede adoptar una forma extendida lineal. El dispositivo de embolización que incluye la matriz y la funda puede adoptar una forma relajada plegada, tal como una forma esférica, una forma aleatoria o una forma enrollada de manera cilíndrica. Preferentemente, la funda está hecha de un material biocompatible y biopolimérico que es biodegradable. Opcionalmente, la funda está hecha de un material biocompatible y biopolimérico en el que está intercalado un material radioopaco.

**[0009]** El dispositivo de embolización de esta invención incluye una matriz y una funda. El material biocompatible y biopolimérico utilizado para este dispositivo puede ser un colágeno (por ejemplo, colágenos del tipo I al tipo XIV). Tal y como se ha descrito anteriormente, la matriz puede adoptar una forma extendida lineal, tal como una forma no enrollada, una forma enrollada o una bobina que define un canal en el que está dispuesta además una hebra, y la hebra, si la hubiera, también está en su forma extendida lineal. El dispositivo de embolización que incluye la matriz y la funda puede adoptar una forma relajada plegada, tal como una forma esférica, una forma aleatoria o una forma enrollada de manera cilíndrica. Opcionalmente, la funda está hecha de colágeno en el que está intercalado un material radioopaco.

**[0010]** En este documento también se describe un procedimiento de preparación de un dispositivo de embolización para ocluir un vaso. El procedimiento incluye las etapas de preparar una dispersión o una disolución de una mezcla formada por un material biocompatible y biopolimérico y un material radioopaco; reconstituir la mezcla a partir de la dispersión o la disolución para formar un filamento; fabricar una matriz adecuada para una terapia endovascular, por ejemplo, con un filamento o múltiples filamentos; entrecruzar la matriz; y secar la matriz. Como alternativa, el procedimiento incluye las etapas de fabricar una matriz y una funda adecuadas para una terapia endovascular, por ejemplo con un filamento o múltiples filamentos; entrecruzar la matriz y la funda; y secar la matriz y la funda. La matriz y la funda pueden cubrirse con un agente lubricante, por ejemplo, ácido hialurónico, para facilitar su suministro.

**[0011]** Los detalles de esta invención se muestran en los dibujos adjuntos y en la siguiente descripción. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción, los dibujos y las reivindicaciones.

## DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0012]** En los dibujos, los cuales no están dibujados a escala:

las FIG. 1A a 1F son vistas esquemáticas que ilustran las formas extendidas lineales que el dispositivo de embolización de esta invención puede adoptar. El dispositivo puede incluir una matriz que está en la forma extendida de una forma no enrollada 1A, una forma enrollada 1C o una bobina que define un canal en el que puede estar dispuesta una hebra 1E. El dispositivo puede incluir una matriz y una funda que adopta una forma extendida lineal al igual que la matriz, donde la matriz puede estar en la forma extendida de una forma no enrollada 1B, una forma enrollada 1D o una bobina que define un canal en el que puede estar dispuesta una hebra 1F. Las FIG. 2A a 2C son vistas esquemáticas que ilustran las formas relajadas plegadas que el dispositivo de embolización de esta invención puede adoptar. La forma relajada puede ser una forma esférica 2A, una forma aleatoria 2B o una forma enrollada de manera cilíndrica 2C.

**[0013]** Los mismos símbolos de referencia de los diversos dibujos indican los mismos elementos.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### 50 Materiales

**[0014]** El término “biocompatible y biopolimérico” se refiere a un polímero que presenta una serie de subunidades de un tipo apropiado, por ejemplo un aminoácido, que es compatible con los tejidos humanos. El material biocompatible y biopolimérico puede tener efectos *in vivo*, tal como trombogenicidad o similares. La trombogenicidad se utiliza para hacer referencia a cualquier sustancia que incremente o favorezca la adhesión de cualquiera de los componentes de la sangre o el plasma, incluyendo pero sin limitarse a, células sanguíneas, plaquetas y otros componentes transportados por la sangre que den lugar a la formación de coágulos en la sangre. El material biocompatible y biopolimérico puede ser una proteína (por ejemplo, colágeno, gelatina, fibrina o seda) o un polisacárido (por ejemplo, ácido hialurónico o ácido alginico). En un aspecto de esta invención, el material biocompatible y biopolimérico es colágeno. En particular, el colágeno, por ejemplo colágeno de tipo I, puede aislarse con respecto a los tejidos humanos o de animales, tales como tendones, piel, huesos o ligamentos. Véase, por ejemplo, el documento de Miller y Rhodes (1982), *Methods in Enzymology* 82: 33 – 64. Puede purificarse adicionalmente mediante un procedimiento de conservación de un péptido terminal, es decir, un telopéptido (véase, por ejemplo, la patente estadounidense nº 3.114.593), o, como alternativa, mediante un procedimiento de

