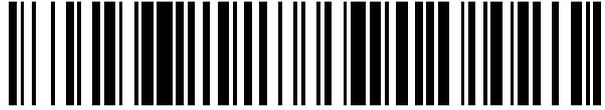


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 341**

51 Int. Cl.:

A61B 17/12 (2006.01)

B29C 70/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2002 E 10183747 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2319430**

54 Título: **Dispositivo de embolización vascular y procedimiento de fabricación del mismo**

30 Prioridad:

29.05.2001 US 867340

29.05.2002 US 157621

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.02.2014

73 Titular/es:

MICROVENTION, INC. (100.0%)

75 Columbia, Suite A

Aliso Viejo, CA 92656, US

72 Inventor/es:

GREENE, GEORGE R., JR.;

CRUISE, GREGORY M.;

CONSTANT, MICHAEL;

COX, BRIAN J. y

TRAN, TERRANCE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 441 341 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 vascular y procedimiento de fabricación del mismo

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a dispositivos de embolización vascular, para la oclusión de cavidades corporales, tales como en la embolización de aneurismas vasculares y similares, así como a procedimientos para la fabricación de dichos dispositivos. De manera más específica, la presente invención se refiere a un dispositivo que es insertado en una cavidad corporal, tal como un aneurisma, para ocluir la cavidad, creando un embolismo en su interior, refiriéndose también a un procedimiento para la fabricación del dispositivo.

La oclusión de cavidades corporales, vasos sanguíneos y otras cámaras internas por embolización es deseable en una serie de situaciones clínicas. Por ejemplo, la oclusión de los tubos de Falopio con objetivos de esterilización, y la reparación por oclusión de defectos cardíacos, tales como un "foramen ovale", abierto, ductus arteriosis abierto, y defectos del apéndice del atrio izquierdo, y defectos septales del atrio. La función de un dispositivo de oclusión en estas situaciones consiste en bloquear sustancialmente el flujo de fluidos corporales hacia dentro o a través de la cavidad, cámara, vaso, espacio o defecto para beneficio terapéutico del paciente.

La embolización vascular ha sido y utilizada para controlar el sangrado vascular, para ocluir suministro de la sangre a tumores, y para ocluir aneurismas vasculares, particularmente aneurismas intracraneales. La embolización vascular para el tratamiento de aneurismas ha recibido mucha atención. Se han utilizado varias modalidades de tratamiento distintas en la técnica anterior. La patente US No. 4.819.637 – Dormandy, Jr, y otros, por ejemplo, describe un sistema de embolización vascular que utiliza un globo desmontable suministrado al lugar del aneurisma por medio de un catéter intravascular. El globo es transportado hacia dentro del aneurisma en la punta del catéter y es hinchado dentro del aneurisma con un fluido solidificable (típicamente una resina o gel polimerizable) para ocluir el aneurisma. El globo es retirado a continuación del catéter por tracción suave sobre el mismo. Si bien un dispositivo de embolización de tipo globo puede proporcionar la oclusión efectiva de muchos tipos de aneurismas u otras cavidades corporales, es difícil de recuperar o desplazar después de que el fluido solidificable se endurece, y es difícil de visualizar si no está lleno de un material de contraste. Además, existen riesgos de rotura del globo durante el hinchado y desmontaje prematuro del globo con respecto al catéter.

Otro procedimiento es la inyección directa de un agente embólico de un polímero líquido dentro de la cavidad o lugar vascular a ocluir. Un tipo de polímero líquido utilizado en la técnica de inyección directa es un líquido que polimeriza con rapidez, tal como una resina de cianoacrilato, particularmente isobutil cianoacrilato, que es suministrado al lugar diana en forma de líquido, y a continuación polimeriza in situ. De manera alternativa, se ha utilizado un polímero líquido que precipita en el lugar diana partiendo de una solución portadora. Un ejemplo de este tipo de agente embólico es un polímero de acetato de celulosa mezclado con trióxido de bismuto y disuelto en dimetil sulfoxido (DMSO). Otro tipo es alcohol etilvinílico disuelto en DMSO. Al establecer contacto con la sangre, el DMSO se difunde, y el polímero precipita y endurece rápidamente, formando una masa embólica que se adapta a la forma del aneurisma. Otros ejemplos y materiales utilizados en este procedimiento de "inyección directa" se van a conocer en las siguientes patentes US. 4.551.132 Pásztor y otros; 4.795.741 – Leshchiner y otros; 5.525.334 – Ito y otros; y 5.580.568 – Greff y otros.

La inyección directa de agentes embólicos de polímero líquido se ha demostrado difícil en la práctica. Por ejemplo, la emigración del material polímero desde el aneurisma pasando al vaso sanguíneo adyacente, ha presentado un problema. Además, la visualización del material de embolización requiere que se mezcle con el mismo un agente de contraste, y la selección de materiales de embolización y agentes de contraste compatibles entre sí puede tener como resultado compromisos de rendimiento que no son óptimos. Además, el control preciso de la aplicación del material de embolización polímero es difícil, llevando al riesgo de colocación inadecuada y/o solidificación prematura del material. Además, una vez que el material de embolización se ha aplicado y solidificado, es difícil de desplazar o de recuperar.

El documento WO 01/28434 A1 da a conocer un dispositivo de embolización que incluye una serie de elementos de embolización altamente expansibles dispuestos a intervalos separados M a lo largo de un portador filamentosos de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1. En una realización preferente, el portador es un tramo de longitud adecuado de un filamento altamente flexible, muy delgado, de una aleación de níquel/titanio. Los elementos de embolización son separados unos de otros sobre el portador por separadores radiopacos en forma de S de microarrollamientos altamente flexibles realizados en platino o aleación de platino/tungsteno.

El documento WO 98/51408 A1 da a conocer un compuesto de hidrogel superporoso formado por polimerización de uno o varios monómeros etilénicamente insaturados, y un agente de reticulación multiolefínico, en presencia de partículas de un desintegrante y un agente hinchante. El desintegrante, que absorbe rápidamente agua, sirve para incrementar notablemente la resistencia mecánica del hidrogel superporoso, y acorta de manera significativa el tiempo requerido para la absorción de agua y para el hinchamiento.

Otro procedimiento que se ha mostrado prometedor es el uso de microarrollamientos trombogénicos. Estos microarrollamientos pueden ser realizados a base de una aleación de un metal biocompatible (de manera típica, platino y tungsteno) o un polímero adecuado. En caso de su realización a base de un metal, el arrollamiento puede ser dotado de fibras de Dacron para aumentar la trombogenicidad. El arrollamiento es desplegado mediante un microcatéter hasta el lugar vascular. Se darán a conocer ejemplos de microarrollamientos en las siguientes patentes US: 4.994.069 – Ritchart y otros; 5.133.731 – Butler y otros; 5.226.911 – Chee y otros; 5.312.415 – Palermo; 5.476.472 – Dormandy, Jr y otros; 5.578.074 – Mirigian; 5.582.619 – Ken; 5.624.461 – Mariant; 5.645.558 – Hortonm; 5.658.308 – Snyder; y 5.718.711 – Berenstein y otros.

El procedimiento de los microarrollamientos ha conseguido cierto éxito en el tratamiento de pequeños aneurismas con cuello estrecho, pero el arrollamiento debe ser colocado de manera ajustada en el aneurisma para evitar desplazamiento que podría conducir a la recanalización. Los microarrollamientos han sido menos satisfactorios en el tratamiento de aneurismas más grandes, especialmente los que tienen cuellos relativamente anchos. Una desventaja de los microarrollamientos es que no son fácilmente recuperables; si un arrollamiento emigra hacia afuera del aneurisma es necesario un segundo proceso para recuperarlo y devolverlo a su lugar. Además, el llenado completo de un aneurisma utilizando microarrollamientos puede ser difícil de conseguir en la práctica.

Un tipo específico de microarrollamiento que ha conseguido un cierto éxito es la Guglielmi Detachable Coil ("GDC"), descrita en la patente US No. 5.122.136 - Guglielmi y otros. La GDC utiliza un arrollamiento de alambre de platino fijado a un alambre de suministro de acero inoxidable mediante una conexión de soldadura. Después de que el arrollamiento es colocado dentro de un aneurisma, se aplica una corriente eléctrica al cable de suministro, que desintegra electrolíticamente la unión de soldadura desacoplando, por lo tanto, el arrollamiento del cable de suministro. La aplicación de la corriente crea también una posible carga eléctrica en el arrollamiento, que atrae células sanguíneas cargadas negativamente, plaquetas, y fibrinógenos, aumentando de esta manera la trombogenicidad del arrollamiento. Se pueden llenar, en un aneurisma, varios arrollamientos de diferentes diámetros y longitudes, hasta que el aneurisma está completamente lleno. Los arrollamientos crean de esta manera y mantienen un trombo dentro del aneurisma, inhibiendo su desplazamiento y su fragmentación.

Las ventajas del proceso GDC son la capacidad de retirar y volver a situar el arrollamiento si emigra de la localización deseada, y la mayor habilidad en promover la formación de un trombo estable dentro del aneurisma. No obstante, igual que en las técnicas de microarrollamiento convencionales, la utilización satisfactoria del proceso GDC se ha limitado sustancialmente a pequeños aneurismas con cuellos estrechos.

Otro procedimiento para la embolización de un lugar vascular anormal es la inyección en dicho lugar de un hidrogel "biocompatible" tal como poli (2-hidroxietil metacrilato) ("pHEMA" o "PHEMA"); o un alcohol polivinílico esponjoso ("PAF"). Ver, por ejemplo, Horák y otros, "Hydrogels in Endovascular Embolization. II. Clinical Use of Spherical Particles", Biomaterials, Vol. 7, pp. 467-470 (Nov., 1986); Rao y otros, "Hydrolysed Microspheres from Cross Linked Polymethyl Methacrylate", J. Neuroradiol., Vol. 40 18, pp. 61-69 (1991); Latchaw y otros, "Polyvinyl Foam Embolization of Vascular and Neoplastic Lesions of the Head, Neck, and Spine", Radiology, Vol. 131, pp.669-679 (Junio, 1979). Estos materiales son suministrados en forma de micropartículas en un portador fluido que es inyectado en el lugar vascular, procedimiento que se ha demostrado difícil de controlar.

Un desarrollo adicional ha sido la formulación de los materiales de hidrogel en un implante o tapón preformado que es instalado en el lugar vascular u otra cavidad corporal por medios tales como un microcatéter. Ver, por ejemplo, patente US No. 5.258.042 – Metha. Estos tipos de tapones o implantes están diseñados básicamente para la oclusión de flujo sanguíneo a través de un vaso tubular o el cuello de un aneurisma, y no se adaptan fácilmente para su implantación precisa dentro de una estructura vascular en forma de bolsa, tal como un aneurisma, de manera que llene sustancialmente la totalidad del volumen de la estructura.

La patente US No. 5.823.198 – Jones y otros dan a conocer un tapón esponjoso de PVA expansible que es suministrado al interior de un aneurisma al final de un alambre de guía. El tapón comprende una serie de gránulos o partículas que se expansionan en una estructura de celda abierta cuando se exponen a los fluidos que se encuentran dentro del aneurisma a efectos de embolizar el aneurisma. Los gránulos están recubiertos de un agente de retención soluble en la sangre para mantenerlos en estado comprimido y fijados al alambre de guía, hasta que sea efectuado su suministro al aneurisma. Dado que no hay conexión mecánica entre los gránulos y el alambre de guía (aparte del enlace temporal relativamente débil proporcionado por el agente de retención), no obstante, sigue existiendo la posibilidad de la liberación prematura y emigración de algunos de los gránulos.

Por lo tanto, ha existido desde hace tiempo, la necesidad, no satisfecha hasta el momento, de un dispositivo para el tratamiento oclusivo efectivo de aneurismas y otras cavidades corporales, y un procedimiento que pueda llenar sustancialmente aneurismas y otras cavidades corporales dentro de un amplia gama de tamaños, configuraciones y anchuras de cuello con un medio oclusivo y/o trombogénico con un riesgo mínimo de daños no advertidos en los tejidos, rotura del aneurisma o daños en las paredes del vaso sanguíneo. Ha existido además la necesidad de un procedimiento y dispositivo que permita también la localización precisa del medio, minimizando al mismo tiempo el potencial de emigración en alejamiento con respecto a la localización de la diana. Además, un procedimiento y dispositivo que cumpla estos criterios debe ser también relativamente fácil de utilizar en el ambiente clínico. Esta

facilidad de utilización, por ejemplo, debe incluir preferentemente la buena visualización del dispositivo durante y después de su colocación en una cavidad corporal, lumen o aneurisma.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 De modo amplio, un dispositivo de embolización de acuerdo con una primera realización a título de ejemplo, comprende uno o varios elementos expansibles de embolización hidrofílicos, soportados de manera no liberable a lo largo de un portador filamentosos. En una primera realización preferente, el portador es un tramo adecuado de un filamento muy delgado y altamente flexible de una aleación de níquel/titanio (nitinol). Una serie de elementos embolizantes están separados a lo largo del portador y separados entre sí sobre el mismo por separadores radiopacos en forma de microarrollamientos altamente flexibles realizados en platino o una aleación de platino/tungsteno, tal como en las microarrollamientos trombogénicos de la técnica anterior, que se han descrito anteriormente.

15 En una segunda realización preferente, el portador comprende un tramo continuo de un metal biocompatible, formando un microarrollamiento hueco, altamente flexible (preferentemente platino o una aleación de platino/tungsteno), con un núcleo opcional en forma de alambre metálico altamente flexible, delgado, de tipo continuo, preferentemente con la forma con memoria de una aleación metálica, tal como nitinol. De manera alternativa, el portador puede ser un tramo adecuado de un alambre flexible, cable, trenzado, u otra construcción que facilite la flexibilidad deseada. El portador está construido preferentemente a base de un metal biocompatible, de manera que sea visible mediante rayos X u otras técnicas de visualización conocidas en el sector, pero también puede estar realizado en un polímero adecuado visible (o que se hace visible) mediante cualquiera de los procedimientos de visualización conocidos. El portador debe tener suficiente resistencia columnar para permitir que el dispositivo sea empujado a lo largo de un microcatéter.

25 En la segunda realización preferente, un elemento embolizante coaxial, continuo, alargado, es fijado de manera no desacoplable a la superficie exterior del portador, extendiéndose a una parte sustancial de la longitud del portador de forma próxima desde un extremo o punta distal.

30 En una tercera realización, a título de ejemplo, de un dispositivo de embolización, el portador comprende un portador filamentosos, alargado, y el elemento embolizante comprende un miembro coaxial de un polímero hidrofílico o hidrogel expansible, que encapsula, como mínimo, una parte de la longitud del portador. En una variante que incorpora un portador tubular tal como un trenzado tubular o el microarrollamiento hueco y flexible descrito anteriormente, el miembro polímero coaxial está formado de manera que la cámara del portador está sustancialmente vacía del polímero, definiendo de esta manera un recipiente axial en el portador. Este recipiente constituye una cámara, en la que se pueden situar agentes terapéuticos, por ejemplo, medicamentos, para suministrar a un paciente mediante la implantación del dispositivo en una cavidad del cuerpo del paciente.

40 Una cuarta realización, a título de ejemplo del dispositivo de embolización es similar en la mayoría de aspectos a la tercera realización descrita anteriormente, excepto que en una posible variante del mismo, en la que el portador comprende un tubo flexible, el polímero hidrofílico del miembro embolizante coaxial que encapsula el portador llena, asimismo sustancialmente el lumen del portador, de manera que la totalidad de la superficie de la parte encapsulada del portador se encuentra en contacto con el polímero del miembro embolizante y no se crea recipiente en el portador.

45 Una primera realización a título de ejemplo de un procedimiento para llevar a cabo la tercera realización de dispositivo de embolización, comprende la disposición de un miembro embolizante alargado, reblandecido, de hidrogel soportado en un soporte tubular, en una posible realización del procedimiento. Un mandrino de soporte alargado, rígido, es insertado coaxialmente en la cámara de un portador tubular, tal como un arrollamiento helicoidal, para reforzarla y rigidizarla, y el elemento de polímero blando es introducido a continuación coaxialmente con el portador y mandrino, de manera que el miembro de polímero encapsula coaxialmente, como mínimo, una parte de la longitud del portador. El miembro de polímero introducido es expulsado entonces del soporte tubular y deshidratado en un baño higroscópico, por ejemplo, de alcohol, para eliminar agua del miembro embolizante de polímero coaxial y, por lo tanto, para retraerlo, a un tamaño adecuado para su paso por la cámara de un catéter.

50 Después de deshidratación, el miembro de polímero es tratado, por ejemplo, en un baño de ácido para ajustar la tasa de hidratación del polímero, y por lo tanto, la tasa de expansión del miembro, en un ambiente acuoso, por ejemplo, sangre, como respuesta al nivel de un parámetro físico del medio, por ejemplo, su temperatura o nivel de pH. Después de ajustar la velocidad de hidratación del dispositivo, este se lava para eliminar cualesquiera impurezas de proceso, se seca por calentamiento, por ejemplo, en un horno, y a continuación se envasa en un contenedor estéril.

55 Una segunda realización a título de ejemplo de un procedimiento para la realización de la cuarta realización del dispositivo de embolización, comprende la disposición de un molde que tiene una cavidad alargada en el mismo. Un portador filamentosos alargado, que puede comprender un portador tubular igual que en el caso anterior, es dispuesto coaxialmente dentro de la cavidad del molde. En una variante ventajosa, en la que se utiliza un portador helicoidal

arrollado de forma tensa, el portador es estirado elásticamente a lo largo de su eje, de manera que las espiras se mantienen separadas entre sí por el molde antes de la disposición en su interior. En otra posible variante, las espiras de un portador helicoidal se constituyen de forma separada permanentemente, es decir, sin ser estiradas elásticamente en el molde. En otra posible variante, un mandrino es insertado en la cámara de un portador tubular de manera similar a la descrita anteriormente en relación con el primer procedimiento.

Después de que el portador ha sido dispuesto coaxialmente dentro de la cavidad del molde, una cierta cantidad de un polímero hidrofílico expansible, reblandecido, es transferido dentro del molde bajo la acción de presión, de manera que el polímero es moldeado por la cavidad formando un miembro de embolización que encapsula coaxialmente, como mínimo, una parte de la longitud del portador. En las variantes en las que el portador comprende un portador tubular que no está soportado internamente por un mandrino de lumen, el polímero es obligado también a fluir dentro del lumen del portador llenándolo sustancialmente.

