

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 265**

51 Int. Cl.:

<b>A61L 27/04</b>	(2006.01)	<b>C30B 11/00</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/54</b>	(2006.01)		
<b>A61L 27/58</b>	(2006.01)		
<b>A61L 31/02</b>	(2006.01)		
<b>A61L 31/14</b>	(2006.01)		
<b>A61L 31/16</b>	(2006.01)		
<b>A61L 31/18</b>	(2006.01)		
<b>C22C 1/00</b>	(2006.01)		
<b>C22C 23/00</b>	(2006.01)		
<b>C22F 1/06</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2011 E 11743676 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2582408**

54 Título: **Implantes bioabsorbibles**

30 Prioridad:

**21.06.2010 US 398030 P**  
**12.07.2010 US 399340 P**  
**01.12.2010 US 458705 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.11.2014**

73 Titular/es:

**ZORION MEDICAL, INC. (100.0%)**  
**49 Boone Village No. 257**  
**Zionsville, IN 46077, US**

72 Inventor/es:

**PANDELIDIS, IOANNIS y**  
**STECKEL, MARK**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 522 265 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**

Implantes bioabsorbibles

**Campo de la invención**

5 La presente solicitud se refiere en general a implantes y, más específicamente, a implantes intraluminales bioabsorbibles.

**Antecedentes de la invención**

10 El campo de la angioplastia coronaria y la colocación de endoprótesis ha experimentado un avance extraordinario en el tratamiento de cardiopatías coronarias a través de al menos tres generaciones de tecnologías de producto. Sin embargo, cada generación de avances ha ido acompañada de un nuevo desafío o tipo de fallo del tratamiento. El tratamiento de angioplastia con globo mejoró el flujo luminal agudo, pero la retracción y remodelación de los vasos daba lugar a tasas elevadas de reestenosis. La colocación de endoprótesis metálicas redujo las tasas de reestenosis y minimizó los episodios de cierre brusco, pero las tasas de reestenosis seguían siendo altas debido al daño mecánico de las endoprótesis y la consecuente migración y proliferación de células musculares lisas (CML) en la luz. Las endoprótesis farmacoactivas redujeron de nuevo significativamente la tasa de retratamiento al abordar la proliferación de CML con un agente farmacéutico, pero, de nuevo, acompañadas de una "nueva" complicación, la trombosis de endoprótesis tardía (LST) y el uso extendido de anticoagulantes que conlleva. La LST se asocia con tasas de mortalidad elevadas, si bien la frecuencia de los episodios es relativamente baja. Los factores evidentes que controlan esta grave complicación parecen ser la pérdida de la vasomoción y la cicatrización retardada de un endotelio funcional.

20 Los intentos de uso de magnesio y sus aleaciones como biomaterial para implantes temporales, incluido en endoprótesis cardiovasculares, se han visto perjudicados por el escaso control sobre la velocidad de corrosión del metal (tasa de corrosión metálica) y los procesos de fragmentación y absorción en el tejido local. Los intentos anteriores de controlar las velocidades de degradación o de corrosión se han centrado en la aleación con tierras raras y otros elementos metálicos pesados de biocompatibilidad desconocida, lo que proporciona velocidades de corrosión metálica más lentas, pero beneficios no demostrados en el comportamiento clínico. Aunque estos planteamientos tienen valor para aplicaciones que no son médicas tales como piezas fundidas comerciales o aeroespaciales, son insuficientes para un material con calidad de implante absorbible que con el tiempo metabolizará por completo el tejido huésped, de modo que se liberen los elementos de aleación de biocompatibilidad desconocida. Además, los planteamientos convencionales sobre el control de la corrosión de las aleaciones de magnesio se han centrado exclusivamente en evitar el defecto mecánico inicial del artículo dado al retardar el proceso de degradación mediante una capa de pasivación superficial o cambiando el potencial de corrosión local de la aleación. No se ha tenido en cuenta el control del proceso de fragmentación, desintegración y absorción posterior al defecto mecánico inicial. Para muchas aplicaciones de implante, la cronología y la naturaleza del proceso de degradación completo, partiendo del artículo metálico tal como se implanta hasta la eliminación final de la masa de aleación y sus productos de degradación de la localización anatómica, es esencial en cuanto al comportamiento del dispositivo médico.