eliminación de telopeptidos (véase, por ejemplo, la patente estadounidense nº 4.233.360). El colágeno también puede generarse genéticamente (por ejemplo, el colágeno distribuido por Fibrogen, Inc., Palo Alto, CA) o sintetizarse mediante fibroblastos *in vitro* (por ejemplo, el colágeno preparado por Advanced Tissue Sciences, La Jolla, CA). El colágeno purificado puede entrecruzarse mediante reactivos químicos o por otros medios tales como luz ultravioleta.

- 5 Los reactivos que son útiles como agentes de entrecruzamiento incluyen los descritos en, por ejemplo, la patente estadounidense nº 6.177.514. Preferentemente, el colágeno se entrecruza químicamente mediante reactivos tales como glutaraldehído, formaldehído, acroleína o sales de cromo.

**[0015]** El término "radioopaco" se refiere a un material no tóxico que puede controlarse o detectarse durante su inyección en un mamífero sometido a, por ejemplo, radiografías o fluoroscopias. El material radioopaco puede ser soluble en agua o insoluble en agua. Ejemplos de materiales radioopacos solubles en agua incluyen metrizamida, iopamidol, iotalamato de sodio, iodamida de sodio y meglumina. Ejemplos de materiales radioopacos insolubles en agua incluyen tantalio, óxido de tantalio y sulfato de bario, los cuales están disponibles comercialmente en la forma correcta para su utilización *in vivo*. Otros materiales radioopacos insolubles en agua incluyen, pero no están limitados a, oro, wolframio, acero inoxidable y platino.

**[0016]** Los materiales útiles para fabricar el dispositivo de embolización de esta invención incluyen un material biocompatible y biopolimérico y un material radioopaco, donde el material radioopaco está intercalado en el material biocompatible y biopolimérico. Un material de este tipo puede prepararse mezclando el material biocompatible y biopolimérico y el material radioopaco. Por ejemplo, un material basado en colágeno puede prepararse añadiendo una cantidad suficiente de colágeno a un disolvente, que puede ser una disolución acuosa, por ejemplo una disolución de ácido láctico. Cuando el colágeno no es soluble, puede utilizarse homogenización para formar una dispersión de colágeno. La cantidad de colágeno en una dispersión o en una disolución puede estar en el intervalo comprendido entre el 0,3 % y el 5,0 % en peso, preferentemente entre el 0,5 % y el 2 % en peso. Puede llevarse a cabo además un filtrado para eliminar las partículas de gran tamaño. Después puede añadirse una cantidad suficiente de un material radioopaco a la dispersión o a la disolución. En general, un material basado en colágeno puede incluir el material radioopaco en el intervalo comprendido entre el 10 % y el 90 % en peso, preferentemente entre el 30 % y el 80 % en peso. Cuando el material radioopaco no es soluble, puede utilizarse un medio tal como agitación, homogenización o ultrasonidos. El material resultante basado en colágeno puede utilizarse para preparar un filamento de esta invención.

**[0017]** Además, uno o más agentes activos seleccionados del grupo que consiste en factores de crecimiento, agentes de coagulación, agentes tensoactivos y factores de acoplamiento a tejidos (por ejemplo, fibronectina o laminina) pueden añadirse al material descrito anteriormente para facilitar la oclusión de un vaso sanguíneo o para suministrar localmente los reactivos en un vaso sanguíneo. Como alternativa, el agente activo puede añadirse aplicándose sobre el dispositivo de embolización de esta invención. Un agente lubricante tal como el ácido hialurónico o similar puede utilizarse para cubrir el dispositivo y facilitar el suministro del dispositivo a través del microcatéter.

#### 40 Dispositivos

**[0018]** El dispositivo de esta invención puede introducirse en una ubicación para una terapia endovascular a través de un catéter en su forma extendida lineal (FIG. 1A a 1F) y donde puede adoptar su forma relajada plegada (FIG. 2A a 2C) tras liberarse o tras suministrarse a la ubicación de oclusión desde el extremo del catéter. Cada forma extendida lineal se plegará en una de las formas relajadas dependiendo de cómo esté fabricado el dispositivo de embolización.