Después de que el miembro polímero es moldeado sobre el portador, el dispositivo es extraído del molde, lo que posibilita que las espiras adyacentes de un portador helicoidal estirado elásticamente se recuperen axialmente en contacto entre sí con intermedio del medio polímero que todavía está blando. En las variantes que incorporan un portador tubular soportado internamente por un mandrino de la cámara, el mandrino es retirado para definir un recipiente de la cámara en el dispositivo para la disposición de agentes terapéuticos, igual que en el primer procedimiento anterior a título de ejemplo. Realmente, los procesos post-moldeo aplicados al dispositivo son sustancialmente los mismos que los aplicados al dispositivo en la primera realización del procedimiento que se ha descrito anteriormente, incluyendo la deshidratación del elemento coaxial, ajuste de su proporción de hidratación, y el lavado, secado y envasado del dispositivo.

La segunda realización a título de ejemplo del procedimiento es, por lo tanto, capaz de realizar sustancialmente las mismas realizaciones del dispositivo de embolización, tales como se realizaron por la realización primera del procedimiento, incluyendo los que tienen un recipiente axial, así como otras variantes del dispositivo, incluyendo las que no tienen recipiente axial, y en las que la superficie total, incluyendo la superficie interna de la parte de encapsulado del portador se encuentra en contacto con el polímero del miembro embolizante coaxial expansible.

Tanto en el primer como el segundo procedimientos a título de ejemplo, el mandrino de soporte del lumen puede ser retirado del portador en cualquier momento del proceso después de que el elemento oblicuo o coaxial moldeado es expulsado del soporte o del molde antes del envasado del dispositivo seco y terminado. La retirada del mandrino crea un recipiente del lumen en el portador que, tal como se ha descrito anteriormente, puede ser utilizado como recipiente para el suministro de agentes terapéuticos, por ejemplo, medicamentos, células sanguíneas y similares, a un paciente con intermedio de un dispositivo. De este modo, una posible realización de un procedimiento para suministrar un agente terapéutico a un paciente puede comprender la realización de un dispositivo embolizante que tiene un recipiente axial de acuerdo con el primer o segundo procedimientos a título de ejemplo, disponiendo en el recipiente del dispositivo, un agente terapéutico e implantando el dispositivo en una cavidad corporal del paciente.

Además, tanto en las realizaciones a título de ejemplo tercera y cuarta del dispositivo, la flexibilidad, dimensiones y lubricidad del polímero hidrofílico del miembro coaxial y, por lo tanto, el propio dispositivo, aumentan con el grado de hidratación del polímero. De acuerdo con una realización a título de ejemplo, la proporción de hidratación del polímero en un medio acuoso se ajusta, tal como se ha descrito anteriormente, durante la fabricación a un valor específico como respuesta a un nivel específico correspondiente de un parámetro físico del medio, por ejemplo, su nivel de pH.

Por lo tanto, en una posible realización de un procedimiento para preparar un dispositivo completamente deshidratado para inserción en una cavidad corporal con intermedio de un catéter, el dispositivo seco es sumergido en primer lugar, en un medio acuoso, por ejemplo, solución salina, que tiene un nivel de pH relativamente bajo, de manera que la proporción de hidratación del miembro de polímero coaxial en el medio es correspondientemente bajo. Esto incrementa la flexibilidad y lubricidad del dispositivo, de manera que puede ser insertado fácilmente dentro de la cámara del catéter y desplazado por la misma, y dentro de la cavidad corporal, pero a una velocidad que es suficientemente lenta para permitir el tiempo bastante prolongado al médico para implantar el dispositivo sin dejarlo que se expanda a una dimensión tal que no pueda ser insertado dentro del catéter o desplazado fácilmente por el mismo. No obstante, una vez que el dispositivo está implantado en la cavidad, su proporción de hidratación aumenta sustancialmente como respuesta al nivel incrementado de pH del medio acuoso fisiológico que le rodea, es decir, sangre o plasma, de manera que el miembro embolizante coaxial del dispositivo se expanda de manera correspondiente, rápidamente ocluyendo la cavidad.

En otras realizaciones del dispositivo de embolización, que incorpora los elementos embolizantes de hidrogel, la formulación del polímero del miembro coaxial se puede modificar para incorporar polímeros que se degradan o fraccionan en el cuerpo antes de un periodo de tiempo como respuesta, por ejemplo, a hidrólisis o acción enzimática, formando constituyentes moleculares más simples que pueden ser absorbidos por el cuerpo del paciente y/o eliminados del mismo como desperdicio. Por lo tanto, en otra posible realización del dispositivo que incorpora un miembro embolizante del hidrogel, el miembro puede ser realizado de forma que es biodegradable y/o bioabsorbible en el cuerpo del paciente.

En cualquiera de las dos realizaciones preferentes, los elementos embolizantes pueden ser realizados a base de un material de hidrogel esponjoso, polímero, macroporoso, hidrofílico, en particular, una matriz esponjosa hinchable formada en forma de sólido macroporoso que comprende un agente estabilizante de la espuma y un polímero o copolímero de un monómero de olefina hidrofílico polimerizable, de radical libre, reticulado con hasta 10% en peso del agente reticulante funcional de multiolefina. Este material se describe en la patente US No. 5.750.585 – Park y otros. El material puede ser modificado o dotado de aditivos para hacer el implante visible por técnicas convencionales de formación de imágenes.

En las segunda, tercera y cuarta realizaciones preferentes, el elemento embolizante coaxial alargado está realizado preferentemente en un hidrogel expansible poroso, sensible al medio, del tipo descrito en la solicitud de patente US pendiente con la actual No. 6.878.384, asignada a la solicitante de la presente solicitud y de la invención que se da a conocer y se reivindica en la misma. US 6.878.384 da a conocer hidrogeles que experimentan un incremento de lubricidad y sufren una expansión volumétrica controlada a una velocidad que cambia como respuesta a cambios en parámetros ambientales, tales como pH o temperatura. Estos hidrogeles son preparados formando una mezcla líquida que contiene (a) como mínimo, un monómero y/o polímero, como mínimo una parte del cual es sensible a cambios en un parámetro ambiental; (b) un agente reticulante, y (c) un iniciador de polimerización. En caso deseado, se puede añadir a la mezcla un formador de poros (por ejemplo, NaCl, cristales de hielo, o sacarosa), y a continuación se puede retirar del hidrogel sólido resultante para proporcionar hidrogel con suficiente porosidad para permitir crecimiento celular.

La proporción controlada de expansión es proporcionada por la incorporación de monómeros etilénicamente saturados con grupos funcionales ionizables (por ejemplo, aminas, ácidos carboxílicos). Por ejemplo, si se incorpora ácido acrílico en la red reticulada, el hidrogel es incubado en una solución de pH bajo para protonar los ácidos carboxílicos. Después de que la solución en exceso con bajo pH es eliminada por lavado y se seca el hidrogel, este puede ser introducido a través de un microcatéter lleno de solución salina a pH fisiológico o con sangre. El hidrogel no se puede expansionar hasta que los grupos de ácido carboxílico se desprotonan. Inversamente, si un monómero que contiene amina es incorporado en la red reticulante, el hidrogel es incubado en una solución de pH elevado para desprotonar las aminas. Después de que el exceso de solución de pH elevado eliminada por lavado y el hidrogel es secado, este puede ser introducido mediante un microcatéter lleno de solución salina a pH fisiológico o con sangre. El hidrogel no se puede expansionar hasta que protonan los grupos amina.

De manera alternativa, en la segunda realización preferente, el elemento embolizante coaxial alargado puede adoptar la forma de una capa externa resistente al estiramiento, aplicada al exterior del portador a lo largo de una parte sustancial de la longitud del mismo. La capa exterior resistente al estirado es formada preferentemente en un material expansible, tal como los descritos anteriormente, pero también se puede formar a base de cualquier polímero biocompatible resistente al estirado tal como, por ejemplo, poliuretano, poliéster, politetrafluoroetileno (PTFE), nylon, polimetilmetacrilato (PMMA), y silicona.

Una segunda realización a título de ejemplo es un procedimiento para embolizar una cavidad corporal o lugar vascular que comprende en la realización preferente las siguientes etapas: (a) hacer pasar intravascularmente un microcatéter, de manera que su extremo distal esté introducido en un lugar vascular diana; (b) hacer pasar un dispositivo vaso oclusivo por el microcatéter hacia dentro del lugar vascular diana, de manera que el dispositivo vaso-oclusivo adopta una configuración tridimensional que llena una parte del volumen del lugar vascular diana; (c) proporcionar un dispositivo embolizante vascular que comprende, como mínimo, un elemento embolizante expansible conectado de forma no desacoplable a un portador filamentosos; (d) hacer pasar el dispositivo de embolización por el microcatéter de manera que sale del extremo distal del microcatéter y hacia dentro del lugar vascular diana; y (e) expandir el elemento embolizante o elementos embolizante in situ, de manera que, como mínimo ,aproximadamente, el 30%, y preferentemente más de 40% ,aproximadamente, del total del volumen del lugar vascular diana, se ha llenado manteniendo simultáneamente la conexión entre el elemento o elementos embolizantes y el portador.

Preferentemente, el dispositivo vasco-oclusor es del tipo que adopta inicialmente la forma de un elemento filamentosos flexible, alargado, para su suministro a través del microcatéter, y que adopta geometría tridimensional después de su instalación en el lugar vascular diana. Se describe un dispositivo de este tipo en el documento antes descrito (U.S. Patente No. 5.122.136 - Guglielmi y otros). Otros dispositivos de este tipo se describen por ejemplo, en las patentes US Nos. 5.766.219 - Horton; 5.690.671 - McGurk y otros; y 5.911.731 - Pham y otros. Otros tipos de dispositivos oclusivos conocidos en la técnica pueden funcionar también satisfactoriamente en este procedimiento.

En un ejemplo, el procedimiento comprende las etapas de: (a) desplegar un dispositivo intravascular a una posición en un vaso sanguíneo adyacente a un lugar vascular diana; (b) disponer un dispositivo de embolización vascular que comprende, como mínimo, un elemento embolizante expansible conectado de forma no desacoplable a un portador filamentosos; (c) hacer pasar un microcatéter de forma intravascular de manera que el extremo distal del microcatéter pasa por el dispositivo intravascular hacia dentro del lugar vascular diana; (d) hacer pasar el dispositivo embolizante por el microcatéter, de manera que sale del extremo distal del microcatéter hacia dentro del lugar vascular diana; y (e) expansionar el elemento embolizante o elementos embolizantes in situ, sustancialmente para llenar el volumen

del lugar vascular diana manteniendo simultáneamente la conexión entre el elemento embolizante o elementos embolizantes y el catéter.

5 Se comprenderá que la etapa de disponer el dispositivo de embolización puede seguir a la etapa de hacer pasar el microcatéter intravascularmente.

10 En esta realización alternativa del procedimiento, el dispositivo intravascular puede ser del tipo descrito en la patente US. No. 5.980.514 – Kupiecki y otros. Este dispositivo intravascular comprende un elemento filamentoso que es introducido por un microcatéter a la unión de un aneurisma o similar, y que a continuación adopta la configuración de un arrollamiento adyacente al cuello del aneurisma.

En algunos casos se puede omitir la etapa de hacer pasar un dispositivo vaso-oclusor o dispositivo intravascular por el microcatéter hacia el lugar vascular diana.

15 Los cuerpos o elementos embolizantes de la realización preferente, tienen una configuración inicial en forma de “micropastillas” pequeñas, sustancialmente cilíndricas, de diámetro externo suficientemente pequeño para encajar dentro del microcatéter. Los cuerpos son hidrofílicamente expansibles adoptando una configuración expandida en la que sustancialmente se adaptan al lugar vascular y llenan el mismo.

20 La presente invención consigue una serie de ventajas significativas. De manera específica, la presente invención consigue un dispositivo de embolización de una cavidad corporal o vascular que se puede desplegar dentro de una cavidad o lugar vascular con excelente control de localización, y con un riesgo reducido de ruptura vascular, daños en tejidos o emigración con respecto a los dispositivos de la técnica anterior. Además, los dispositivos de embolización llevan a cabo un acoplamiento de conformación dentro del lugar previsto que ayuda a la embolización efectiva y su capacidad de ser suministrado al lugar previsto a través de un microcatéter facilita una colocación preciso y altamente controlable. Además, la configuración inicial esencialmente filamentososa del dispositivo de embolización, por lo que se adapta fácilmente a las dimensiones interiores del lugar objetivo, permite su utilización efectiva para embolizar cavidades corporales que tienen una amplia variedad de tamaños, configuraciones y (en el caso particular de aneurismas) anchuras de cuello. Estas y otras ventajas se apreciarán fácilmente de la descripción detallada siguiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

35 La figura 1 es una vista en alzado de un dispositivo de embolización vascular, de acuerdo con una primera realización preferente de la invención;

La figura 2 es una vista en sección según la línea 2-2 de la figura 1;

La figura 3 es una vista en sección, según la línea 3-3 de la figura 2;

Las figuras 4 a 7 son vistas semiesquemáticas que muestran las etapas en un procedimiento de embolización de un lugar vascular (específicamente, un aneurisma) de acuerdo con una realización;

40 La figura 8 es una vista en perspectiva en detalle del mecanismo por el que el dispositivo de embolización de la presente invención es acoplado preferentemente al extremo distal de un instrumento de colocación.

La figura 9 es una vista en perspectiva detallada similar a la de la figura 8, mostrando el dispositivo de embolización de la presente invención después de haber sido separado del instrumento de colocación;

45 La figura 10, 11, y 12 son vistas semiesquemáticas que muestran etapas que, además de las mostradas en las figuras 4-7, constituyen un procedimiento de embolización de un lugar vascular, de acuerdo con una realización preferente;

La figura 13 es una vista semiesquemática que muestra una etapa de un procedimiento de embolización de un lugar vascular, de acuerdo con una realización alternativa;

50 La figura 14 es una vista en alzado, parcialmente en sección, de un dispositivo de embolización, de acuerdo con una segunda realización preferente de la invención, mostrando el dispositivo en su estado normal o estado no expandido;

La figura 15 es una vista en sección según la línea de corte 15-15 de la figura 14;

La figura 16 es una vista en sección de una parte del dispositivo mostrado en la figura 14;

55 La figura 17 es una vista similar a la de la figura 16, mostrando el dispositivo de la figura 14 en estado expandido después de colocación en un lugar vascular;

La figura 18 es una vista similar a la de la figura 15, mostrando el dispositivo de la figura 14 en estado expandido, después de colocación en un lugar vascular;

60 La figura 19 es una vista axial parcial en sección de una primera forma modificada de un dispositivo de embolización, de acuerdo con la segunda realización preferente de la presente invención; mostrando el dispositivo en su estado normal o no expandido;

La figura 20 es una vista similar a la de la figura 19 mostrando el dispositivo de la figura 19 en su estado expandido después de colocación en un lugar vascular;

65 La figura 21 es una vista en sección parcial axial de una segunda forma modificada de un dispositivo de embolización, de acuerdo con la segunda realización preferente de la presente invención, mostrando el dispositivo en su estado normal o no expandido;

- La figura 22 es una vista similar a la de la figura 21 mostrando el dispositivo de la figura 21 en su estado expandido después de colocación en un lugar vascular;
- La figura 23 es una vista en sección axial detallada de una tercera forma modificada de un dispositivo de embolización, de acuerdo con la segunda realización preferente de la presente invención;
- 5 La figura 24 es una vista en alzado en sección de un elemento embolizante blando, de polímero hidrofílico expandido, de acuerdo con un primer procedimiento, a título de ejemplo, para realizar una tercera realización a título de ejemplo de un dispositivo de embolización de acuerdo con la invención;
- La figura 25 es una vista en alzado y en sección del elemento embolizante de la figura 24 insertado en un soporte tubular;
- 10 La figura 26 es una vista en alzado y en sección del elemento embolizante de la figura 25 coaxialmente desviado por un portador helicoidal soportado interiormente por un mandrino del lumen;
- La figura 27 es una vista en alzado y en sección del elemento embolizante de la figura 26 después de ser introducido por completo por el portador helicoidal y mandrino de lumen;
- La figura 28 es una vista en alzado y en sección del elemento embolizante introducido de la figura 27, extraído del soporte tubular para definir un dispositivo de embolización no terminado, de acuerdo con la tercera realización a título de ejemplo del mismo;
- 15 La figura 29 es una vista en alzado y en sección del dispositivo de embolización de la figura 28 deshidratado en un baño de un secante para la retracción del elemento embolizante del mismo;
- La figura 30 es una vista en alzado y en sección del dispositivo de embolización de la figura 29 sumergido en un baño ácido para apostar la proporción de hidratación del elemento embolizante como respuesta a un nivel de un parámetro físico de un medio acuoso;
- 20 La figura 31 es una vista en alzado y en sección del dispositivo de embolización de la figura 30 tratado en estufa para secar el elemento embolizante del mismo;
- La figura 32 es una vista en alzado del dispositivo de embolización terminado, de acuerdo con la tercera realización a título de ejemplo del mismo, con el mandrino de lumen de la figura 26 dispuesto en su lugar;
- 25 La figura 33 es una vista en alzado y en sección del dispositivo de embolización de la figura 32;
- La figura 34 es una vista en sección parcial, a mayor escala, del dispositivo de embolización de la figura 33, mostrado por la sección del mismo a lo largo de las líneas 34-34;
- La figura 35 es una vista en sección parcial a mayor escala similar a la de la figura 34, mostrando un recipiente axial definido en el dispositivo de embolización por retirada del mandrino de lumen del mismo;
- 30 La figura 36 es un avista en alzado y en sección de una cuarta realización a título de ejemplo de un dispositivo de embolización de acuerdo con la invención, modelado de acuerdo con una segunda realización a título de ejemplo, de un procedimiento para la fabricación del dispositivo de acuerdo con la invención;
- La figura 37 es una vista parcial en sección, a mayor escala, en el dispositivo de embolización en fabricación de la figura 36, de acuerdo con la sección de la misma a lo largo de las líneas 37-37 mostrando un soporte del dispositivo;
- 35 La figura 38 es una vista parcial en sección, a mayor escala, similar a la de la figura 37, mostrando el portador encapsulado en un polímero;
- La figura 39 es una vista en alzado de una variante de la cuarta realización a título de ejemplo del dispositivo de embolización;
- 40 La figura 40A es una vista en sección parcial, a mayor escala, del dispositivo de embolización de la figura 39, tal como se muestra por la sección según las líneas 40-40, mostrando una posible variante del mismo, en la que las espiras de un portador arrollado helicoidalmente están separadas con gran proximidad entre sí;
- La figura 40B es una vista similar a la figura 40A, mostrando otra variante, en la que las espiras del portador están separadas entre sí;
- 45 La figura 41 es una vista en alzado de otra variante de la cuarta realización a título de ejemplo del dispositivo de embolización, mostrando un mandrino de lumen en el portador del dispositivo;
- La figura 42A es una vista parcial en sección, a mayor escala, del dispositivo de embolización de la figura 41, de acuerdo con la sección del mismo a lo largo de las líneas de corte 42-42, que muestran una posible variante del mismo, en la que las espiras de un portador arrollado helicoidalmente están separadas con gran proximidad entre sí, y el mandrino de lumen está retirado definiendo un recipiente axial en el portador;
- 50 La figura 42B es una vista similar a la de la figura 42A, mostrando otra variante en la que las espiras del portador están separadas entre sí;
- La figura 43 es una vista en alzado esquemática de un procedimiento y aparato para la medición de la flexibilidad de un dispositivo de embolización; y
- 55 La figura 44 es una vista en sección parcial, a mayor escala y en detalle del dispositivo de embolización medido en la figura 43, de acuerdo con el detalle dentro de un círculo 44 de aquel.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 60 Dispositivo de embolización: Primera realización preferente. Un dispositivo de embolización 10, de acuerdo con una primera realización preferente de la presente invención, tal como se muestra en las figuras 1, 2 y 3. En la realización preferente, el dispositivo de embolización 10 comprende una serie de cuerpos de embolización, configurado cada uno de ellos en forma de "micropastilla" 12, sustancialmente cilíndrica situada a intervalos espaciados, a lo largo del portador filamentosos 14. El número de micropastillas 12 variará dependiendo de la longitud del portador 14 que, a su vez, dependerá de las dimensiones del lugar vascular a embolizar. Para un lugar vascular grande, por ejemplo, se
- 65

pueden utilizar de ocho a doce micropastillas, si bien, se puede utilizar un número más grande si es necesario. En algunas aplicaciones (por ejemplo, con aneurismas muy pequeños), se puede utilizar una o dos micropastillas.