40 En los implantes metálicos absorbibles, el proceso de corrosión y las propiedades mecánicas finales están fuertemente dominados por la estructura policristalina de grano del metal. Se puede producir corrosión a lo largo de los límites de grano debido a las reacciones galvánicas localizadas entre el Mg y metales más nobles que quedan excluidos de la red cristalina durante la solidificación a partir del fundido. Se pueden originar cavidades y grietas en los límites de grano debido a la fatiga cíclica por la carga pulsátil de la arteria, lo que da lugar a un gran defecto mecánico del implante mucho antes de que una fracción de Mg de volumen significativo haya experimentado la corrosión. Esto puede reducir significativamente la vida útil del implante, es decir, el periodo de tiempo durante el que el implante está mecánicamente intacto y soporta la carga, y prolongar el tiempo durante el que los fragmentos metálicos grandes pueden provocar daños e inflamación en el sitio del implante.

50 Una aplicación de implante de este tipo son las endoprótesis metálicas absorbibles para andamiaje vascular o luminal, tales como las endoprótesis para el tratamiento de arteriopatías coronarias. En la presente solicitud, las endoprótesis proporcionan un andamiaje temporal durante el proceso de cicatrización relacionado con el daño local provocado por la angioplastia con globo de alta presión usada para abrir la arteria estenótica o parcialmente bloqueada. Típicamente, el andamiaje de metal sólo es necesario durante un periodo de días a semanas para evitar el cierre brusco del vaso por espasmos, reducir al mínimo la retracción elástica y como sustrato para administrar una formulación polimérica de fármaco de liberación controlada en el sitio dañado. Después de este periodo, cualquier remanente de la aleación o sus productos de degradación puede suponer un riesgo, ya que puede actuar como un cuerpo extraño, prolongando una respuesta inflamatoria y retardando la cicatrización. Además, si quedan remanentes de la endoprótesis presentes en la luz en forma sólida durante el periodo de depósito de la matriz extracelular y la formación de la cicatriz, entonces los propios remanentes de la endoprótesis se convierten en una fuente de obstrucción de la luz y participan en una nueva forma de reestenosis desconocida en las endoprótesis permanentes convencionales.

En un planteamiento de diseño alternativo para las endoprótesis absorbibles se utilizan polímeros absorbibles muy cristalinos tales como PLLA para los elementos estructurales del andamiaje de la endoprótesis. Este planteamiento tiene un proceso de degradación más controlado, pero sufre rigidez radial baja que es necesaria para abrir la arteria, es decir, el llamado beneficio agudo, y de ductilidad limitada, lo que hace problemático el dimensionado de la endoprótesis y la arteria.

El tratamiento de referencia actual para tratar la mayoría de las lesiones coronarias nuevas es la colocación de un implante permanente conocido como endoprótesis farmacoactiva o EFA. La EFA es un dispositivo de angioplastia de tercera generación para tratar la estenosis coronaria, con tasas de reintervención significativamente más bajas que las endoprótesis metálicas o la angioplastia con globo. Esta generación de tecnología es un implante permanente que, típicamente, comprende un metal de gran resistencia y radiopacidad alta tal como cobalto cromo o acero inoxidable enriquecido con platino, recubierto con una formulación de un fármaco antiproliferativo en un polímero de liberación controlada.