**[0019]** La FIG. 1A muestra un dispositivo de embolización en su forma extendida lineal 100. El dispositivo contiene una matriz no enrollada 11 que puede tener una construcción de un solo filamento o de múltiples filamentos. La matriz 11 puede tener un diámetro adecuado para una terapia endovascular, por ejemplo en el intervalo comprendido entre 0,202 y 2,54 mm (entre 0,008 y 0,100 pulgadas), preferentemente en el intervalo comprendido entre 0,202 y 1,27 mm (entre 0,008 y 0,05 pulgadas).

**[0020]** La FIG. 1B muestra un dispositivo de embolización en su forma extendida lineal 200. El dispositivo está revestido y no enrollado, e incluye una matriz 11 y una funda 12 que rodea a la matriz 11. El término "que rodea" se refiere a rodear casi por completo, donde la mayor parte de la matriz está cubierta por la funda. La funda 12 está en su forma extendida lineal al igual que la matriz 11, y puede plegarse en su forma relajada a medida que se pliega la matriz 11. La funda 12 puede ser un tubo con una pared de un grosor adecuado para una terapia endovascular, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre 0,02 y 0,5 mm (entre 0,0008 y 0,02 pulgadas). La funda 12 puede estar hecha de un material biocompatible y biopolimérico, preferentemente un material biocompatible, biopolimérico y biodegradable. La incorporación de la funda puede mejorar significativamente la rigidez de la matriz, lo que favorece el suministro del dispositivo en un lugar de una arteria a través de un microcatéter.

- [0021]** La FIG. 1C muestra un dispositivo de embolización en su forma extendida lineal 300. El dispositivo contiene una matriz enrollada 21. La bobina 21 puede estar formada por una pluralidad de espiras separadas axialmente (es decir, con un paso entre las espiras). Aunque el dispositivo mostrado en esta figura tiene una sección transversal circular, puede tener otras formas en sección transversal, por ejemplo rectangular, ovalada, cuadrada o triangular. La matriz 21 puede tener un diámetro adecuado para una terapia endovascular, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre 0,202 y 2,54 mm (entre 0,008 y 0,100 pulgadas). La bobina puede tener un paso entre las espiras adecuado para una terapia endovascular, por ejemplo en el intervalo comprendido entre 0 y 2,54 mm (entre 0 y 0,10 pulgadas), preferentemente en el intervalo comprendido entre 0,10 y 1,27 mm (entre 0,004 y 0,05 pulgadas), donde el paso entre las espiras puede ser uniforme o no uniforme a lo largo de la longitud de la bobina.
- [0022]** La FIG. 1D muestra un dispositivo de embolización en su forma extendida lineal 400. El dispositivo está revestido y enrollado, e incluye una matriz 21 y una funda 22 que rodea a la matriz 21.
- [0023]** La FIG. 1E muestra un dispositivo de embolización en su forma extendida lineal 500. El dispositivo contiene una matriz enrollada 21, donde un canal central está abierto. Una hebra 23, formada por un solo filamento o por múltiples filamentos, se extiende de manera axial a través del canal abierto. El tamaño de la hebra 23 puede depender del diámetro interno de la bobina. La hebra 23, como parte de la matriz, puede estar hecha de un material biocompatible y biopolimérico, preferentemente un material biocompatible, biopolimérico y biodegradable. Una hebra puede proporcionar una gran área de superficie trombogénica, a través de la dilatación de la matriz, lo que permite un mayor crecimiento del tejido y lo que puede facilitar la oclusión de un vaso sanguíneo.
- [0024]** La FIG. 1F muestra un dispositivo de embolización en su forma extendida lineal 600. El dispositivo está revestido y enrollado, y contiene una matriz 21 con una hebra 23, y una funda 22 que rodea a la matriz 21.
- [0025]** La FIG. 2A ilustra un dispositivo de embolización en su forma relajada esférica 1. La forma esférica 1 está formada por regularidades en una pluralidad de vueltas. Las regularidades desvían el eje helicoidal de cada vuelta, dando como resultado un dispositivo con forma globular que tiene un diámetro adecuado para una terapia endovascular, por ejemplo en el intervalo comprendido entre 1 y 20 mm (entre 0,039 y 0,78 pulgadas), preferentemente en el intervalo comprendido entre 3 y 10 mm (entre 0,118 y 0,39 pulgadas).
- [0026]** La FIG. 2B ilustra un dispositivo de embolización en su forma relajada aleatoria 2. Este dispositivo conformado de manera aleatoria 2 puede formar sustancialmente una masa de llenado de espacio cuando se libera dentro de una arteria.
- [0027]** La FIG. 2C ilustra un dispositivo de embolización en su forma relajada enrollada de manera cilíndrica 3. Este dispositivo 3 está formado por una bobina cilíndrica alargada que presenta una pluralidad de espiras que están separadas de manera axial, ya sea de manera uniforme o no uniforme, que tiene un diámetro adecuado para una terapia endovascular, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre 1 y 20 mm (entre 0,039 y 0,78 pulgadas) de diámetro y entre 2 y 20 mm (entre 0,078 y 0,78 pulgadas) de longitud, preferentemente en el intervalo comprendido entre 3 y 10 mm (entre 0,118 y 0,39 pulgadas) de diámetro y entre 4 y 10 mm (entre 0,160 y 0,39 pulgadas) de longitud.
- [0028]** Cada una de las formas extendidas lineales puede plegarse en una de las formas relajadas. Por ejemplo, un dispositivo de embolización 303 puede adoptar una forma extendida enrollada 300 o una forma relajada enrollada de manera cilíndrica 3. En otro ejemplo, un dispositivo de embolización 401 puede adoptar una forma extendida enrollada y revestida 400 o una forma relajada esférica 1. Otro dispositivo de embolización 103 puede adoptar una forma extendida no enrollada 100 o una forma relajada enrollada de manera cilíndrica 3.
- [0029]** Además de las bobinas mostradas en las figuras, el dispositivo de embolización puede estar formado por configuraciones alternativas, por ejemplo trenzados tejidos en lugar de las bobinas. En otro ejemplo, filamentos de pequeño tamaño pueden acoplarse a las espiras de una bobina, tal como un dispositivo 300, por atado o con adhesivos. También está dentro del alcance de esta invención que el dispositivo de embolización pueda tener formas o estructuras diferentes a las bobinas o los trenzados, por ejemplo estructuras esféricas macizas o similares.