5 Dispuesta también sobre el portador 14, se encuentra una serie de separadores altamente flexibles de microespiras 16, cada uno de los cuales está dispuesto entre un par de micropastillas 12 separando las mismas. El portador 14 tiene una parte distal sobre la que está dispuesto un segmento de microespiras distal relativamente largo 18 que está retenido en su lugar por un elemento de retención distal 20. El portador 14 tiene una parte próxima sobre la que está soportado un segmento de microespiras relativamente largo próximo 22. El extremo próximo del dispositivo 10 termina en un elemento de enlace de hidrogel 24, que se describirá más adelante. Los separadores 16, el segmento de microespiras distal 18, y el segmento de microespiras en disposición próxima 22 son todos muy flexibles, y realizados preferentemente en platino o un alambre de platino/tungsteno que tiene las ventajas de ser biocompatible y radiopaco. Las micropastillas 12 están soportadas de manera no desacoplable sobre el portador 14. Pueden estar fijadas en su lugar sobre el portador filamentososo 14, mecánicamente o por un adhesivo biocompatible adecuado, insoluble en agua, o pueden estar simplemente ensartadas de manera libre sobre el portador 14 entre sucesivos separadores 16.

20 Las micropastillas 12 están constituidas preferentemente por un material de hidrogel esponjoso hidrofílico, macroporoso, biocompatible, en particular un material matriz de espuma, esponjable en agua, formado en forma de sólido macroporoso que comprende un agente estabilizante de la espuma y un polímero o copolímero de un monómero de olefina hidrofílico polimerizable de radiales libres reticulado con hasta 10% en peso de un agente reticulante funcional de multiolefina. Un material adecuado de este tipo es el que se describe en la patente US. No. 5.570.585 - Park y otros.

25 Otro material adecuado para las micropastillas 12 es un gel esponjoso de alcohol polivinílico hidratado poroso (PVA) preparado a partir de una solución de alcohol polivinílico en una solución mixta que consiste en agua y un disolvente miscible en agua, tal como se describe, por ejemplo, en la patente US No. 4.663.358 - Hyon y otros. Otras estructuras de PVA apropiadas se describen en las patentes US Nos. 5.823.198 - Jones y otros y 5.258.042 - Mehta. Otro material adecuado es una espuma de colágeno del tipo descrito en la patente US No. 5.456.693 - Conston y otros. Otro material adecuado adicional es el PHEMA, tal como se ha explicado en las referencias citadas anteriormente, ver por ejemplo, Horak y otros, supra, y Rao y otros, supra.

35 El material esponjoso preferente, tal como se ha descrito en la patente antes indicada de Park y otros, tiene una proporción de huecos mínima de 90% aproximadamente, y sus características hidrofílicas son tales que tiene un contenido de agua mínimo de 90% cuando se encuentra completamente hidratado. En la realización preferente, cada una de las micropastillas embolizantes 12 tiene un diámetro inicial no superior a 0,5 mm antes de la expansión in situ, con un diámetro expandido de, como mínimo, unos 3 mm. Para conseguir estas pequeñas dimensiones, las micropastillas 12 pueden ser comprimidas a la dimensión deseada a partir de una configuración inicial significativamente más grande. La compresión es llevada a cabo por aplastamiento o pinzado de las micropastillas 12 en un implemento o utillaje adecuado y, a continuación, "fijándolas" en configuración comprimida por calentamiento y/o secado. Cada una de las micropastillas 12 es hinchable o expansible en un múltiplo (como mínimo, unas 25 veces, preferentemente unas 70 veces, y hasta unas 100 veces) su volumen inicial (comprimido), básicamente por la absorción hidrofílica de moléculas de agua de una solución acuosa (por ejemplo, plasma sanguíneo residente y/o solución salina inyectada), y de forma secundaria, por el llenado de sus poros con sangre. Asimismo, las micropastillas 12 pueden estar dotadas de un recubrimiento soluble en agua (no mostrado) tal como almidón o un polímero adecuado para proporcionar una expansión retrasada en el tiempo. Otra alternativa consiste en recubrir las micropastillas 12 con un recubrimiento sensible a la temperatura que se desintegra como respuesta a la temperatura normal del cuerpo humano. Ver, por ejemplo, patentes Nos. 5.120.349 - Stewart y otros, y 5.129.180 - Stewart.

50 El material de espuma de la micropastilla embolizante 12 se puede modificar ventajosamente, se puede dotar de aditivos para hacer el dispositivo 10 visible por técnicas de imagen convencionales. Por ejemplo, el material de espuma puede ser impregnado con un material radiopaco soluble en agua, tal como sulfato de bario, tal como se describe por Thanoo y otros, "Radiopaque Hydrogel Microspheres", J. Microencapsulation, Vol. 6, No. 2, pp. 233-244 (1989). De manera alternativa, los monómeros del hidrogel se pueden copolimerizar con materiales radiopacos, tal como se describe por Horak y otros, "New Radiopaque PolyHEMA-Based Hydrogel Particles", J. Biomedical Materials Research, Vol. 34, pp. 183-188 (1997).

60 Las micropastillas 12 pueden incluir opcionalmente agentes bioactivos o terapéuticos para favorecer la trombosis, crecimiento celular y epitelialización. Ver, por ejemplo, Vacanti y otros, "Tissue Engineering: The Design and Fabrication of Living Replacement Devices for Surgical Reconstruction and Transplantation," The Lancet (Vol. 354, Supplement 1), pp. 32-34 (Julio, 1999); Langer, "Tissue Engineering: A New Field and Its Challenges," Pharmaceutical Research, Vol. 14., No. 7, pp. 840-841 (Julio, 1997); Persidis, "Tissue Engineering," Nature Biotechnology, Vol. 17, pp. 508-510 (Mayo, 1999).

65 El portador filamentososo 14 es preferentemente un tramo de alambre de níquel/titanio, tal como el comercializado con el nombre comercial "Nitinol". El alambre de esta aleación es altamente flexible y tiene una excelente "memoria

elástica”, de manera que puede ser conformado en la forma deseada a la que volverá cuando es deformado. En una realización preferente de la invención, el alambre que forma el portador 14 tiene un diámetro aproximadamente de 0,04 mm, y es tratado térmicamente para formar una estructura de bucles múltiples que puede adoptar una variedad de formas tridimensionales tales como una hélice, una esfera o un ovoide cuando no está plegada (tal como se muestra, por ejemplo, en la patente US. No. 5.766.219 – Horton). Preferentemente, la parte intermedia del portador 14 (es decir, la parte que incluye las micropastillas 12) y la parte próxima (que soporta el segmento próximo de microespiras 22) están constituidos en bucles que tienen un diámetro de aproximadamente 6 mm, mientras que la parte distal (que soporta el segmento de microespiras distal 18) puede tener un diámetro algo más grande (aproximadamente 8-10 mm). El portador 14 puede estar formado por un alambre único, o puede estar formado por un cable o estructura trenzada de varios alambres ultradelgados.

En otra realización, el portador 14 puede estar realizado a base de un filamento delgado de un polímero adecuado, tal como PVA, que está constituido en una estructura de bucles. El polímero puede estar impregnado con un material radiopaco (por ejemplo, sulfato de bario o partículas de oro, tántalo o platino), o puede encerrar un núcleo de alambre de níquel/titanio. Alternativamente, el portador 14 puede ser construido como “cable” de fibras de polímero delgadas, que incluyen fibras de un polímero expansible, tal como alcohol polivinílico (PVA) a intervalos separados para formar las micropastillas 12.

Todavía otra construcción alternativa para el portador 14 es un tramo continuo de microespiras. En esta realización, las micropastillas 12 estarían fijadas a intervalos separados a lo largo del tramo del portador 14.

Tal como se ha mostrado en las figuras 1, 8, y 9, el elemento 24 de enlace del hidrogel está realizado ventajosamente del mismo material que las micropastillas 12. Realmente, las micropastillas 12 más próximas pueden funcionar como elemento de enlace 24. El elemento de enlace 24 está acoplado al extremo próximo del portador 14 por un adhesivo biocompatible adecuado. El objetivo de un elemento de enlace 24 consiste en fijar de manera desacoplable el dispositivo 10 a un instrumento de colocación 30 (figuras 8 y 9). El instrumento de colocación 30 comprende un tramo de platino o de microespiras de platino/tungsteno, formando la parte extrema 32 con un núcleo 34 de alambre flexible del mismo metal o similar. El instrumento de colocación 30 tiene una parte distal 36, en la que la parte externa 32 de las microespiras tiene espiras separadas de forma más distante (es decir, con un paso mayor).

Tal como se ha mostrado en la figura 8, el dispositivo 10 es inicialmente fijado al instrumento de colocación 30 por medio del elemento de enlace 24. De manera específica, el elemento de enlace 24 es instalado en estado comprimido, de manera que comprende y se acopla tanto con el extremo próximo del dispositivo de embolización 10 como en la parte distal 36 del instrumento 30 de colocación. De este modo, en estado comprimido, el elemento de enlace 24 une el instrumento de colocación 30 y el dispositivo de embolización 10 entre sí. Tal como se ha mostrado en la figura 9, y como se describirá a continuación de manera detallada, después de que el dispositivo 10 está colocado en un lugar vascular, el elemento de enlace 24 se expansiona notablemente, liberando de esta manera su sujeción en la parte distal 36 del instrumento de colocación 30 y permitiendo de esta manera que el dispositivo de embolización 10 sea separado del instrumento de colocación 30 por tracción de este último de forma próxima hacia fuera del elemento de enlace 24 alejándolo del mismo.

Dispositivo de embolización. Segunda realización preferente. Las figuras 14 a 23 muestran un dispositivo de embolización de acuerdo con una segunda realización preferente de la presente invención. Haciendo referencia en primer lugar a las figuras 14 a 17, un dispositivo 100 de acuerdo con esta segunda realización comprende un portador filamentos, flexible, alargado 102 sobre el que está dispuesto el elemento embolizante expansible 104 de forma no desacoplable. El portador 102 está preferentemente formado a partir de un tramo continuo del elemento de microespiras 106, realizado en un material adecuado tal como platino, oro, tungsteno, o tántalo, o una aleación metálica tal como acero inoxidable o nitinol. De estos materiales, son preferibles el platino y el nitinol. El elemento de microespiras está formado con espiras íntimamente aplicadas entre sí, de manera que hay poca separación o ninguna entre espiras adyacentes. El portador 102 puede incluir también un núcleo filamentos 108 que se extiende axialmente a través del elemento de microespiras 106. El núcleo 108 es un delgado alambre metálico, preferentemente realizado en un metal con memoria de forma tal como nitinol. El dispositivo 100 comprende una parte distal que comprende un arrollamiento exterior 110 que rodea coaxialmente el elemento de microespiras 106 y termina en una punta distal redondeada 112. Un elemento de enlace de hidrogel (no mostrado), del tipo descrito anteriormente y mostrado en las figuras 8 y 9, puede estar dispuesto ventajosamente en el extremo próximo del portador.

El portador 102 puede ser realizado, alternativamente, a base de cualquiera de los materiales descritos anteriormente con respecto al portador de la primera realización preferente. Si bien adopta preferentemente la configuración de un elemento de microespiras, puede estar formado también por un solo ramal de alambre metálico o filamento polímero, o bien en un trenzado de múltiples elementos o cable de alambre metálico o filamento polímero. El portador debe tener una resistencia de columna suficiente para permitir su empuje a lo largo de un microcatéter, tal como se ha indicado anteriormente.

El elemento embolizante expansible 104 está formado ventajosamente por una capa de hidrogel que recubre una parte sustancial de la longitud del portado 102. El elemento embolizante 104 puede estar realizado a base de cualesquiera de los metales utilizados en los elementos embolizantes de la primera realización preferente anteriormente descrita. De manera ventajosa, no obstante, el elemento embolizante 104 de esta segunda realización está formada preferentemente por un hidrogel expansible, poroso, sensible al medio, del tipo descrito en la anterior patente US pendiente con la actual No. 6.878.384. Para comodidad del lector, se añade a continuación una breve descripción de una formulación adecuada de un hidrogel preferente.

Específicamente, los hidrogeles descritos en la solicitud anterior antes referenciada son del tipo que experimentan un incremento de lubricidad y experimentan expansión volumétrica controlada en un medio acuoso a una velocidad que cambia como respuesta a los cambios de un parámetro físico del medio, tal como su valor de pH o temperatura. Estos hidrogeles son preparados formando una mezcla líquida que contiene (a) como mínimo, un monómero y/o polímero, como mínimo, una parte del cual es sensible a cambios en un parámetro de ambiente; (b) un agente reticulante; y (c) un iniciador de polimerización. En caso deseado, se puede añadir un formador de poros (por ejemplo, NaCl, cristales de hielo, o sacarosa) a la mezcla, siendo retirado después el hidrogel sólido resultante para conseguir un hidrogel con suficiente porosidad para permitir crecimiento celular. La tasa controlada de expansión es conseguida por la incorporación de monómeros etilénicamente no saturados con grupos funcionales ionizables (por ejemplo, aminas, ácidos carboxílicos). Por ejemplo, si se incorpora ácido acrílico en la red reticulada, el hidrogel es incubado en una solución de pH bajo para protonar los ácidos carboxílicos. Después de haber eliminado por lavado la solución en exceso con bajo pH y se ha secado el hidrogel, el hidrogel puede ser introducido a través de un microcatéter lleno de solución salina a pH fisiológico o lleno de sangre. El hidrogel no puede expansionarse hasta que los grupos de ácido carboxílico se desprotonan. A la inversa, si un monómero que contiene una amina es incorporado en la red reticulada, el hidrogel es incubado en una solución de pH alto para desprotonar las aminas. Después de que la solución de pH alto en exceso es eliminada por lavado y se seca en hidrogel, el hidrogel puede ser introducido a través de un microcatéter lleno de solución salina a pH fisiológico o de sangre. El hidrogel no se puede expandir hasta que los grupos amina se protonan.

De manera más específica, en una formulación preferente de hidrogel, la solución de monómero está formada por monómeros etilénicamente no saturados, un agente reticulante etilénicamente no saturado, un formador de poros, y un disolvente. Como mínimo, una parte seleccionada de los monómeros preferentemente 10-50%, y más preferentemente 10%-30% deben ser sensibles al pH. El monómero preferente sensible a pH es ácido acrílico. El ácido metacrílico y derivados de ambos ácidos imparten también sensibilidad al pH. Dado que las propiedades mecánicas de los hidrogeles preparados exclusivamente con estos ácidos son poco satisfactorias, se debe seleccionar un monómero para proporcionar características mecánicas adicionales. Un monómero preferente para proporcionar características mecánicas es la acrilamida, que se puede utilizar en combinación con uno o varios de los monómeros antes mencionados sensibles al pH para impartir resistencia adicional a la compresión u otras propiedades mecánicas. Las concentraciones preferentes de los monómeros en el disolvente varían desde 20% peso/peso a 30% peso/peso.

El agente reticulante puede ser cualquier compuesto insaturado etilénicamente multifuncional, preferentemente N-N'-metilenbisacrilamida. Si se desea biodegradación del hidrogel, se debe seleccionar un agente reticulante biodegradable. Las concentraciones del agente reticulante del disolvente deben ser menos de 1% peso/peso, y preferentemente menos de aproximadamente 0,1% peso/peso.

La porosidad del hidrogel es facilitada por una suspensión supersaturada en la formación de poros en la solución de monómeros. Un formador de poros que no es soluble en la solución de monómero pero que es soluble en la solución de lavado, puede ser utilizado también. El formador de poros preferente es un cloruro sódico, pero también se pueden utilizar cloruro potásico, hielo, sacarosa y bicarbonato sódico. Es preferible controlar el tamaño de las partículas del formador de poros a menos de aproximadamente 25 micras, más preferentemente a menos de unas 10 micras. El tamaño pequeño de las partículas ayuda a la suspensión del agente formador de poros en el disolvente. Las concentraciones preferentes del formador de poros varían aproximadamente entre 5% peso/peso a 50% peso/peso, más preferentemente desde 10% aproximadamente peso/peso hasta aproximadamente 20% peso/peso en la solución de monómero. Alternativamente, el formador de poros puede ser omitido y se puede fabricar un hidrogel no poroso.