La siguiente generación de tecnología es una EFA totalmente absorbible, es decir, el andamiaje mecánico entero (endoprótesis) y la formulación de fármaco se escinden en el organismo y se absorben. La hipótesis de trabajo es que cualquier cuerpo extraño permanente en el sitio puede prolongar la inflamación y retardar la cicatrización y el restablecimiento del estado original. La principal complicación asociada con las endoprótesis farmacoactivas es la trombosis de endoprótesis tardía, que se cree que es consecuencia de esta cicatrización retardada.

El enfoque principal de las endoprótesis totalmente absorbibles se ha centrado en lograr la resistencia y rigidez del aro necesarias para soportar las elevadas tensiones mecánicas de las arterias coronarias, pero una segunda característica clave que es necesaria es la radiopacidad para permitir que el médico visualice la endoprótesis después de su colocación. Dado que los dos materiales principales usados en las endoprótesis absorbibles experimentales, el poli(L-ácido láctico) (pLLA) y las aleaciones de magnesio, son ambos esencialmente radiotransparentes, típicamente, se integran radiomarcadores pequeños con forma de disco que comprenden platino, platino-iridio o tántalo en el extremo del cuerpo del cuerpo de la endoprótesis cortado con láser. Si hay 2 o 3 radiomarcadores en cada extremo de la endoprótesis, entonces se pueden visualizar la ubicación y el grado de despliegue por angiografía durante un procedimiento, incluso si el grueso de la endoprótesis no es radiopaco. Este es un planteamiento bien establecido para las endoprótesis permanente de níquel y titanio que poseían una radiopacidad intrínseca baja.

Los problemas con este planteamiento convencional para endoprótesis absorbibles metálicas, tales como de aleaciones a base de magnesio, son que la fragmentación se produce en semanas y que los radiomarcadores relativamente grandes (de aproximadamente 1,0 mm de diámetro por 125 micrómetros de espesor) pueden migrar desde el sitio del implante y convertirse en émbolos, que pueden dar lugar a un infarto grave de los vasos coronarios distales. De forma ideal, el radiomarcador para una endoprótesis absorbible de magnesio sería autosuficiente en cuanto a la prevención de la migración y su seguridad no se vería comprometida por el proceso de fragmentación del magnesio.

La publicación de patente de EE. UU. 2009/081313 describe composiciones químicas a base de magnesio que se pueden usar para fabricar dispositivos médicos implantables tales como implantes ortopédicos. Las composiciones químicas se pueden usar para construir estructuras monolíticas, porosas y/o de multicapa que se caracterizan por su biocompatibilidad, sus propiedades mecánicas y su velocidad de degradación, que son adecuadas para aplicaciones médicas.

La publicación de patente europea EP1959025 describe un material metálico biodegradable a base de magnesio que comprende Mg que contiene Me como composición principal y que tiene una concentración de impurezas inevitables igual o menor del 0,05 % atómico, no tiene precipitados ni compuestos intermetálicos y tiene un tamaño de grano promedio que está regulado para que sea igual o menor que 1/4 de la parte mínima del material.

#### Sumario de la invención

El uso de magnesio y sus aleaciones, así como de aleaciones de hierro, cinc, calcio y manganeso, como biomaterial absorbible para implantes temporales se ha visto perjudicado por el escaso control de la velocidad y la uniformidad de la resistencia de los metales y la pérdida de masa. Un novedoso planteamiento descrito en el presente documento mejora estas propiedades a través del procesamiento por solidificación direccional y la formación de microestructuras cristalinas individuales o policristalinas columnares. La estructura resultante se degrada principalmente por erosión superficial, mientras que el metal policristalino convencional se rompe rápidamente a lo largo de los límites de grano, lo que da lugar a un defecto mecánico precoz, seguido de una absorción completa lenta.