## 55 Fabricación

- [0030]** El elemento más básico para fabricar el dispositivo de embolización de esta invención es un filamento. Pueden utilizarse múltiples filamentos para una matriz y/o una hebra. Cada filamento puede fabricarse utilizando un procedimiento convencional. Por ejemplo, un filamento basado en colágeno puede fabricarse mediante el procedimiento descrito en la patente estadounidense de Li et al. n° 5.263.984, en el documento de Schimpf y Rodriguez (1977) *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev.*, 16: 90 – 92, en el documento de Kito y Silver (1990) *Biomaterials* 11: 169 – 175, o en la patente estadounidense n° 3.114.593. Más específicamente, una dispersión o una disolución que contiene un material basado en colágeno puede introducirse en una jeringa, la cual se carga en una bomba de jeringa programable. La dispersión o la disolución se extrude, y el filamento extrudido se deshidrata en un disolvente,

tal como un alcohol, y después se seca al aire o mediante secado por congelación.

**[0031]** El dispositivo de embolización de esta invención puede fabricarse utilizando equipos y procedimientos convencionales. Por ejemplo, un dispositivo de embolización 303 que no pertenece a la invención puede fabricarse utilizando una matriz 11 que contiene un filamento o múltiples filamentos. La fabricación incluye las siguientes etapas de procesamiento:

- (1) enrollar la matriz 11 en un hilo de plástico o metálico con un paso entre espiras deseado para formar una bobina 21;
- 10 (2) enrollar la bobina 21 con una pluralidad de espiras en un mandril de plástico o metálico para formar un dispositivo de embolización 303;
- (3) entrecruzar el dispositivo de embolización 303 en una disolución que contiene uno o más reactivos de entrecruzamiento;
- 15 (4) retirar del dispositivo de embolización 303 el reactivo de entrecruzamiento residual enjuagándolo en agua destilada o en un tampón de fosfato;
- (5) secar el dispositivo de embolización 303 al aire o mediante secado por congelación; y
- (6) retirar el dispositivo de embolización 303 del mandril y después del hilo.