El disolvente, en caso necesario, es seleccionado basándose en la solubilidades de los monómeros, agente reticulante y formador de poros. Si se utiliza un monómero líquido (por ejemplo, 2-hidroxil metacrilato), no es necesario un disolvente. Un disolvente preferente es agua, pero también se puede utilizar alcohol etílico. Las concentraciones preferentes del disolvente varían desde aproximadamente 20% peso/peso a 80% peso/peso, más preferentemente 50% peso/peso hasta 80% peso/peso.

La densidad de reticulación afecta sustancialmente las características mecánicas de estos materiales de hidrogel. La densidad de reticulación (y, por lo tanto, las propiedades mecánicas) se puede manipular mejor por cambios en la concentración de monómero, concentración del agente reticulante, y concentración de disolvente. La reticulación del monómero se puede conseguir por reducción-oxidación, radiación y calor. La reticulación por radiación de la solución de monómero se puede conseguir con luz ultravioleta y luz visible con iniciadores adecuados o una

radiación ionizante (por ejemplo, haz de electrones o rayos gamma) sin iniciadores. Un tipo preferente de iniciador de reticulación es un reticulante que actúa con reducción-oxidación. Ejemplos específicos de estos iniciadores de reducción/oxidación que se pueden utilizar en esta realización de la invención son el sulfato amónico y N, N, N', N'-tetrametiletilendiamina.

Después de terminar la polimerización, el hidrogel es lavado con agua, alcohol u otra solución o soluciones de lavado adecuadas para eliminar el agente o agentes formadores de poros, cualesquiera monómeros residuales que no han reaccionado y cualesquiera oligómeros no incorporados. Preferentemente, esto se consigue lavando inicialmente el hidrogel en agua destilada.

Tal como se ha explicado anteriormente, el control de la tasa de expansión del hidrogel se consigue mediante la protonación/desprotonación de grupos funcionales ionizables presentes en la red del hidrogel. Una vez que el hidrogel ha sido preparado y el exceso de monómero y de agente de formación de poros han sido eliminados por lavado, se pueden llevar a cabo las etapas de control de la tasa de expansión.

En realizaciones en las que se han incorporado, en la red del hidrogel, monómeros sensibles a pH con grupos de ácido carboxílico, el hidrogel es incubado en una solución de pH bajo. Los protones libres de la solución protonan los grupos de ácido carboxílico en la red del hidrogel. La duración y temperatura de la incubación y el pH de la solución influyen en la magnitud de control de la tasa de expansión. En general, la duración y temperatura de la incubación son directamente proporcionales a la magnitud de control de expansión, mientras que el pH de la solución es inversamente proporcional. Se ha determinado que el contenido de agua de solución de tratamiento afecta también el control de la expansión. A este respecto, el hidrogel es capaz de expandirse en mayor grado en la solución de tratamiento y se supone que un número incrementado de grupos de ácido carboxílico se encuentra disponible para protonación. Se requiere la optimización del contenido de agua y pH para un control máximo de la proporción de expansión. Después de haber terminado la incubación, el exceso de solución del tratamiento es eliminado por lavado y el material de hidrogel es secado. El hidrogel tratado con la solución de pH bajo se ha observado, que se seca en menor medida que el hidrogel no tratado. Este es un efecto deseado, puesto que el suministro de estos materiales de hidrogel a través de un microcatéter es deseable, tal como se explica más adelante.

Si se incorporaran en la red del hidrogel, monómeros sensibles al pH con grupos amina, el hidrogel se incubaba en una solución de pH alto. La desprotonación tiene lugar en los grupos amina en la red del hidrogel a pH alto. La duración y temperatura de la incubación y el pH de la solución influyen en la magnitud de control en la proporción de expansión. De modo general, la duración, temperatura y pH de la solución de la incubación son directamente proporcionales a la magnitud del control de expansión. Después de haber terminado la incubación, el exceso de solución de tratamiento es eliminado por lavado y el material de hidrogel es secado.

En otras realizaciones del dispositivo de embolización, que incorpora elementos de embolización que comprenden hidrogel, la formulación del polímero del hidrogel del elemento se puede modificar para incorporar polímeros que se degradan o se descomponen en el cuerpo después de un periodo de tiempo en respuesta, por ejemplo, a hidrólisis o a acción enzimática en constituyentes moleculares más simples que pueden ser absorbidos por el cuerpo del paciente y/o eliminados del mismo como residuo. Los polímeros adecuados para su incorporación en el dispositivo de embolización para este objetivo, incluyen los que se describen en: "Types of Biodegradable Hydrogels," Biodegradable Hydrogels for Drug Delivery, K. Park y otros, Technomic Publishing 1993, pp. 35-66; Patentes US. No. 6.316.522 - Loomis y otros; 6.224.892 - Searle; 6.201.065 - Pathan y otros. Por lo tanto, en otras posibles realizaciones del dispositivo de embolización que incorporan un miembro embolizante de polímero expansible, dicho miembro puede estar realizado de forma tal que es biodegradable y/o bioabsorbible en el cuerpo del paciente, en caso de que dichas propiedades estén clínicamente indicadas.

Tal como se ha mencionado en la figura 14, un dispositivo de embolización 100, de acuerdo con esta segunda realización, puede incluir más de un elemento embolizante expansible alargado 104. Asimismo, si se desea para una aplicación específica, se pueden unir extremo a extremo en una unión 114 formada por una soldadura o una unión soldada, dos o más dispositivos embolizantes 100.

Las figuras 14, 15, y 16 muestran el dispositivo 100 con los elementos embolizantes 104 en estado no expandido. Cada uno de los elementos embolizantes 104 adopta una configuración tubular en forma de un recubrimiento o capa sobre la superficie exterior del portador 102. Las figuras 17 y 18 muestran un elemento embolizante 104 en su estado expandido, después de introducción en un lugar vascular. Si se ha realizado a partir del hidrogel sensible al medio ambiente que se ha descrito en lo anterior, la expansión es una reacción al pH y/o temperatura experimentados en el lugar vascular. La expansión empieza entre aproximadamente 1 minuto y unos 30 minutos después de la introducción, y preferentemente unos 15 minutos después de la introducción. Esta expansión retardada permite al médico disponer al médico de tiempo suficiente para reposición e incluso para retirar el dispositivo sin necesidad de un agente de retención, capa encapsulante o un fluido portador no acuoso. Cuando se ha expandido por completo, el elemento embolizante 104 tiene un volumen expandido que se encuentra entre aproximadamente dos veces y 100 veces su volumen no expandido, y preferentemente se encuentra entre aproximadamente 3 y 25 veces su volumen no expandido.

Una primera modificación de esta segunda realización preferentemente se ha mostrado en las figura 19 y 20. Tal como se ha mostrado, un dispositivo de embolización modificado 100' comprende un portador filamentoso, flexible, alargado. El portador comprende un microarrollamiento alargado, hueco 106' que es similar al microarrollamiento 106 mostrado en las figuras 14-17, excepto que tiene espacios significativos entre las espiras adyacentes. Tal como el dispositivo 100 de la figuras 14-17, el portador del dispositivo 100' puede comprender ventajosamente un núcleo central axial 108' formado por un alambre delgado y flexible. Un elemento embolizante expansible 104', realizado a base de cualquiera de los hidrogeles antes descritos, es formado sobre el portador, de manera que reside entre espiras adyacentes del microarrollamiento 106' encapsulando las mismas. La figura 19 muestra el elemento embolizante 104' en su estado no expandido, mientras que la figura 20 muestra el mismo elemento en estado expandido, después de introducción.

Otra modificación de la segunda realización preferente es la mostrada en las figuras 21 y 22. Un dispositivo de embolización 100'' de acuerdo con esta versión, comprende un portador filamentoso, alargado, preferentemente en forma de un microarrollamiento flexible y hueco 106''. Si bien el portador se ha mostrado sin núcleo de alambre, se comprenderá que se puede incluir un núcleo de alambre, tal como se ha descrito anteriormente. En esta versión, una serie de elementos embolizantes expansibles 120 están constituidos en forma de fibras o hilos que están acoplados al microarrollamiento 106'' en intervalos separados entre sí a lo largo del mismo. Cada uno de los elementos embolizantes expansibles 120 está realizado preferentemente a base de un hidrogel sensible al medio ambiente, del tipo descrito en la solicitud anterior pendiente con la actual que se ha descrito anteriormente, si bien el hidrogel descrito en la patente US 5.750.585 – Park y otros, supra, citada anteriormente, puede ser también utilizada, así como cualquier otro de los materiales de hidrogel descritos anteriormente en relación con la primera realización preferente del dispositivo de embolización. La figura 21 muestra los elementos embolizantes 120 en su estado no expandido, mientras que la figura 22 los muestra en estado expandido después de colocación.

Otra modificación adicional de la segunda realización preferente es la que se muestra en la figura 23. Un dispositivo de embolización 100''' de acuerdo con esta versión, comprende un portador filamentoso, alargado, preferentemente en forma de un microarrollamiento flexible y hueco 106'''. El portador puede incluir un núcleo de alambre, si bien no se ha mostrado en el dibujo. Esta versión comprende un elemento embolizante coaxial alargado 104''' que adopta la forma de una capa externa resistente al estirado aplicada al exterior del microarrollamiento 106''' a lo largo de una parte sustancial de su longitud. La capa externa resistente al estirado está formada preferentemente por un polímero expansible, tal como los descritos anteriormente, pero también puede estar formado por cualquier polímero resistente al estirado, biocompatible tal como, por ejemplo, poliuretano, poliéster, politetrafluoroetileno (PTFE), nilón, polimetilmetacrilato (PMMA), y silicona.

Dispositivo de embolización: Tercera Realización A título de Ejemplo y Primer Procedimiento para Realizarla: Una tercera realización a título de ejemplo de un dispositivo 300 para la oclusión de una cavidad corporal, se muestra en las figuras 32-35, y una primera realización a título de ejemplo de un procedimiento para llevar a cabo la tercera realización del dispositivo 300 se muestra en las figuras 24-31.

Tal como se ha mostrado en la figura 32, el dispositivo de embolización 300 comprende un portador alargado, filamentoso 302, y un elemento de embolización que comprende un miembro coaxial 304 de un polímero o hidrogel hidrofílico expansible descrito en más detalle en lo anterior, encapsulando, como mínimo una parte, de la longitud del portador.

Si bien el miembro embolizante de polímero coaxial 304 se ha mostrado en las figuras dotado de una forma sustancialmente cilíndrica, se debe comprender que dicho miembro y ciertamente el soporte encapsulado dentro del mismo puede tener una amplia variedad de formas en sección transversal distintas a la indicada, por ejemplo, poligonal, ranurada longitudinalmente y similares, dependiendo de la aplicación específica a la que se hace referencia.

El soporte 302 puede comprender, igual en la primera y segunda realizaciones del dispositivo que se han descrito anteriormente, un hilo alargado de un material biocompatible, flexible, por ejemplo, alambre de platino o un tubo flexible. No obstante, en una variante que incorpora un soporte tubular, tal como un trenzado tubular o el microarrollamiento hueco y flexible 302 que se ha descrito anteriormente y que se ha mostrado a título de ejemplo en la realización de la figura 32, el miembro polímero coaxial 304 es formado sobre el soporte por el procedimiento descrito más adelante, de manera que el lumen hueco del soporte se encuentra sustancialmente vacío de polímero, definiendo de este modo un recipiente axial 306 en el soporte, tal como se ha mostrado en la figura 35. El recipiente 306 del soporte 302 constituye un recipiente en el que se pueden disponer agentes terapéuticos en estado líquido o sólido para suministro a un paciente mediante la disposición del dispositivo 300 en una cavidad corporal del paciente, tal como se describe más adelante.

Una primera realización a título de ejemplo de un procedimiento para llevar a cabo la tercera realización a título de ejemplo del dispositivo 300 se ha mostrado en las figuras 24-31 de los dibujos. Haciendo referencia a la figura 24, el procedimiento empieza con la disposición de un miembro alargado, reblandecido 304 de un polímero expansible, hidrofílico, tal como un hidrogel. Dado que la blandura del polímero es una función del grado de hidratación del

mismo, el miembro alargado 304 puede ser reblandecido sumergiéndolo en un vaso de agua hasta que alcanza el deseado estado de blandura, es decir, el correspondiente al de una pasta completamente cocida.

5 Cuando se ha hidratado al estado deseado, el miembro 304 de polímero reblandecido es insertado en un soporte tubular 308, de manera tal que dicho miembro queda radialmente limitado y axialmente retenido en el soporte, tal como se ha mostrado en la figura 25. En una realización posible, esto se lleva a cabo por inserción de un miembro parcialmente hidratado 304 en el soporte 308, y sumergiendo ambos a continuación en un baño de agua, hasta que el miembro se expansiona en el soporte al estado deseado para soporte y retención del mismo.

10 Tal como se ha mostrado en las figuras 26 y 27, después de que el miembro de polímero reblandecido 304 queda retenido en el soporte 308, el miembro es inclinado coaxialmente con un soporte filamentososo 302, flexible y alargado, de manera que el polímero encapsula coaxialmente, como mínimo, una parte de la longitud del soporte. En una posible realización, en la que el soporte 302 comprende un hilo alargado, tal como un alambre, este procedimiento es llevado a cabo simplemente empujando un extremo del alambre coaxialmente a través del miembro reblandecido 304, a condición de que el alambre sea suficientemente recto y rígido, o en caso contrario, fijando un primer extremo del alambre al ojo de una aguja (no mostrado), y forzando a continuación la aguja a través del miembro reblandecido coaxialmente, de manera que el soporte es estirado coaxialmente a través del miembro mencionado por la aguja.

20 En otra posible realización del procedimiento, en el que el soporte comprende un tubo flexible tal como el microarrollamiento helicoidal 302 mostrado en las figuras, un mandrino de soporte alargado y rígido 316 es insertado en primer lugar coaxialmente en el lumen del soporte para enderezarlo y hacerlo rígido, tal como se ha mostrado en la figura 26. El miembro de polímero blando 304 es estirado coaxialmente con el portador soportado sobre el mandrino, de manera que el miembro de polímero encapsula coaxialmente una parte de la longitud del portador, tal como se ha mostrado en la figura 27.

25 Después del proceso de ensartado, el miembro de polímero ensartado 304 y el portador 302 son expulsados del soporte tubular 308 para definir un dispositivo de embolización 300 parcialmente terminado. En la realización a título de ejemplo que se ha mostrado en la figura 28, esta expulsión es llevada a cabo al colocar un extremo del soporte tubular 308 y forzando el miembro ensartado 304 hacia fuera del otro extremo del soporte aplicando presión hidráulica a través de la tobera.

35 Después de que el soporte 300 ha sido extraído del soporte 308, el mandrino 316 del lumen puede ser retirado del dispositivo para definir el soporte axial 316 en el portador 302, tal como se ha mostrado en la figura 35 o bien, de forma alternativa, el mandrino puede ser dejado en el portador para soportar el dispositivo durante el proceso subsiguiente aplicado al mismo. Tal como se ha mostrado en la figura 29, el primero de estos procesos post-ensartado comprende la deshidratación del miembro de polímero coaxial 304 del dispositivo 300, por ejemplo, por inmersión del dispositivo en un medio higroscópico, por ejemplo un baño de alcohol 312, para eliminar agua del mismo y de esta manera, retraer el elemento de polímero coaxial radialmente con respecto a su tamaño expandido original blando, representado por el perfil de líneas de trazos 314 de la figura 29, a un miembro, más delgado y más seco, más adecuado para el paso a través del lumen de un catéter, tal como se ha mostrado.

45 Después de proceso de deshidratación, el miembro de polímero 304 del dispositivo 300 es lavado, y a continuación es tratado, por ejemplo, por inmersión del dispositivo en un baño de ácido 318 de una concentración seleccionada y durante un periodo de tiempo seleccionado, tal como se ha mostrado en la figura 30, para ajustar la tasa de hidratación del polímero y, por lo tanto, la tasa de expansión del miembro de polímero coaxial 304, en un medio acuoso, por ejemplo, sangre o plasma, en respuesta al nivel de un parámetro físico de dicho medio, por ejemplo, su temperatura o nivel de pH, tal como se ha descrito anteriormente. Después de ajustar la relación de hidratación del dispositivo 300, este es lavado, preferentemente, en una solución de agua y alcohol para eliminar cualesquiera impurezas del proceso y luego es secado por calentamiento, por ejemplo, por una estufa 320, tal como se ha mostrado en la figura 31. El dispositivo de embolización 300 terminado y seco, puede ser envasado en un contenedor estéril para almacenamiento o para envío.

55 Dispositivo de Embolización: Cuarta Realización A Título de Ejemplo y Segundo Procedimiento para realizarla: Una cuarta realización a título de ejemplo de un dispositivo de embolización 400 para ocluir una cavidad corporal se muestra en las figuras 39-42, y una segunda realización a título de ejemplo de un procedimiento para llevar a cabo la cuarta realización del dispositivo 400 se muestra en las figuras 36-38.

60 Tal como se ha mostrado en las figuras 39 y 41, respectivamente, las posibles variantes de la cuarta realización a título de ejemplo del dispositivo de embolización 400 comprenden igual que en el caso de la tercera realización a título de ejemplo 300 descrita anteriormente, un portador filamentososo, alargado 402, y un miembro coaxial 404 de un polímero o hidrogel hidrofílico, expansible, que encapsula, como mínimo, una parte de la longitud del portador. Además, en ambas variantes, el portador 402 puede comprender, igual que en la tercera realización anterior, un hilo alargado de un material biocompatible, flexible, por ejemplo, un alambre de platino o un tubo flexible.

65

No obstante, en contraste con la tercera realización del dispositivo 300 anteriormente indicada, en la primera variante que incorpora un portador tubular, tal como el microarrollamiento hueco, flexible 402, descrito anteriormente y mostrado en la realización a título de ejemplo de la figura 39, el miembro polímero coaxial 404 está formado sobre el portador por el procedimiento descrito más adelante, de manera tal que el lumen del portador está sustancialmente ocupado por el polímero, de manera que no ha creado recipiente axial en el portador, tal como se ha mostrado en las vistas en sección a mayor escala del mismo en las figuras 40A y 40B.

De manera alternativa, en la segunda variante del dispositivo 400 mostrado en la figura 41, que incorpora también un portador tubular, a saber un microarrollamiento hueco, flexible 402, el miembro de polímero coaxial 404 puede ser formado sobre el portador según una variante del procedimiento descrito más adelante, de manera que el lumen hueco del portador se encuentra sustancialmente vacío del polímero, definiendo de esta manera un recipiente axial 406 en el portador, tal como se ha mostrado en las figuras 42A y 42B, de manera similar al que se ha creado en la tercera realización 300 descrita anteriormente y mostrada en la figura 35.