En particular, los modos de realización de la invención abordan las deficiencias de las aleaciones a base de metal policristalinas convencionales de magnesio, hierro, cinc, calcio y manganeso para implantes alargados a través del control de la microestructura para proporcionar estructuras cristalinas individuales o cristalinas columnares que se extienden de forma continua por la longitud del implante o el subcomponente del implante. Esta estructura proporciona un perfil de retención de la resistencia y de degradación más controlado y uniforme que las estructura

5 policristalinas convencionales, que pierden resistencia con rapidez debido a la corrosión a lo largo de los límites de grano, pero que después presentan tiempos de absorción prolongados debido a la velocidad de corrosión lenta del grueso de la aleación en los granos individuales. En algunos modos de realización, los implantes de la presente invención pierden resistencia y masa en paralelo, a medida que se reduce el área de la sección transversal por la erosión superficial.

Además, se describe una cuarta generación de implantes cardiovasculares; estos implantes se basan en andamiajes de endoprótesis bioabsorbibles que pueden solucionar tanto los problemas de vasomoción como los de cuerpos extraños, al absorberse por completo en un periodo de 3-24 meses después de su colocación.

10 Los modos de realización de la invención abordan las deficiencias de implantes intraluminales absorbibles anteriores para la administración local de fármacos mediante un diseño compuesto que utiliza tecnologías de metales absorbibles y polímeros absorbibles. El diseño incluye una pluralidad de anillos distintos o una hélice continua de estructuras anulares formada de un metal absorbible, tal como magnesio, cinc o hierro y sus respectivas aleaciones, para lograr la fuerza radial y la rigidez elevadas necesarias para evitar la retracción del vaso. A diferencia de las endoprótesis metálicas actuales, los anillos estructurales no están interconectados por elementos metálicos, sino por  
15 conectores flexibles de polímero absorbible con un tiempo de absorción diferente del de los elementos del anillo metálico. Por último, el dispositivo sirve como sustrato de administración de fármacos por la inclusión de un agente farmacéutico activo, preferentemente antiproliferativo, en las células musculares lisas que se eluye a una velocidad controlada a lo largo de un periodo de semanas a meses.

20 Los modos de realización de la invención incluyen un implante intraluminal híbrido que consiste en una pluralidad de segmentos cilíndricos o "anillos", con segmentos alternos de materiales bioabsorbibles y bioestables (permanentes, que no se degradan). Los segmentos "terminales" (proximales y distales) incluyen un material bioestable y radiopaco tal como una aleación de cobalto y cromo o acero inoxidable, y al menos un segmento de anillo interno que comprende o que consiste esencialmente en material bioabsorbible tal como magnesio o sus aleaciones. Los  
25 segmentos de anillo están conectados por conectores poliméricos para evitar reacciones galvánicas descontroladas entre los metales permanentes y absorbibles en presencia de fluidos fisiológicos con contenido en cloruros (solución salina). La utilidad del implante se potencia por la incorporación de un fármaco antiproliferativo con liberación mantenida.

30 El comportamiento agudo de la endoprótesis híbrida es similar a la de los implantes EFA convencionales en cuanto al beneficio luminal agudo. Los segmentos bioabsorbibles se absorben por completo en 6 meses, lo que permite la cicatrización y la vuelta de la vasomoción. Los segmentos de anillo bioestables son radiomarcadores permanentes que son autosuficientes para evitar la migración y la embolización. Los segmentos bioestables también proporcionan un reparto de la carga con los segmentos metálicos absorbibles adyacentes por medio de los conectores poliméricos, lo que reduce la pérdida de luz durante el periodo de fragmentación de segmentos absorbibles.

35 En un aspecto, los modos de realización de la invención incluyen un implante bioabsorbible que incluye un elemento metálico alargado que tiene más de aproximadamente el 50 % en peso de metal magnesio, hierro, cinc, calcio o manganeso y/o combinaciones o aleaciones de los mismos y que no tiene, sustancialmente, tierras raras, a saber, los 15 elementos lantánidos, es decir, los elementos que tienen un número de protones de 57-71, escandio e itrio. El elemento metálico alargado puede definir al menos una parte del implante bioabsorbible.