**[0032]** En otro ejemplo, un dispositivo de embolización 401 puede fabricarse utilizando una matriz 11 que contiene un filamento o múltiples filamentos. La fabricación incluye las siguientes etapas de procesamiento:

- (1) enrollar la matriz 11 en un hilo de plástico o metálico con un paso entre espiras deseado para formar una bobina 21;
- 25 (2) utilizar la bobina 11 como un mandril, el cual se hace girar lentamente;
- (3) cubrir la bobina 11 con una disolución que contiene un material biocompatible y biopolimérico para formar una funda 22, formando de este modo una bobina revestida 400;
- (4) enrollar la bobina revestida 400 con una pluralidad de espiras en un mandril en forma de bola de plástico o metálica para formar un dispositivo de embolización 401;
- 30 (5) entrecruzar el dispositivo de embolización 401 en una disolución que contiene uno o más reactivos de entrecruzamiento;
- (6) retirar del dispositivo de embolización 401 el reactivo de entrecruzamiento residual enjuagándolo en agua destilada o en un tampón de fosfato;
- (7) secar el dispositivo de embolización 401 al aire o mediante secado por congelación; y
- 35 (8) retirar el dispositivo de embolización 401 del mandril y después del hilo.

**[0033]** Otras maneras de fabricar el dispositivo de embolización de esta invención pueden incluir colocar una hebra 23, formada por un solo filamento o por múltiples filamentos, en el canal central de una bobina 21 antes de la etapa de entrecruzamiento. Si se utiliza una pluralidad de filamentos, sus extremos puede estar unidos o no. La unión puede llevarse a cabo mediante calor, adhesivos o medios mecánicos.

#### Embolización

**[0034]** El término "embolización" se refiere a un proceso en el que un dispositivo se lleva hasta una parte de una arteria, y el proceso llenará o taponará el vaso y favorecerá la formación de coágulos, de manera que se interrumpirá el flujo sanguíneo en el vaso.

**[0035]** El dispositivo de embolización de esta invención puede colocarse dentro de los vasos utilizando procedimientos ampliamente conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses nº 4.994.069 y 5.304.194. Normalmente se hace avanzar un catéter, utilizando técnicas de intervención vascular de última generación, en una parte de una arteria en la que se desea la oclusión. El dispositivo de embolización puede transferirse hacia el lumen del catéter mediante una varilla de empuje. La varilla de empuje puede ejercer una fuerza en el extremo proximal del dispositivo de embolización y empujarlo a través del lumen del catéter hacia el extremo distal del catéter. La ubicación del dispositivo de embolización puede visualizarse mediante cualquier procedimiento de detección adecuado, tal como rayos X. Una vez que esté en el emplazamiento de liberación, el dispositivo de embolización puede empujarse desde el lumen del catéter hacia el interior del vaso sanguíneo. En el catéter, el dispositivo de embolización adopta una forma extendida lineal tal como las ilustradas en las FIG. 1A a 1F. Tras soltarse del catéter, el dispositivo de embolización adopta una forma relajada plegada tal como las ilustradas en las FIG. 2A a 2C. Normalmente, uno o más dispositivos de embolización de esta invención se suministran en una arteria. Estos dispositivos pueden adoptar, o no, las mismas formas extendidas lineales o las mismas formas relajadas plegadas. Una vez colocados en la vasculatura, uno o más dispositivos de embolización que consisten en un material biocompatible y biopolimérico favorecerán la trombosis, facilitarán la deposición de tejidos fibróticos y acelerarán la oclusión de la vasculatura.

**[0036]** Además del procedimiento descrito anteriormente, un dispositivo de embolización puede acoplarse al

extremo distal de un catéter a través de una articulación separable (por ejemplo, una articulación que puede separarse por calor, electrólisis u otros medios), o una articulación mecánica que permita al dispositivo desacoplarse. Articulaciones electrolíticas se ejemplifican en las patentes estadounidenses nº 5.122.136, 5.134.295, 5.423.829, 5.522.836, y 5.624.449. Una articulación separable por calor se ejemplifica en la patente estadounidense nº 5.108.407. Articulaciones mecánicas se ejemplifican en las patentes estadounidenses nº 5.234.437, 5.250.071, 5.261.916, y 5.350.397.

**[0037]** Debe considerarse que los materiales, procedimientos y ejemplos específicos de este documento son meramente ilustrativos y no limitan la invención. Sin ninguna elaboración adicional, se considera que los expertos en la material pueden utilizar de manera provechosa la presente invención basándose en la descripción de este documento.