La segunda realización a título de ejemplo de un procedimiento para la fabricación de la cuarta realización a título de ejemplo del dispositivo 400 se ha mostrado en las figuras 36-38. Haciendo referencia a la figura 36, el procedimiento empieza con la disposición de un molde 408 que tiene la cavidad alargada 410 en el mismo. El molde 408 puede incluir también una abertura 412 para dar salida al aire de la cavidad 410 durante la operación de moldeo descrita más adelante.

Un portador filamentosamente alargado 402, que puede comprender un microportador arrollado helicoidalmente, tubular, igual que en el caso anterior, está dispuesto coaxialmente dentro de la cavidad 410 del molde 408. En una variante posible del procedimiento, en el que se utiliza el portador íntimamente arrollado 402, el portador es estirado elásticamente a lo largo de su eje, de manera que las espiras 414 del portador se mantienen separadas entre sí, mientras que el portador es dispuesto en el molde 408, tal como se ha mostrado en la vista en sección a mayor escala de la figura 37. En otra posible variante, las espiras 414 de un portador helicoidal 402 están formadas de manera que están separadas entre sí permanentemente, es decir, sin estirar el portador en el molde 408. En otra posible variante del procedimiento, un mandrino de soporte 416 es insertado coaxialmente en el lumen de un portador helicoidal 402, que puede tener espiras con muy poca separación o separadas entre sí 414, de manera similar a lo que se ha descrito anteriormente en relación con el primer procedimiento, antes de que el portador que dispuesto en la cavidad 410 del molde 408.

Cuando el portador 402 está dispuesto en la cavidad 410 del molde 408, una cierta cantidad de un polímero expansible hidrofílico 418, que ha sido reblandecido por hidratación a una viscosidad que es aproximadamente la misma que se ha descrito anteriormente en relación con la primera realización del procedimiento a título de ejemplo, se transfiere al molde a presión, tal como se ha mostrado en la figura 36, de manera que el polímero es moldeado por la cavidad formando un miembro 404 que encapsula coaxialmente, como mínimo, una parte de la longitud del portador 402, y en las variantes en las que el portador comprende un lumen que no está ocupado por un mandrino 416, de manera que el polímero fluye también hacia dentro del lumen del portador que sustancialmente ocupa, tal como se ha mostrado en la vista en sección a mayor escala de la figura 38.

Después de que el, miembro polímero 404 ha sido moldeado sobre el portador 402, el dispositivo de embolización 400 parcialmente acabado es liberado desde el molde 408. El aspecto del dispositivo moldeado 400 es similar a los que se han mostrado en las figuras 39 y 41, excepto que el miembro de polímero moldeado 404 se encuentra todavía blando es hinchado por hidratación, como consecuencia, en las variantes del procedimiento en las que un portador helicoidal 402 ha sido retenido en el molde 408 en estado elásticamente estirado, esta liberación del molde provoca que las espiras adyacentes 414 del portador recuperen elástico el contacto entre sí a través del miembro de polímero todavía blando 404, tal como se ha mostrado en la vista en sección a mayor escala de la figura 10A. En las variantes del procedimiento en las que el portador helicoidal 402 ha sido retenido en el molde 408 en configuración permanentemente expandida, las espiras adyacentes 414 del portador no recuperan elásticamente sino que permanecen separadas entre sí en el miembro de polímero 404, después de que el dispositivo es liberado del molde, tal como se ha mostrado en la vista en sección a mayor escala de la figura 40B. No obstante, en cualquier caso, se puede apreciar que en ambas variantes mencionadas del procedimiento, el lumen del portador 402 está ocupado por completo por el polímero 418 del miembro 404, de manera que se forma recipiente axial en el portador.

No obstante, en las variantes del procedimiento que incorporan un mandrino de soporte 416 insertado en el lumen de un portador tubular 402 antes del moldeo, tal como el que se ha mostrado en la figura 41, la retirada del mandrino del dispositivo moldeado 400, que se puede llevar a cabo en cualquier etapa después del moldeo y antes del embalaje del dispositivo tiene como resultado un recipiente de lumen 406 definido en el portador del dispositivo, similar al formado por el primer procedimiento a título de ejemplo que se ha descrito anteriormente, tal como se ha mostrado en las vistas en sección y a mayor escala de la figura 42A, en las que las espiras 414 del portador helicoidal se han mostrado después de su retorno a un estado arrollado denso, y la figura 42B, en la que las espiras del portador se han mostrado en una configuración permanentemente separada entre sí.

Los procesos post-moldeo aplicados a la cuarta realización a título de ejemplo del dispositivo de embolización 400 son sustancialmente los mismos que los aplicados a la tercera realización a título de ejemplo del dispositivo 300 en el primer procedimiento a título de ejemplo descrito anteriormente, incluyendo la deshidratación del miembro coaxial 404, el ajuste de su proporción de hidratación, y el lavado, secado y envase estéril del dispositivo.

Se puede apreciar de la descripción anterior que, tanto en el primer procedimiento a título de ejemplo como en el segundo, el mandrino de soporte del lumen 316 o 416 puede ser retirado del portador 302 o 402 en cualquier momento del proceso después de que el elemento coaxial 304 o 404 ensartado o moldeado es expulsado o liberado del soporte 308 o molde 408, y antes de envasar el dispositivo terminado y seco 300 o 400. La retirada del mandrino crea un recipiente axial 306 o 406 en el portador que, tal como se ha descrito anteriormente, puede ser utilizado como recipiente para el suministro de agentes terapéuticos, por ejemplo, medicamentos, células de la sangre, y similares, a un paciente por la implantación del dispositivo.

Una amplia variedad de agentes terapéuticos, en forma sólida o líquida, pueden ser suministrados de manera efectiva con intermedio de las cavidades axiales 306, 406 de los dispositivos 300, 400, e incluye agentes tales como: medicamentos; factores de crecimiento, proteínas; agentes coagulantes; esclerosantes; anti-infectivos, tales como antibióticos y agentes antivirales; agentes quimioterapéuticos; agentes anti-rechazo; analgésicos; y combinaciones de analgésicos, agentes anti-inflamatorios; hormonas, tales como esteroides; factores de crecimiento; y, otras proteínas sintéticas o de tipo natural, polisacáridos, glicoproteínas o lipoproteínas. Por lo tanto, un procedimiento a título de ejemplo para suministrar un agente terapéutico a un paciente comprende facilitar un dispositivo de embolización 300 o 400 de acuerdo con la tercera o cuarta realizaciones a título de ejemplo que se han descrito, disponer un agente terapéutico en el recipiente axial 306 o 406 en el portador 302 o 402 del dispositivo, e implantar el dispositivo o en una cavidad corporal del paciente de acuerdo con uno de los procedimientos descritos más adelante.

Además, tanto en la tercera como en la cuarta realizaciones a título de ejemplo del dispositivo 300 o 400, se apreciará que las características del polímero hidrofílico son tales que la flexibilidad, dimensiones, y lubricidad del polímero del miembro embolizante coaxial 304, 404, y por lo tanto, el propio dispositivo, aumentan todos con el grado de hidratación del polímero. Además, de acuerdo con una realización a título de ejemplo de la invención, la proporción de hidratación del polímero como respuesta a un parámetro físico, por ejemplo, el pH o la temperatura, de un medio acuoso, puede ser ajustado en el momento de la fabricación del dispositivo.

Por lo tanto, en una realización a título de ejemplo de un procedimiento para la preparación de un dispositivo 300 o 400 completamente deshidratado para inserción en una cavidad corporal mediante un catéter, tal como se describe más adelante, el dispositivo seco es sumergido en primer lugar en un medio acuoso, por ejemplo, una solución salina, que tiene un pH relativamente bajo de aproximadamente 5, de manera que la proporción de hidratación del elemento de polímero coaxial en el medio es correspondientemente lenta. Esto incrementa tanto la flexibilidad como la lubricidad del dispositivo 300 o 400, de manera que puede ser insertado fácilmente dentro del lumen del catéter y lo largo del mismo y hacia dentro de la cavidad corporal objetivo, pero a una velocidad que es suficientemente lenta para impedir que el dispositivo se expanda demasiado de manera que no pueda ser insertado en el interior del catéter o desplazado a lo largo del mismo, permitiendo por lo tanto al operador suficiente tiempo, por ejemplo, entre 5 y 15 minutos, para implantar el dispositivo en el paciente. No obstante, una vez que el dispositivo ha sido emplazado en la cavidad, su velocidad de hidratación aumenta sustancialmente como respuesta al nivel fisiológico de pH incrementado del medio acuoso circundante, por ejemplo, sangre o plasma, que tienen niveles de pH comprendidos entre 7,0 y 7,5 aproximadamente, de manera que el elemento coaxial del dispositivo se expanda entonces de manera óptima ocluyendo la cavidad.

De manera adicional, tal como se ha descrito anteriormente, la formulación del polímero del miembro coaxial 304 o 404 se puede modificar para incorporar polímeros que se degradan, o que se descomponen después de un periodo de tiempo, por ejemplo, por hidrólisis o reacción enzimática en la cavidad del cuerpo formando componentes moleculares más simples que pueden ser absorbidos de manera fácil y segura por el cuerpo y/o eliminados en forma de residuo. Por lo tanto, en otra posible realización del dispositivo que incorpora un miembro embolizante coaxial que comprende hidrogel, dicho miembro puede ser realizado de forma tal que es biodegradable y/o bioabsorbible.

La figura 43 muestra un procedimiento rápido y conveniente conocido en la industria para determinar la flexibilidad o inversamente, la rigidez de un dispositivo de embolización, de acuerdo con esta invención, tal como se explica, por ejemplo, en la patente US No. 5.690.666 – A. Berenstein y otros. Tal como se ha mostrado en la figura 43, el dispositivo 420 a título de ejemplo está soportado sobre una primera superficie horizontal 442, de manera que una parte 424 del dispositivo queda suspendida sobre una segunda superficie horizontal 426 dispuesta verticalmente por debajo de la primera superficie por una altura fija arbitraria 428, y de manera que el extremo no soportado de la parte suspendida que establece contacto justamente con la segunda superficie.

Se puede apreciar que en esta disposición, la parte suspendida 424 del dispositivo 420 adopta una forma curvada, debido al peso de la parte pendiente, tal como se ha mostrado en la vista en detalle, a mayor escala y en sección parcial de la figura 44, y la distancia distal 432 entre el extremo no soportado 430 y el extremo soportado 434 de la parte suspendida proporciona una medida de la flexibilidad o inversamente de la rigidez del dispositivo. De este

modo, cuanto más rígido es el dispositivo, más larga es la distancia horizontal 432 entre los dos extremos 430 y 434, y viceversa.

Medido de acuerdo con el procedimiento anterior, y para una altura fija 428 de 0,75 pulgadas (19,1 mm), un dispositivo de embolización a título de ejemplo de acuerdo con la presente invención puede tener a título de ejemplo y sin limitación, una rigidez, o flexibilidad, tal como se ha indicado por la distancia horizontal 432 entre los dos extremos 430 y 434 de más de unas 2,25 pulgadas (57,2 mm) cuando el hidrogel se encuentra en estado seco (es decir, menos flexible), entre aproximadamente, 1,5 pulgadas (38,2 mm) y 2,25 pulgadas (57,2 mm) cuando el hidrogel está moderadamente hidratado (es decir, más flexible) y menos de aproximadamente 1,5 pulgadas (38,2 mm) cuando el hidrogel se encuentra completamente hidratado (es decir, máxima flexibilidad).

Procedimiento Para la Embolización de un Sitio Vascular. Un procedimiento para la embolización de un sitio vascular, utilizando el dispositivo de embolización 10 (primera realización preferente) o el dispositivo de embolización 100 (segunda realización preferente), se ha mostrado en las figuras 4 a 7. Este procedimiento se describirá con referencia al dispositivo de embolización 10 de la primera realización preferente, pero se observará que este procedimiento es igualmente aplicable al dispositivo 100 de la segunda realización preferente.

En primer lugar, tal como se ha mostrado en la figura 4, un microcatéter 40 es introducido intravascularmente por procedimientos conocidos, hasta que su extremo distal está situado dentro del sitio vascular objetivo (en este caso, un aneurisma 42). Descrita de forma breve, esta operación de introducción es llevada a cabo de manera típica introduciendo en primer lugar un alambre de guía del catéter (no mostrado) a lo largo de la trayectoria deseada para un microcatéter, y alimentando a continuación el microcatéter 40 sobre el alambre de guía del catéter hasta que el microcatéter 40 está dispuesto adyacente al aspecto distal de la cúpula del aneurisma, tal como se ha mostrado en la figura 4. El cable de guía del catéter es retirado a continuación. Entonces, tal como se ha mostrado en las figuras 5 y 6, el dispositivo de embolización 10, que está fijado al extremo distal del instrumento de colocación 30, tal como se ha descrito anteriormente, se hace pasar axialmente por el catéter 40, utilizando el instrumento de colocación 30 para empujar el dispositivo 10 a lo largo del microcatéter 40 hasta que el dispositivo 10 ha salido del extremo distal del microcatéter 40, y se ha colocado por completo dentro del aneurisma 42 (figura 6), llenando el aneurisma desde su zona distal. El proceso de colocación es facilitado por la visualización del dispositivo de embolización 10, que se consigue fácilmente debido a sus componentes radiopacos, tal como se ha descrito anteriormente.

En la primera realización preferente, los cuerpos de embolización o micropastillas 12, en su configuración comprimida, tienen un diámetro externo máximo que es menor que el diámetro interno del microcatéter 40, de manera que el dispositivo de embolización 10 se puede hacer pasar por el microcatéter 40. Las micropastillas 12 son preferentemente comprimidas y "curadas", tal como se ha descrito anteriormente, antes de que el dispositivo 10 sea insertado en el microcatéter 40. Cuando el dispositivo de inserción 10 dentro del microcatéter 40, un fluido sustancialmente no acuoso, biocompatible, tal como polietilenglicol, puede ser inyectado dentro del microcatéter 40 para impedir la expansión prematura del dispositivo 10 debido a hidratación y reducir la fricción con el interior de dicho microcatéter 40.

Tal como se ha mostrado en la figura 6, cuando el dispositivo de embolización 10 es dispuesto desde el microcatéter 40 en el interior del sitio vascular 42, los poros de los cuerpos embolizantes o micropastillas 12, y del elemento de enlace 22, empiezan a absorber fluido acuoso de la sangre de dentro del lugar vascular 42 para liberar su "curado", permitiendo que estos elementos empiecen a adoptar su configuración expandida. Esta expansión puede ser favorecida y acelerada por inyección de solución salina por el microcatéter 40. La expansión del elemento de enlace 24 permite que el dispositivo de embolización 10 sea separado del instrumento de introducción 30, tal como se ha descrito anteriormente, y el instrumento de introducción 30 puede ser retirado. Asimismo, la memoria elástica del portador 14 hace que recupere su configuración de bucle original, una vez ha quedado liberado de los límites del microcatéter 40. Por lo tanto, casi de manera inmediata después de su introducción en el sitio vascular (aneurisma) 42, el dispositivo de embolización empieza a ocupar una parte significativa del volumen del aneurisma 42.

Si las micropastillas 12 son de material hidrofílico, continúan entonces expansionándose in situ debido a la hidratación hidrofílica del material, y también por el llenado de sus poros con sangre. Si los cuerpos de embolización 14 son de material no hidrofílico, su expansión es debida solamente al último mecanismo indicado. En cualquier caso, el resultado, tal como se ha mostrado en la figura 7, es el llenado sustancialmente completo del interior del aneurisma 42 con los cuerpos embolizantes expandidos o micropastillas 12, de manera que se forma un implante de embolización 44, sustancialmente adaptado, que llena sustancialmente el interior del aneurisma 42. Las micropastillas 12, que son transportadas de manera no desmontable por el portador 14, y fijadas en su lugar sobre el mismo, permanecen sobre el portador durante su expansión. De este modo, su probabilidad de que una micropastilla se separe del portador y emigre saliendo del sitio vascular, se hace mínima.

En la segunda realización preferente, el elemento embolizante 104 no es comprimido en su configuración inicial. En vez de ello, tiene inicialmente una configuración en la que su diámetro externo es suficientemente reducido para pasar por un microcatéter típico. Una vez colocado dentro del lugar vascular objetivo, el elemento embolizante 104 se expansiona únicamente por hidratación.

Puede ser ventajoso, antes de llevar a cabo las etapas del procedimiento que se han descrito anteriormente, visualizar preliminarmente el aneurisma 42, por medios convencionales, para obtener una medición (o, como mínimo, una aproximación) de su volumen. Entonces, se puede seleccionar un dispositivo 10 de dimensiones apropiadas que se expansionará llenando el volumen medido o estimado.

Un procedimiento preferente de embolizar un sitio vascular objetivo utilizando el dispositivo de embolización 10 se comprenderá con referencia a las figuras 10-12, junto con las figuras 4-7 (explicadas anteriormente). En esta realización preferente del procedimiento, el paso de un microcatéter 40 de forma intravascular hasta que su extremo distal está introducido en el sitio vascular objetivo (figura 4), es seguido de la etapa de paso de un dispositivo ocluidor de vasos 50 por el microcatéter 40 hacia dentro del sitio vascular objetivo (por ejemplo, el aneurisma 42), de manera que el dispositivo ocluidor de vasos 50 adopta una configuración tridimensional que llena una parte del interior del sitio vascular objetivo 42, tal como se ha mostrado en la figura 10. El dispositivo vaso-ocluidor 50 introducido forma una "jaula" dentro del aneurisma 42 que proporciona una matriz para retención mejorada de los cuerpos embolizantes expansibles o micropastillas 12 del dispositivo de embolización 10. El dispositivo de embolización 10 se hace pasar a continuación a través del microcatéter 40, tal como se ha descrito anteriormente, y tal como se ha mostrado en la figura 11, para entrar en el aneurisma 42 dentro de los huecos que han quedado por la acción del dispositivo vaso-ocluidor 50. Finalmente, los cuerpos embolizantes o micropastillas 12 son expandidos, tal como se ha descrito anteriormente, y tal como se ha mostrado en la figura 12, de manera que se forma un implante embolizante sustancialmente adaptado 44', que llena una parte sustancial del volumen interior del aneurisma 42. De manera específica, como mínimo, aproximadamente 30%, y preferentemente, como mínimo, aproximadamente 40% del volumen interior se encuentra lleno, y se cree que, en ciertas situaciones, puede alcanzar hasta aproximadamente 80%-90% lleno del volumen interior.

Preferentemente, el dispositivo vaso-ocluidor 50 es del tipo que inicialmente adopta la forma de un elemento filamentos, flexible, y alargado para su suministro por el microcatéter y que adopta una geometría tridimensional (por comportamiento elástico o por memoria de forma) cuando tiene lugar la instalación en el sitio vascular objetivo. Estos dispositivos se describen, por ejemplo, en las patentes US Nos. 5.122.136 - Guglielmi y otros; 5.766.219 - Horton; 5.690.671 - McGurk y otros; y 5.911.731 - Pham y otros. Otros tipos de dispositivos vaso-ocluidores conocidos en la técnica, pueden también llevar a cabo satisfactoriamente el presente procedimiento. Por ejemplo, un dispositivo similar a un Stent, tal como el mostrado en la patente US No. 5.980.554 - Lenker y otros, puede ser utilizado. De forma alternativa, el vaso-ocluidor 50 puede ser diseñado o instalado solamente de manera que se introduzca en el espacio próximo a la abertura o "cuello" del aneurisma. En cualquier caso, el objetivo del dispositivo vaso-ocluidor 50 en este procedimiento es presentar un armazón estructural que ayuda a retener el dispositivo de embolización 10 en su lugar dentro del sitio vascular objetivo.

Una realización alternativa del procedimiento de la presente invención se comprenderá haciendo referencia a la figura 13. En esta realización alternativa, el procedimiento comprende la etapa preliminar de introducir un dispositivo intravascular 60 en un vaso sanguíneo 62 adyacente a un sitio vascular objetivo 42. Un microcatéter 40' es obligado a pasar intravascularmente de manera que su extremo distal pasa por el dispositivo intravascular 60 hacia dentro del sitio vascular objetivo 42. El dispositivo de embolización 10 se hace pasar por el microcatéter 40', de manera que emerge desde el extremo distal de dicho microcatéter 40' hacia dentro del lugar vascular objetivo 42, y los elementos embolizantes 12 son expansionados in situ, tal como se ha descrito anteriormente, llenando sustancialmente el volumen del sitio vascular objetivo 42 (tal como se ha mostrado en las figuras 7 y 12).

Se comprenderá que la etapa de colocar un dispositivo intravascular en una posición determinada dentro de un vaso sanguíneo adyacente a un sitio vascular objetivo, incluiría cualesquiera subetapas necesarias para dicha introducción. Por ejemplo, si el dispositivo intravascular 60 es del tipo que se da a conocer en la patente US No. 5.980.514 - Kupiecki y otros, la etapa de colocación comprendería las subetapas de (i) hacer pasar un microcatéter intravascularmente, de manera que su extremo distal queda situado adyacente al sitio vascular objetivo; (ii) hacer pasar el dispositivo intravascular por el microcatéter hasta que emerge del extremo distal del mismo; y (iii) permitir que el dispositivo intravascular adopte una configuración tridimensional adyacente al sitio vascular objetivo. En este caso, o bien se podría retirar el microcatéter utilizado para colocar el dispositivo intravascular y a continuación utilizar otro microcatéter para instalar el dispositivo de embolización, o bien el microcatéter intravascular de introducción podría ser reposicionado para la introducción del dispositivo de embolización.

En este procedimiento alternativo, el dispositivo intravascular presenta una obstrucción que bloquea, como mínimo parcialmente, la unión entre el sitio vascular objetivo y el vaso sanguíneo (por ejemplo, el cuello de un aneurisma). De este modo, el dispositivo intravascular ayuda a retener el dispositivo de embolización en su posición apropiada dentro del sitio vascular objetivo.

Quedará evidente que el procedimiento de utilización de la segunda realización preferente del dispositivo será sustancialmente similar al procedimiento anteriormente descrito.

Si bien el dispositivo de embolización, de acuerdo con la presente invención, ha sido descrito anteriormente para su utilización con la embolización de aneurismas, otras aplicaciones aparecerán de manera evidente de las mismas. Por ejemplo, se puede utilizar para tratar una amplia gama de anomalías vasculares, tales como malformaciones

arteriovenosas y fístulas arteriovenosas. Ciertos tumores pueden ser también tratados por la embolización de espacios vasculares u otros huecos de tejidos blandos utilizando la presente invención. Estos dispositivos pueden ser utilizados también para ocluir tubos de falopio con objetivos de esterilización, y la reparación oclusiva de defectos cardíacos, tales como un “foramen ovale”, patent “ductus arteriosis” y expansiones del atrio izquierdo y defectos atrio-septales. En estas circunstancias, el dispositivo de oclusión funciona bloqueando sustancialmente el flujo de fluidos corporales hacia dentro o a través de la cavidad, lumen, vaso, espacio o defecto para el beneficio terapéutico del paciente.

Si bien se han descrito anteriormente las realizaciones preferentes de la invención, una serie de variantes y modificaciones quedarán evidentes por sí mismas para los técnicos en las correspondientes materias. Por ejemplo, la forma inicial y número de cuerpos embolizantes o elementos embolizantes se puede variar, así como la longitud del portador. Además, se pueden hallar otros mecanismos para fijar de manera desmontable el dispositivo de embolización al alambre de introducción. Un mecanismo de fijación alternativa de este tipo puede ser una unión de polímero de transición que se libera una vez calentado por el contacto con la sangre o por una corriente eléctrica de bajo nivel. Estas y otras variaciones y modificaciones se considera que se encuentra dentro del espíritu y alcance de la invención, tal como se describe en las reivindicaciones que seguirán.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Ejemplo de procedimiento para la realización de un dispositivo de oclusión de una cavidad corporal, en el que el procedimiento comprende: disposición de un portador filamentosos, flexible, alargado, y encapsulado de forma coaxial de, como mínimo, una parte de la longitud del portador en un polímero hidrofílico expansible.

El procedimiento a título de ejemplo, en el que el encapsulado del portador comprende disponer un elemento alargado del polímero en estado reblandecido e insertar el miembro coaxialmente con el portador.

El procedimiento a título de ejemplo, en el que se dispone el elemento alargado comprende la inserción del miembro en un soporte tubular, de manera que dicho miembro está limitado radialmente y restringido axialmente en su interior.

El procedimiento a título de ejemplo, en el que el encapsulado del portador comprende: disponer un molde que tiene una cavidad alargada en su interior; disponer el portador coaxialmente dentro de la cavidad del molde y transferir el polímero hacia dentro de la cavidad, de manera que el polímero es moldeado en un miembro que encapsula coaxialmente, como mínimo, una parte de la longitud del portador.

El procedimiento a título de ejemplo, en el que el portador incluye un lumen axial, y en el que el encapsulado del portador comprende sustancialmente el llenado del lumen de la parte encapsulada del portador con el polímero.

El procedimiento a título de ejemplo, en el que el portador incluye un lumen axial, y comprende además la formación de un recipiente axial en el lumen.

El procedimiento a título de ejemplo, en el que la formación del recipiente axial comprende: la inserción de un mandrino alargado dentro del lumen del portador antes de su encapsulado; y retirar el mandrino del lumen y del portador después de su encapsulado. El procedimiento a título de ejemplo comprende, además, la deshidratación del polímero para su retracción. El procedimiento a título de ejemplo, en el que la deshidratación del polímero comprende la inmersión del dispositivo en un medio higroscópico. El procedimiento a título de ejemplo, en el que la deshidratación del polímero comprende el calentamiento del dispositivo.

El procedimiento a título de ejemplo, en el que el polímero tiene una proporción de hidratación en un medio acuoso que es función de un parámetro físico del medio, y que comprende además el ajuste de la proporción de la hidratación del polímero como respuesta al parámetro.

El procedimiento a título de ejemplo, en el que el ajuste de la proporción de hidratación comprende el tratamiento del polímero con un ácido. El procedimiento a título de ejemplo que comprende además la inmersión del dispositivo durante un periodo de tiempo en un medio acuoso que tiene el parámetro físico, en el que el periodo de tiempo y el parámetro físico del medio son seleccionados a efectos de reblandecer el polímero y hacerlo lubricante sin expandirlo sustancialmente.

Ejemplo 2

Un procedimiento a título de ejemplo para suministrar un agente terapéutico a un paciente, cuyo procedimiento comprende:

preparación del dispositivo de embolización de acuerdo con el procedimiento a título de ejemplo del ejemplo 1;

disponer un agente terapéutico en el recipiente axial del dispositivo y embolizar una cavidad corporal del paciente con el dispositivo.

Ejemplo 3

5 Un dispositivo a título de ejemplo para la oclusión de una cavidad corporal cuyo dispositivo comprende; un portador filamentoso, flexible, alargado, y un miembro de un polímero hidrofílico expansible que encapsula coaxialmente, como mínimo, una parte de la longitud del portador.

10 El dispositivo a título de ejemplo, en el que el portador incluye un lumen axial y en el que el polímero del miembro llena sustancialmente el lumen de la parte encapsulada del portador. El dispositivo a título de ejemplo, en el que el portador incluye un lumen axial que tiene en su interior un recipiente axial.

15 El dispositivo a título de ejemplo, en el que el portador comprende un elemento filamentoso seleccionado entre el grupo que consiste en un alambre flexible, arrollamiento helicoidal y tubo.

El dispositivo a título de ejemplo, en el que el miembro axial es cilíndrico.

20 El dispositivo a título de ejemplo, en el que el miembro coaxial comprende hidrogel.

El dispositivo a título de ejemplo, en el que el miembro coaxial es, como mínimo, uno de: un miembro biodegradable y un miembro bioabsorbible.

25 El dispositivo a título de ejemplo, en el que el miembro coaxial tiene una lubricidad sustancialmente mayor cuando está hidratado que cuando está seco.

30 Un dispositivo a título de ejemplo, para la oclusión de una cavidad, comprendiendo el dispositivo: un portador filamentoso, alargado, formado a base de un material biocompatible que tiene memoria elástica y una superficie externa; y un miembro coaxial de un hidrogel expansible formado sobre el portador, de manera que el miembro recubre una parte sustancial de la superficie externa del portador; en el que el dispositivo tiene, como mínimo, una flexibilidad mayor y una lubricidad mayor cuando el hidrogel está hidratado que cuando el hidrogel está deshidratado.

35 El dispositivo a título de ejemplo, en el que un extremo no soportado de una parte del dispositivo flexiona hacia abajo por la acción del peso de dicha parte y con respecto a un extremo opuesto, soportado, de dicha parte aproximadamente de 0,75 pulgadas (19,1 mm) cuando: el hidrogel se encuentra en estado seco y la distancia horizontal entre los extremos opuestos de dicha parte es superior aproximadamente a 2,25 pulgadas (57,2 mm); el hidrogel se encuentra en estado moderadamente hidratado y la longitud horizontal se encuentra aproximadamente entre 1,5 pulgadas (38,2 mm) y 2,25 in. (57,2 mm); y el hidrogel se encuentra en estado completamente hidratado y la longitud horizontal es menor de aproximadamente 1,5 pulgadas (38,2 mm).

Ejemplo 4

45 Un dispositivo a título de ejemplo, para la oclusión de una cavidad corporal, cuyo dispositivo comprende: un portador filamentoso, alargado, con una superficie externa; y un miembro coaxial de un polímero hidrofílico que recubre una parte sustancial de la superficie externa del portador; en el que una propiedad física del miembro coaxial en un medio acuoso es función del tiempo en el medio y un parámetro físico del medio. El dispositivo a título de ejemplo, en el que la propiedad física es, como mínimo, una de: flexibilidad y lubricidad del miembro, y en el que el parámetro físico del medio es, como mínimo, uno de temperatura y pH del medio.

Ejemplo 5

55 Dispositivo de embolización vascular a título de ejemplo, que comprende:

un portador filamentoso, flexible, que tiene una punta distal y una superficie exterior; y un elemento de embolización coaxial continuo, alargado, fijado de forma no desmontable a la superficie exterior del portador a lo largo de una parte sustancial de la longitud del portador de forma próxima desde la punta distal.

60 El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el elemento de embolización está formado por un polímero biocompatible resistente al estirado.

65 El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el elemento de embolización está formado mediante un polímero hidrofílico expansible.

El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el portador comprende un material visible por rayos X.

5 El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el polímero es un polímero sensible al medio, que cambia su carácter físico como respuesta a un cambio de un parámetro del medio seleccionado entre el grupo que comprende la temperatura y pH.

El dispositivo de embolización a título de ejemplo en el que el elemento de embolización es expansible por un factor de expansión volumétrico comprendido aproximadamente entre 2X y 100X.

10 El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el elemento embolizante es radiopaco.

El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el portador está configurado en forma de una estructura de bucles múltiples, que puede adoptar forma tridimensional cuando no está retenido.

15 El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que la forma tridimensional es seleccionada entre el grupo que consiste en una esfera, hélice, y ovoide.

Dispositivo de embolización vascular a título de ejemplo, que comprende:

20 un portador filamentosos, flexible, alargado, y un elemento embolizante fijado de manera no desmontable al portador, estando formado el elemento embolizante, a base de un polímero expansible que se expansiona como respuesta a un cambio en un parámetro del medio seleccionado entre el grupo que consiste en la temperatura y el pH, después de un intervalo de tiempo predeterminado. El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el polímero es un hidrogel poroso.

25 El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el elemento embolizante comprende un elemento embolizante coaxial, continuo, alargado, fijado de manera no desmontable a una superficie externa del portador, a lo largo de una parte sustancial de la longitud del primero.

30 El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el elemento embolizante comprende una serie de fibras de polímero expansibles fijadas al portador.

El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el elemento embolizante es radiopaco.

35 El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el portador está configurado en forma de una estructura multibucle que puede adoptar una forma tridimensional cuando no está retenido.

El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que la forma tridimensional es seleccionada entre el grupo que consiste en un esfera, hélice, y ovoide.

40 Ejemplo 6

Un dispositivo de embolización bascular a título de ejemplo, que comprende:

45 un portador filamentosos, flexible, alargado de longitud predeterminada; y una serie de fibras expansibles fijadas al portador a intervalos separados a lo largo del portador, estando formadas las fibras a partir de un hidrogel polímero expansible.

50 El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el hidrogel polímero es del tipo que se expansiona como respuesta a un cambio de un parámetro del medio seleccionado entre el grupo que consiste en temperatura y pH, después de un intervalo de tiempo predeterminado.

El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que el portador está configurado en forma de una estructura de bucles múltiples que puede adoptar una forma tridimensional cuando no está retenido.

55 El dispositivo de embolización a título de ejemplo, en el que la forma tridimensional es seleccionada entre el grupo que consiste en una esfera, hélice, y ovoide.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de embolización vascular que comprende:
- 5 un portador filamentoso, flexible, y alargado (16), y un elemento embolizante (12) fijado de manera no desmontable al portador, caracterizado porque el elemento embolizante está formado por un polímero expansible que tiene una proporción de hidratación que aumenta como respuesta a un aumento del nivel de pH de un medio acuoso fisiológico circundante.
- 10 2. Dispositivo, según la reivindicación 1, en el que el polímero es un hidrogel poroso.
3. Dispositivo, según la reivindicación 1, en el que el elemento embolizante (12) comprende un elemento de embolización coaxial, continuo, alargado, fijado de forma no desmontable a la superficie exterior del portador (16) a lo largo de una parte sustancial de la longitud del portador.
- 15 4. Dispositivo, según la reivindicación 1, en el que el elemento de embolización (12) comprende una serie de fibras de polímero expansibles fijadas al portador.
5. Dispositivo, según la reivindicación 1, en el que el elemento de embolización (12) es radiopaco.
- 20 6. Dispositivo, según la reivindicación 1, en el que el portador (16) está configurado en forma de bucles múltiples que puede adoptar una forma tridimensional cuando no se encuentra retenido.
7. Dispositivo, según la reivindicación 6, en el que la forma tridimensional es seleccionada entre el grupo que comprende una esfera, hélice y ovoide.
- 25 8. Dispositivo, según la reivindicación 1, en el que dicho portador (16) comprende una serie de espiras, y en el que dicho elemento de embolización está dispuesto alrededor de cada una de dicha serie de espiras.
- 30 9. Dispositivo, según la reivindicación 1, en el que dicho elemento de embolización está dispuesto dentro de dicho portador y sobre una superficie externa de dicho portador.
10. Dispositivo, según las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho elemento de embolización (12) comprende una serie de micropastillas expansibles fijadas a intervalos a lo largo de la longitud del portador.
- 35 11. Dispositivo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho portador (16) es hueco.
12. Dispositivo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho portador (16) es un microarrollamiento.
- 40 13. Dispositivo, según la reivindicación 1 ó 11, que comprende además un filamento dispuesto dentro del interior hueco de dicho portador.
14. Dispositivo, según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que dicho portador (16) es seleccionado entre un grupo de hilos de alambre de un metal único, un filamento de un polímero, un trenzado de múltiples hilos de alambre metálico y un trenzado múltiple de filamentos polímeros.
- 45 15. Dispositivo, según la reivindicación 1 ó 12, en el que dicho portador es un microarrollamiento que tiene espacios entre, como mínimo, algunas espiras que constituyen dicho arrollamiento; estando dispuesto dicho elemento de embolización en dichos espacios entre dichas espiras.
- 50 16. Dispositivo, según las reivindicaciones 1-15, en el que dicho polímero expansible es un hidrogel.
17. Dispositivo, según la reivindicación 1, 15 ó 16, en el que dicho elemento de embolización (12) se expande aproximadamente entre 2-100 veces la dimensión no expandida de dicho elemento de embolización.
- 55 18. Dispositivo, según la reivindicación 1 ó 17, en el que dicho elemento de embolización (12) se expande entre, aproximadamente 3-25 veces el tamaño no expandido de dicho elemento de embolización.
- 60 19. Procedimiento para la preparación de un dispositivo médico, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, comprendiendo el procedimiento: disponer un portador filamentoso, flexible, alargado (16), y encapsular coaxialmente, como mínimo, una parte de la longitud del portador en un polímero preferentemente hidrofílico, expansible.
- 65 20. Procedimiento, según la reivindicación 19, en el que el encapsulado del portador (16) comprende: disponer un miembro alargado del polímero en estado reblandecido, e insertar el miembro coaxialmente con el portador.