#### **EJEMPLO 1. Procedimiento de preparación de un dispositivo de embolización 103 basado en colágeno**

**[0038]** Se deja en suspensión colágeno bovino purificado de tipo I en una disolución de ácido láctico de 0,07 M para formar una dispersión de colágeno al 0,7 % (w/v). La dispersión de colágeno se homogeneiza en un homogenizador Silverson durante 60 segundos. La dispersión homogeneizada se filtra a través de un filtro de acero inoxidable de 149 micrones (100 mesh) para eliminar partículas de gran tamaño. Se añade polvo de tantalio de gran pureza (> 99,8 % de pureza, entre 5 y 10 mm de tamaño) a la dispersión de colágeno y se agita. La dispersión se desgasifica al vacío (entre 100 y 300 x 10<sup>-6</sup> torr) y después se transfiere a una jeringa de 30 c.c.

**[0039]** La jeringa se carga en una bomba de jeringa programable. La punta de la jeringa se conecta a una aguja de punta roma de calibre 16, a un conector de tres vías y a un conducto de coacervación. El flujo de la disolución de coacervación (NH<sub>4</sub>OH al 0,3 %) se controla mediante una bomba de laboratorio. La dispersión de colágeno se extruye en la disolución de coacervación a una velocidad de 2,0 ml/min aproximadamente. Los filamentos de colágeno extrudidos se deshidratan en isopropanol y se secan al aire.

**[0040]** Los filamentos de colágeno se enrollan en un mandril cubierto con Teflon® y se entrecruzan en una disolución que contiene glutaraldehído al 0,05 % para formar una bobina. La bobina se enjuaga minuciosamente en agua destilada para eliminar residuos de glutaraldehído y se deja secar al aire. El dispositivo de embolización 103 obtenido de esta forma, que contiene entre el 50 % y el 80 % en peso de tantalio, tiene 6 mm de diámetro y 15 cm de longitud.

#### **EJEMPLO 2. Procedimiento de utilización de un dispositivo de embolización para ocluir aneurismas**

**[0041]** Se generan aneurismas arteriales en conejos blancos de Nueva Zelanda (de entre 4 y 5 kg) utilizando la técnica descrita en el documento de Kallmes et al. (1999) *Radiology* 213: 217 – 222. Se induce anestesia al animal con una inyección intramuscular de ketamina (60 mg/kg) y xilacina (6 mg/kg). Utilizando técnicas asépticas estándar, la arteria femoral común derecha del conejo queda expuesta quirúrgicamente. La arteria se liga de manera distal utilizando suturas quirúrgicas y se hace avanzar un catéter retrógrado arterial de calibre 22 en la arteria. Se hace pasar un hilo de guiado de 0,0018" a través del catéter y se llevan a cabo dilataciones en serie para colocar una vaina vascular de 1,67 mm (5 French). Un dispositivo de embolización basado en colágeno que contiene un 80 % de tantalio se prepara según el procedimiento del EJEMPLO 1. El dispositivo tiene un diámetro de 6 mm y una longitud de 15 cm. Se mantiene en posición mediante un catéter Biotome® de 1 mm (3 French) (Cook Inc., Bloomington, IN) y se carga en la punta de un catéter de 1,67 mm (5 French). Bajo la guía de un fluoroscopio, la punta del catéter se hace avanzar hacia el interior de la cavidad del aneurisma y después el dispositivo basado en colágeno se implanta en la cavidad del aneurisma. Después de haberse implantado el dispositivo, se lleva a cabo una angiografía. Se consigue inmediatamente una oclusión casi completa. Dos semanas después de la implantación del dispositivo, la angiografía muestra que el aneurisma tratado permanece ocluido.