- 5 21. Procedimiento, según la reivindicación 20, en el que la disposición del elemento alargado comprende la inserción del elemento dentro de un soporte tubular, de manera tal que dicho miembro está confinado radialmente y restringido axialmente en su interior.
- 10 22. Procedimiento, según la reivindicación 19, en el que el encapsulado del portador (16) comprende: disponer un molde que tiene una cavidad alargada en su interior; disponer el portador coaxialmente dentro de la cavidad del molde; y transferir el polímero hacia dentro de la cavidad, de manera que el polímero es moldeado en un miembro que encapsula coaxialmente, como mínimo, una parte de la longitud del portador.
- 15 23. Procedimiento, según la reivindicación 19, en el que el portador (16) incluye un lumen axial, y en el que el encapsulado del portador comprende sustancialmente el llenado del lumen de la parte encapsulada del portador con el polímero.
- 20 24. Procedimiento, según la reivindicación 19, en el que el portador (16) incluye un lumen axial, y que comprende además la formación de un recipiente axial en el lumen.
- 25 25. Procedimiento, según la reivindicación 24, en el que la formación del recipiente axial comprende: inserción de un mandrino alargado dentro del lumen del portador antes del encapsulado del mismo; y retirada del mandrino del lumen del portador después de su encapsulado.
- 30 26. Procedimiento, según la reivindicación 24 ó 25, que comprende además la disposición de un agente terapéutico en el recipiente axial del dispositivo.
- 35 27. Procedimiento, según la reivindicación 19, que comprende además la deshidratación del polímero para su retracción.
- 40 28. Procedimiento, según la reivindicación 27, en el que la deshidratación del polímero comprende la inmersión del dispositivo en un medio higroscópico.
- 45 29. Procedimiento, según la reivindicación 27, en el que la deshidratación del polímero comprende el calentamiento del dispositivo.
- 50 30. Procedimiento, según la reivindicación 19, en el que el polímero tiene una proporción de hidratación en un medio acuoso que es función de un parámetro físico del medio, y que comprende además la determinación de la proporción de hidratación del polímero como respuesta al parámetro.
31. Procedimiento, según la reivindicación 30, en el que el ajuste de la proporción de hidratación comprende el tratamiento del polímero con un ácido.
32. Procedimiento, según la reivindicación 30, que comprende además la inmersión del dispositivo durante un periodo de tiempo en un medio acuoso que tiene dicho parámetro físico, en el que el periodo de tiempo y el parámetro físico del medio son seleccionados a efectos de reblandecer el polímero y hacerlo lubricante sin expansionarlo sustancialmente.
33. Sistema para suministrar un agente terapéutico a un paciente, cuyo sistema comprende un dispositivo médico realizado, de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 26, para la embolización de una cavidad corporal del paciente con el dispositivo; comprendiendo el dispositivo médico un recipiente axial, y un agente terapéutico dispuesto en el recipiente axial.

FIG. 1

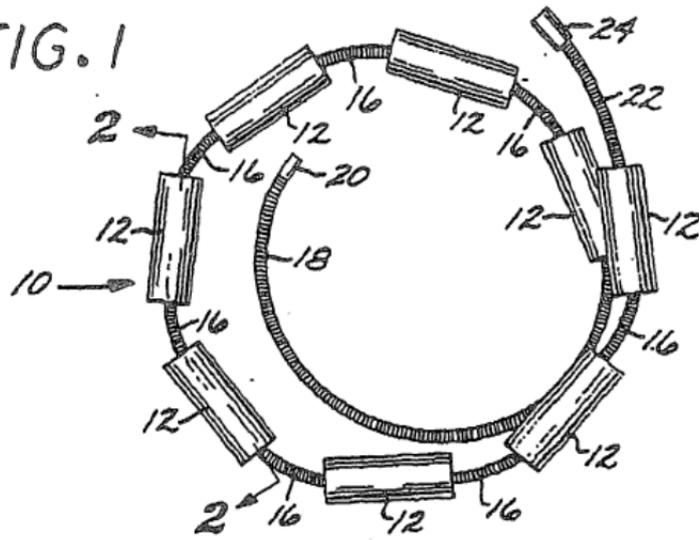


FIG. 2

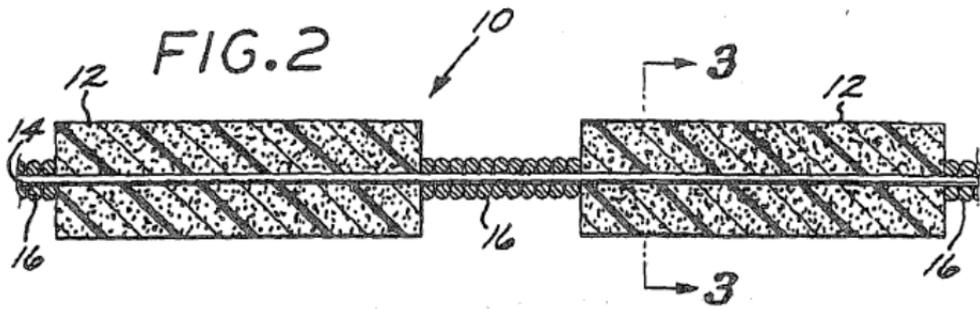


FIG. 3



FIG. 4

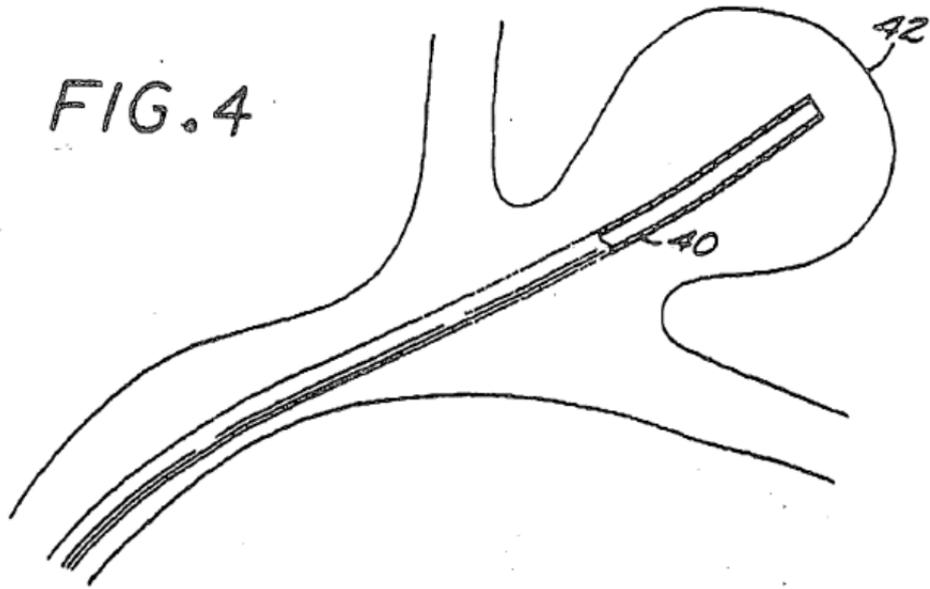


FIG. 5

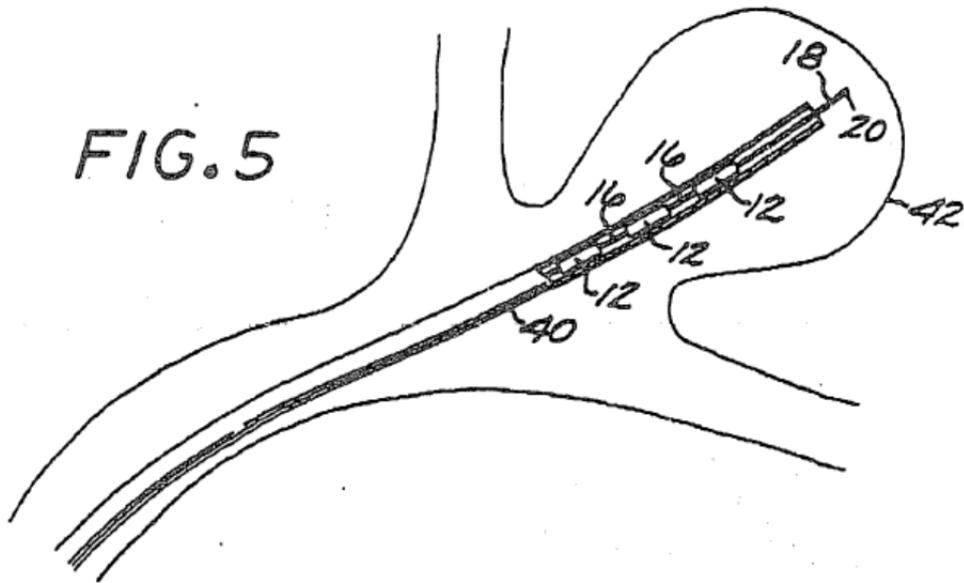


FIG. 6

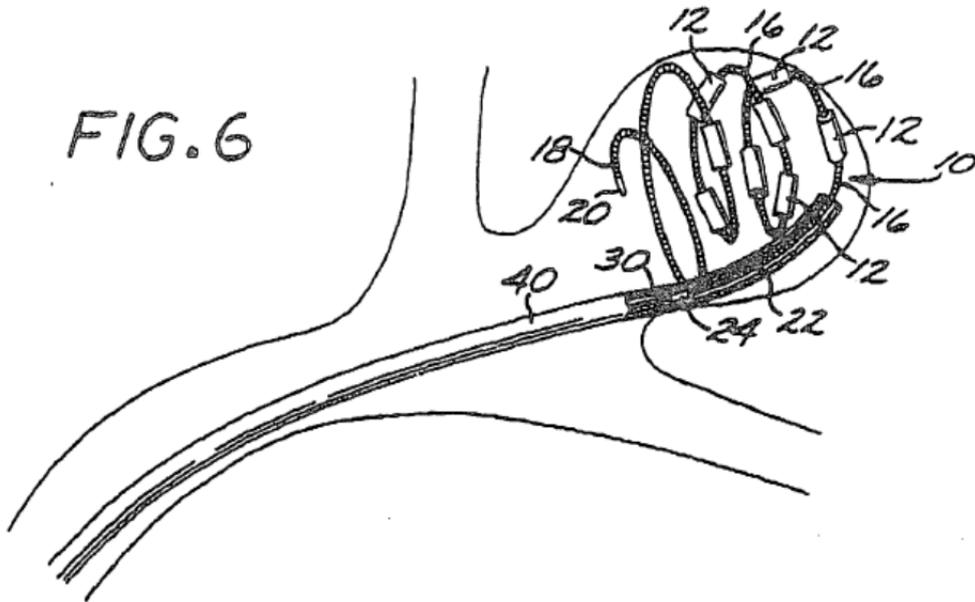
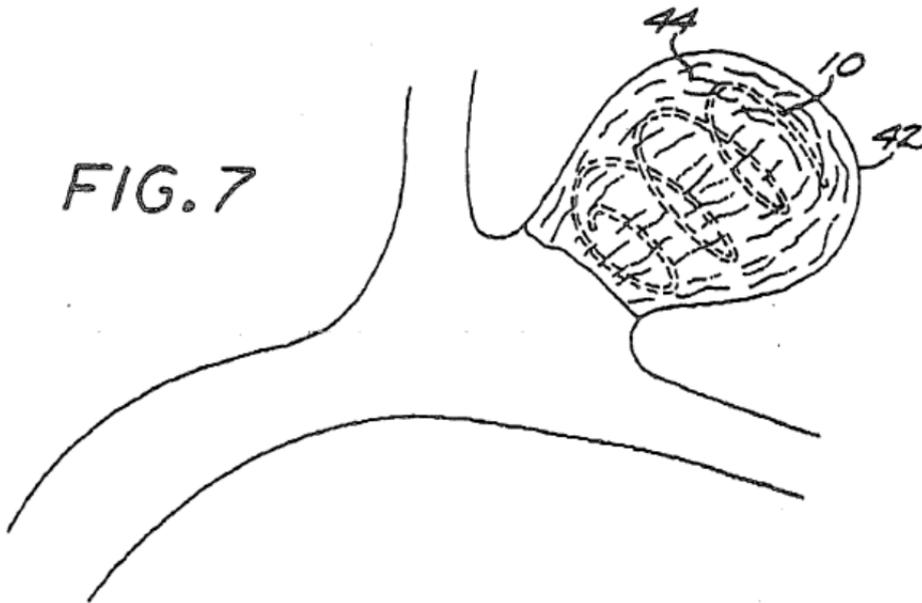


FIG. 7



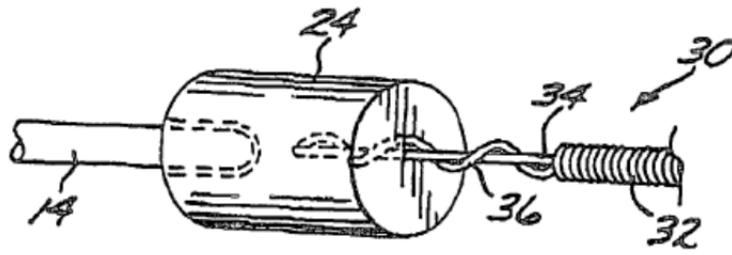


FIG. 8

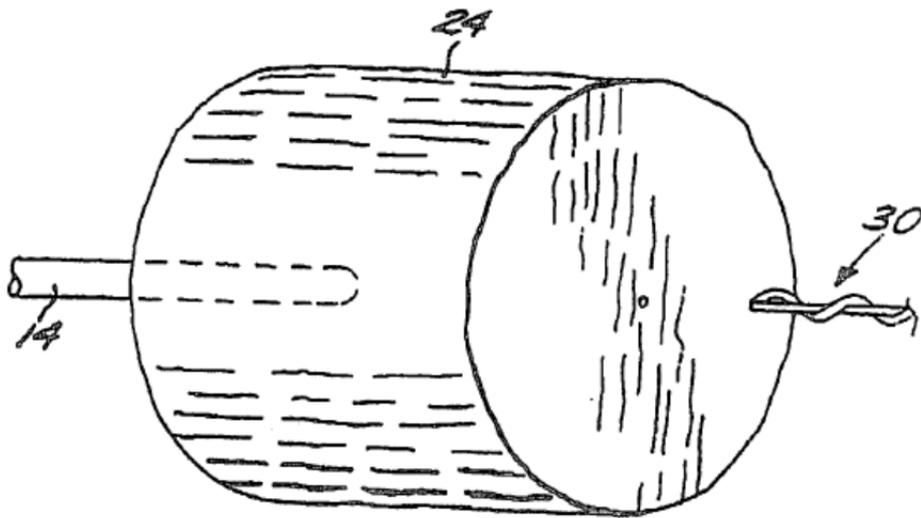


FIG. 9

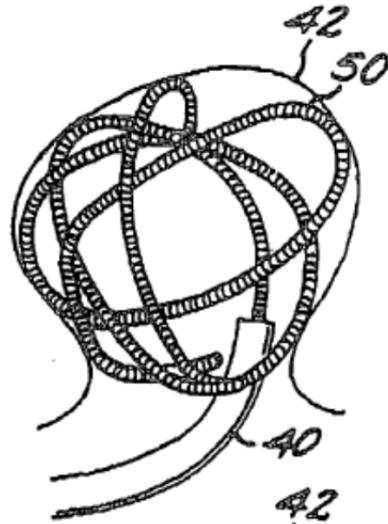


FIG. 10

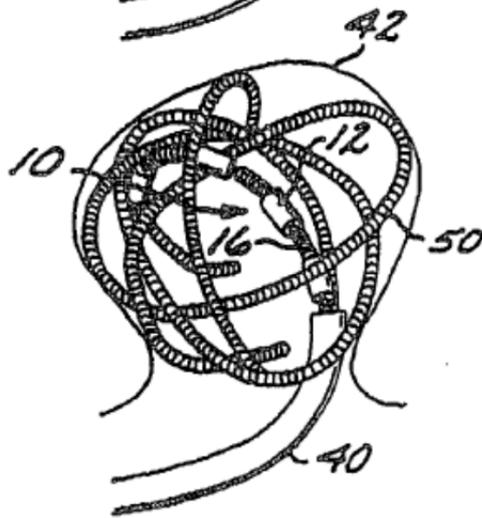


FIG. 11

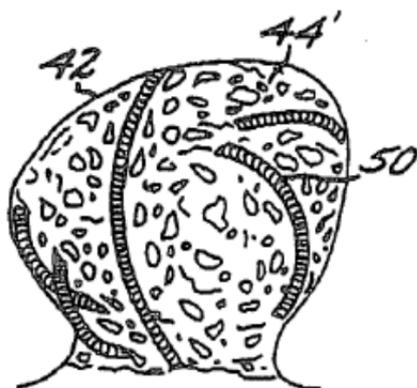


FIG. 12

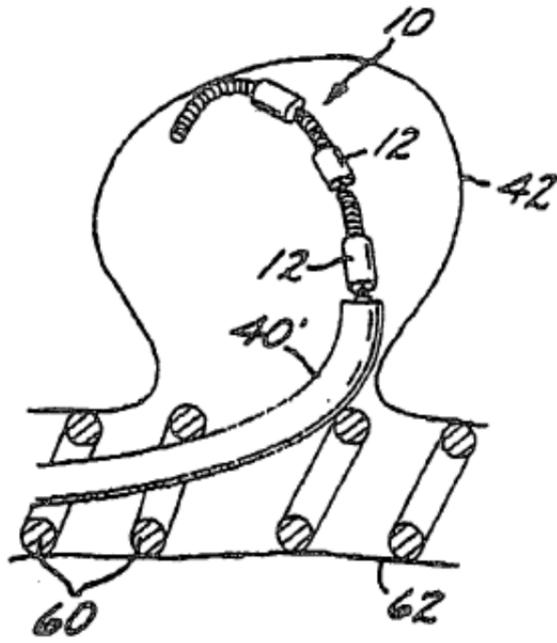
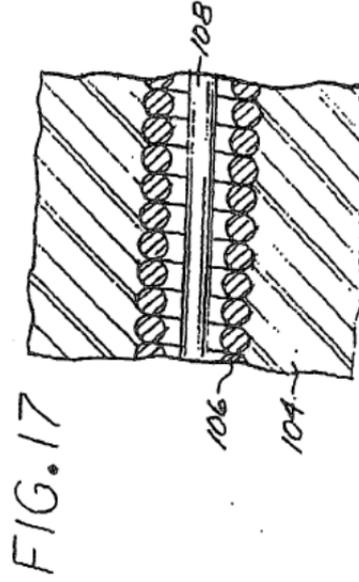
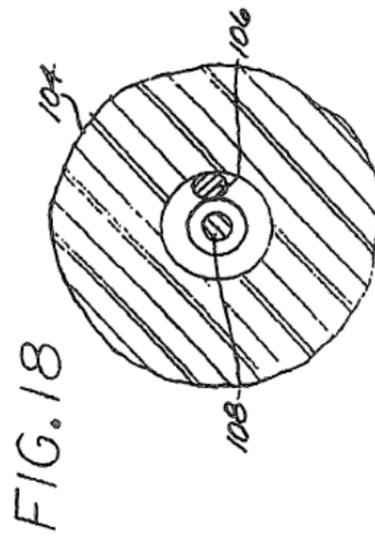
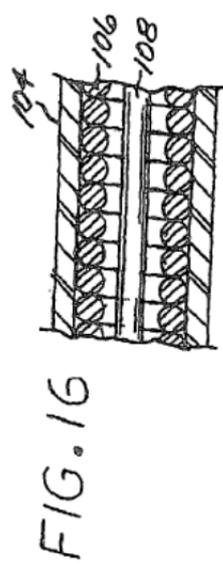
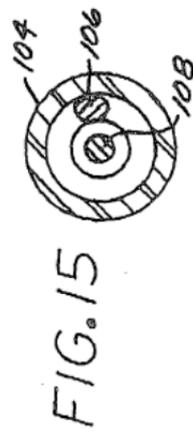
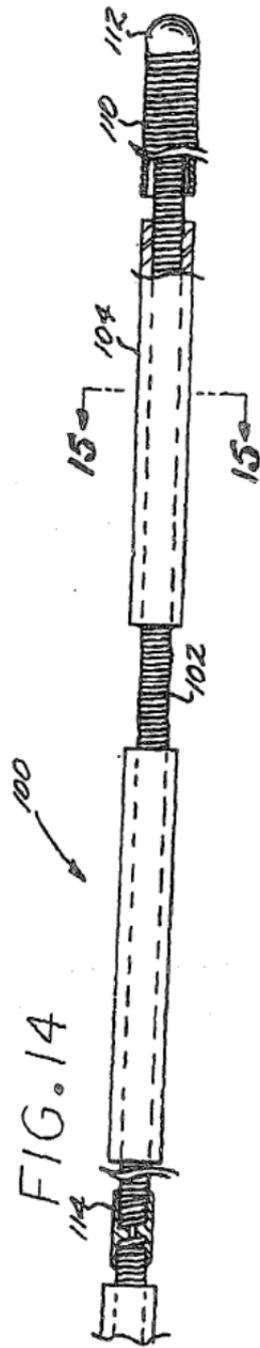


FIG. 13



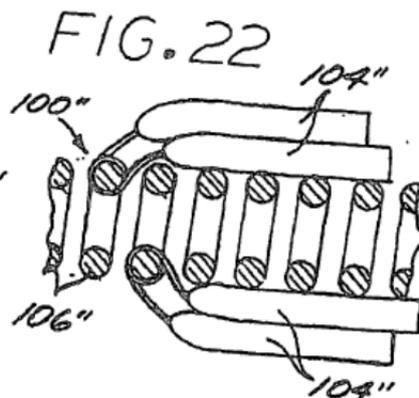
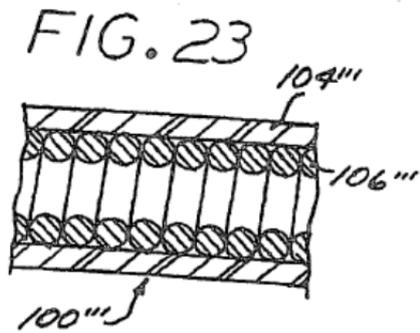
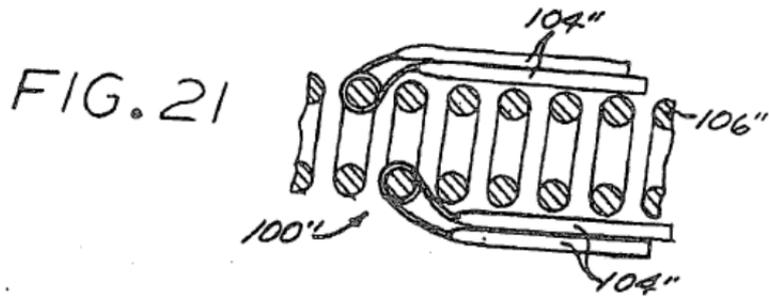
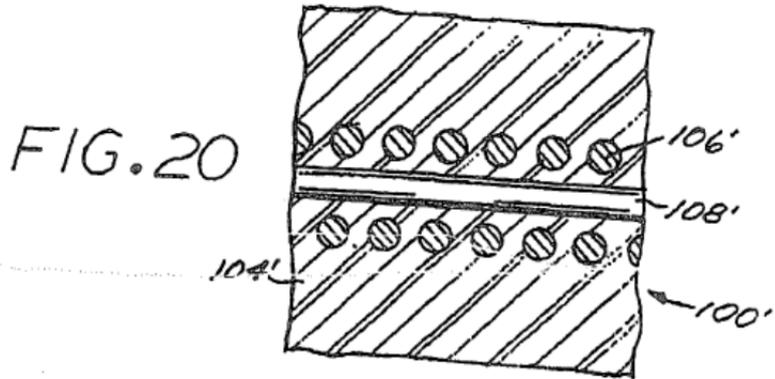
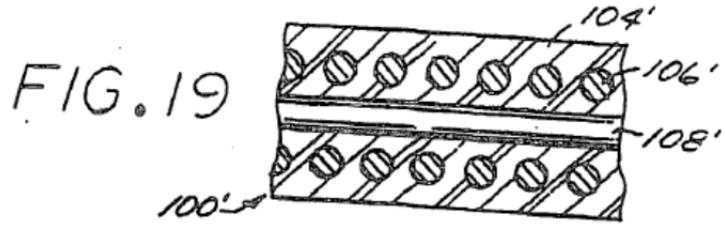


FIG. 24

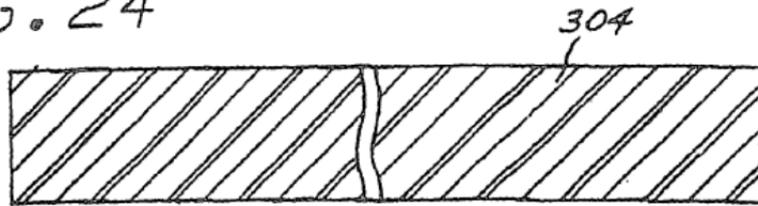


FIG. 25

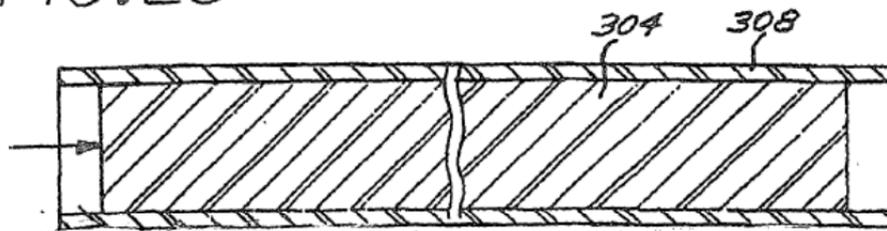


FIG. 26

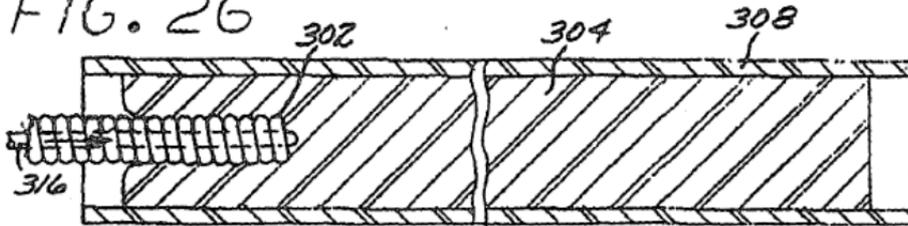


FIG. 27

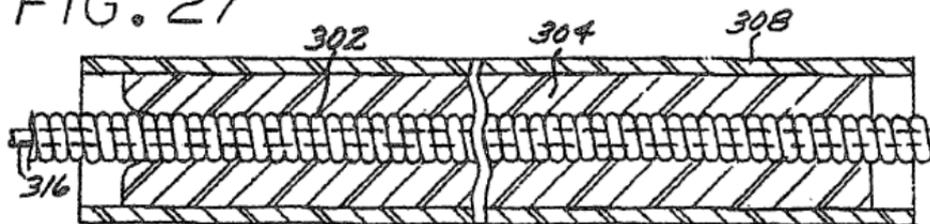


FIG. 28

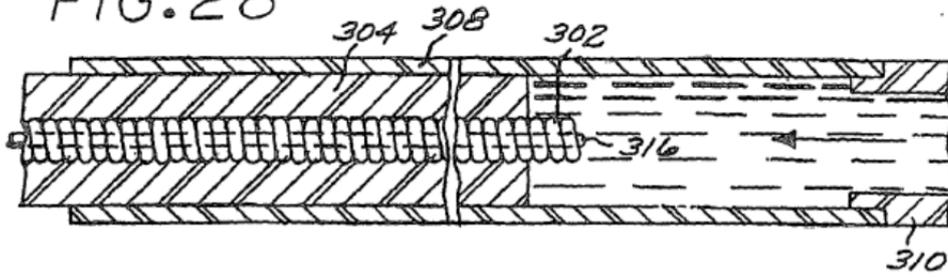


FIG. 29

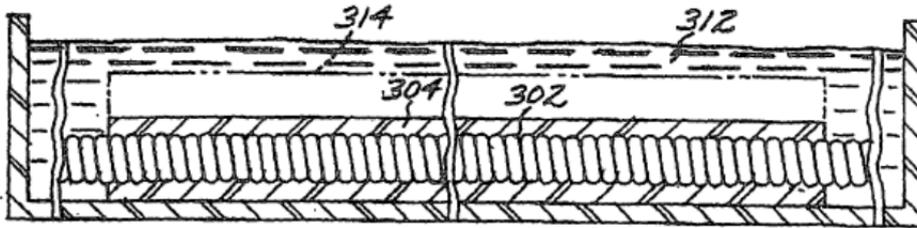


FIG. 30

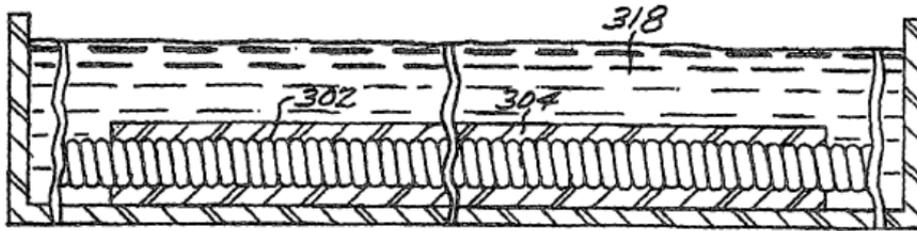


FIG. 31

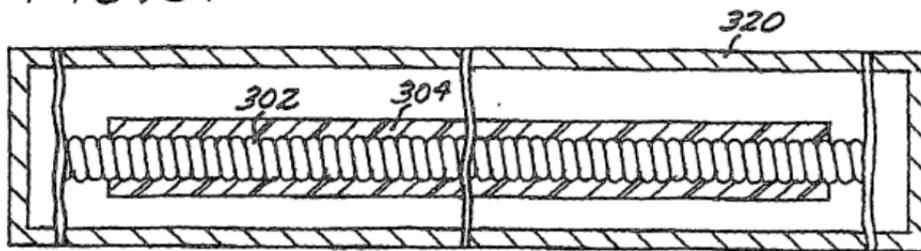


FIG. 32

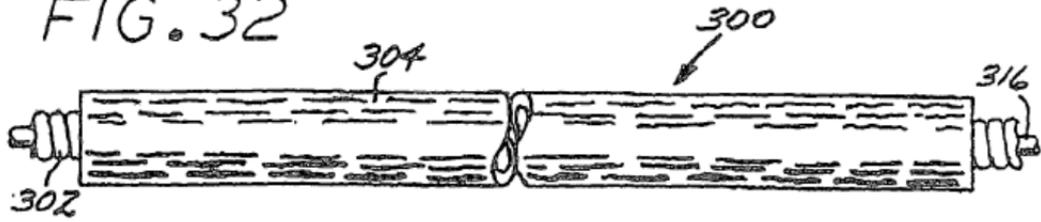


FIG. 33

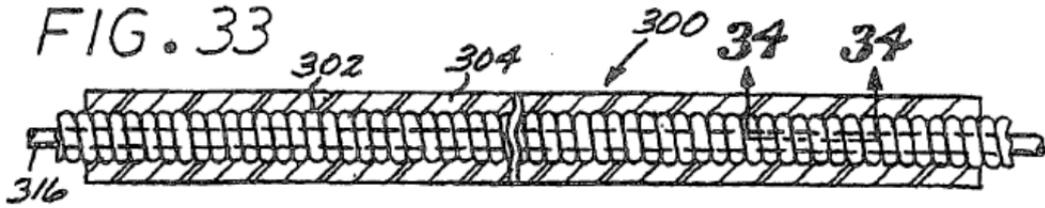


FIG. 34

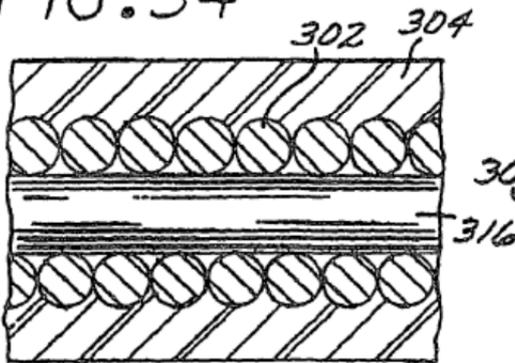


FIG. 35

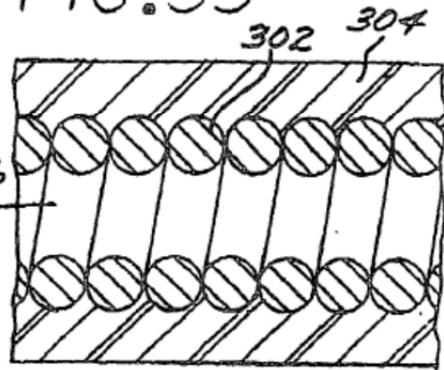


FIG. 36

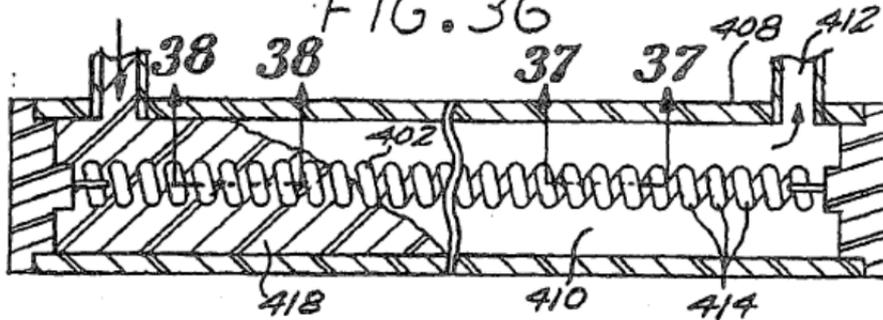


FIG. 37

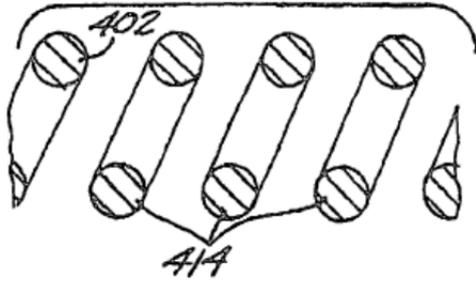


FIG. 38

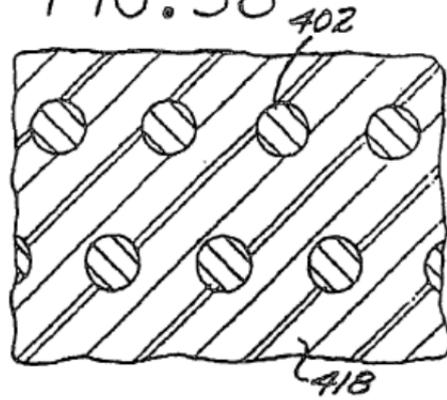


FIG. 39

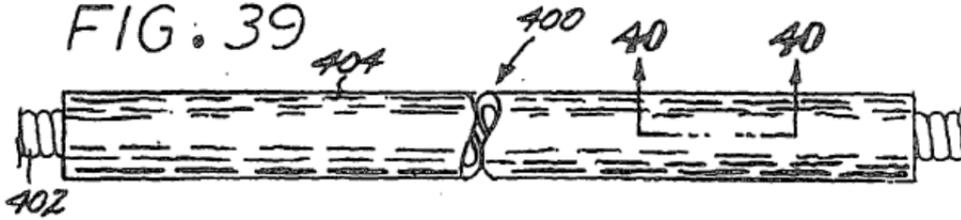


FIG. 40A

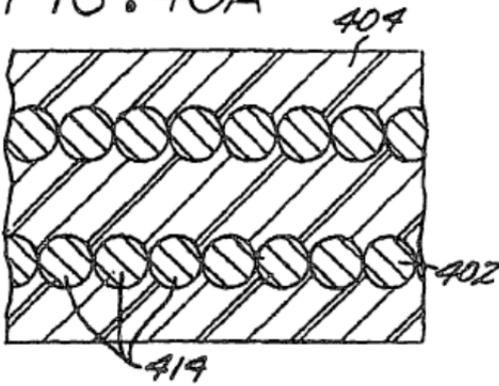


FIG. 40B

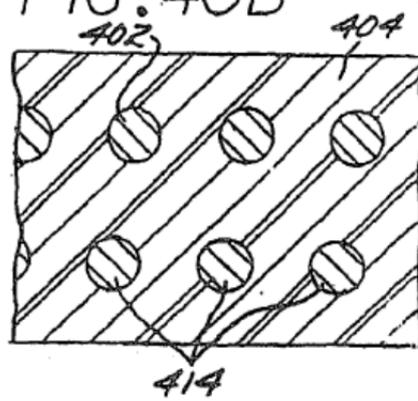


FIG. 41