**[0042]** Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la anterior descripción tiene fines ilustrativos y no limita el alcance de la invención, la cual está definida por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de embolización, que comprende una matriz (11) de un diámetro comprendido en un intervalo de entre 0,202 y 2,54 mm que incluye un material biocompatible, biopolimérico y biodegradable y un material radioopaco, donde el material radioopaco está intercalado en el material biopolimérico y la matriz (11) está entrecruzada, por lo que la matriz adopta tanto una forma extendida lineal como una forma relajada plegada, y una funda revestida (12) que rodea a la matriz (11), donde la funda (12) está adaptada para adoptar tanto una forma extendida lineal como una forma relajada plegada al igual que la matriz y se produce cubriendo la matriz con una disolución que incluye un material biocompatible y biopolimérico y entrecruzando y secando el dispositivo de embolización, mejorándose de ese modo significativamente la rigidez de la matriz para suministrar el dispositivo a través de un microcatéter.
2. El dispositivo de embolización según la reivindicación 1, en el que la forma extendida no está enrollada.
3. El dispositivo de embolización según la reivindicación 1, en el que la forma extendida es una bobina que define un canal.
4. El dispositivo de embolización según la reivindicación 3, que comprende además una hebra dispuesta en el canal, donde la hebra incluye un material biocompatible y biopolimérico y adopta la forma extendida lineal o la forma relajada plegada como parte de la matriz (11).
5. El dispositivo de embolización según la reivindicación 2, en el que la forma relajada es esférica, aleatoria o está enrollada de manera cilíndrica.
6. El dispositivo de embolización según la reivindicación 3, en el que la forma relajada es esférica, aleatorio o está enrollada de manera cilíndrica.
7. El dispositivo de embolización según la reivindicación 4, en el que la forma relajada es esférica, aleatoria o está enrollada de manera cilíndrica.
8. El dispositivo de embolización según la reivindicación 7, en el que la forma extendida no está enrollada.
9. El dispositivo de embolización según la reivindicación 7, en el que la forma extendida es una bobina que define un canal.
10. El dispositivo de embolización según la reivindicación 9, que comprende además una hebra dispuesta en el canal, donde la hebra incluye un material biocompatible y biopolimérico y adopta la forma extendida lineal o la forma relajada plegada como parte de la matriz (11).
11. El dispositivo de embolización según la reivindicación 8, en el que la forma relajada es esférica, aleatoria o está enrollada de manera cilíndrica.
12. El dispositivo de embolización según la reivindicación 9, en el que la forma relajada es esférica, aleatoria o está enrollada de manera cilíndrica.
13. El dispositivo de embolización según la reivindicación 10, en el que la forma relajada es esférica, aleatoria o está enrollada de manera cilíndrica.
14. El dispositivo de embolización según la reivindicación 1, en el que el material biocompatible y biopolimérico es un colágeno.
15. El dispositivo de embolización según la reivindicación 14, en el que la forma extendida no está enrollada.
16. El dispositivo de embolización según la reivindicación 14, en el que la forma extendida es una bobina que define un canal.
17. El dispositivo de embolización según la reivindicación 16, que comprende además una hebra dispuesta en el canal, donde la hebra incluye un material biocompatible y biopolimérico y adopta la forma extendida lineal o la forma relajada plegada como parte de la matriz (11).
18. El dispositivo de embolización según la reivindicación 15, en el que la forma relajada es esférica,



aleatoria o está enrollada de manera cilíndrica.

19. El dispositivo de embolización según la reivindicación 16, en el que la forma relajada es esférica, aleatoria o está enrollada de manera cilíndrica.

5

20. El dispositivo de embolización según la reivindicación 17, en el que la forma relajada es esférica, aleatoria o está enrollada de manera cilíndrica.

21. El dispositivo de embolización según la reivindicación 14, que comprende además una funda (12) que rodea a la matriz (11), donde la funda (12) incluye un material biocompatible y biopolimérico y adopta la forma extendida lineal o la forma relajada plegada como la matriz (11).

10

22. El dispositivo de embolización según la reivindicación 21, en el que la forma extendida no está enrollada.

15


23. El dispositivo de embolización según la reivindicación 21, en el que la forma extendida es una bobina (21) que define un canal.

24. El dispositivo de embolización según la reivindicación 23, que comprende además una hebra dispuesta en el canal, donde la hebra incluye un material biocompatible y biopolimérico y adopta la forma extendida lineal o la forma relajada plegada como parte de la matriz (11).


20

25. El dispositivo de embolización según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que la matriz (11) tiene un diámetro comprendido en el intervalo entre 0,202 y 1,27 mm.

25

1A 100  11

1B 200  11  
12

1C 300  21

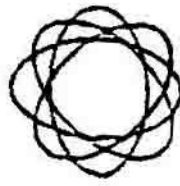
1D 400  21  
22

1E 500  21  
23

1F 600  21  
23  
22

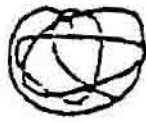
FIG 1

2A



i

2B



a

2C



3

FIG 2