40 Se incluyen una o más de las siguientes características. El metal define un grano individual continuo y/o una microestructura columnar de acuerdo con las reivindicaciones. El metal puede definir una microestructura columnar que incluye granos con una longitud de grano promedio de al menos aproximadamente 1 mm y un diámetro de grano promedio de menos de aproximadamente 0,2 mm. La longitud de grano promedio puede ser de al menos aproximadamente 10 mm y/o el diámetro de grano promedio puede ser de menos de aproximadamente 3 mm. El  
45 grano individual continuo puede tener una relación de aspecto de longitud de grano y diámetro de grano de al menos 10:1. La microestructura columnar puede incluir granos con una relación de aspecto de longitud de grano y diámetro de grano de al menos 10:1.

El elemento metálico alargado puede ser un hilo, una varilla y/o un tubo hueco. El hilo puede tener un diámetro de menos de aproximadamente 0,2 mm.

50 El implante bioabsorbible puede ser un dispositivo intraluminal, una ligadura, un componente de ligadura, un dispositivo de fijación de huesos (p. ej., una placa, un pasador o un tornillo) o un dispositivo de fijación de huesos a tejidos blandos (p. ej., un anclaje de sutura, un tornillo de interferencia y un pasador en cruz).

La descripción de elementos de los modos de realización de otros aspectos de la invención se puede aplicar también a este aspecto de la invención.

55 En otro aspecto, los modos de realización de la invención incluyen un implante bioabsorbible que incluye un elemento metálico alargado con más de aproximadamente el 50 % en peso de un metal y sustancialmente sin tierras raras, elemento metálico alargado que define al menos una parte del implante bioabsorbible e incluye un hilo conformado como senoide helicoidal continuo bioabsorbible.

Se pueden incluir una o más de las siguientes características. El metal puede ser magnesio, hierro, cinc, calcio o manganeso y/o combinaciones o aleaciones de los mismos. El hilo puede definir al menos uno de un grano individual continuo y una microestructura columnar.

5 La descripción de elementos de los modos de realización de otros aspectos de la invención se puede aplicar también a este aspecto de la invención.

10 En otro aspecto más, los modos de realización de la invención incluyen un implante bioabsorbible que incluye un elemento metálico alargado con más del 50 % en peso de un metal y sustancialmente sin tierras raras. El elemento metálico alargado puede definir al menos una parte del implante bioabsorbible y puede incluir un hilo conformado como un primer anillo metálico expansible bioabsorbible y un segundo anillo metálico expansible bioabsorbible. El implante bioabsorbible puede incluir también al menos un conector longitudinal flexible que incluye un polímero absorbible y que conecta los primer y segundo anillos metálicos expansibles. Se puede disponer un recubrimiento que incluya un agente farmacéuticamente activo sobre al menos una parte de al menos uno de los primer y segundo anillos metálicos y el conector longitudinal.

15 Se pueden incluir una o más de las siguientes características. El metal puede ser magnesio, hierro, cinc, calcio o manganeso y/o combinaciones o aleaciones de los mismos. Al menos uno de los anillos metálicos expansibles comprende un hilo que puede definir un grano individual y/o una microestructura columnar. Al menos uno de los anillos metálicos expansibles puede incluir un saliente para su acoplamiento con una característica adyacente.

20 El al menos un conector longitudinal flexible puede incluir un homopolímero biodegradable y/o un poliéster alifático tal como ácido láctico, lactida, ácido glicólico, glicolida, caprolactona, dioxanona, carbonato de trimetilo, y copolímeros y mezclas de los mismos.

El al menos un conector longitudinal flexible puede incluir filamentos absorbibles orientados de forma direccional que se extienden a lo largo de una longitud del implante bioabsorbible y/o tubos extrudidos de polímero absorbible. Al menos uno de los anillos expansibles puede formar una abertura adaptada para su acoplamiento con el al menos un conector longitudinal flexible.

25 El agente farmacéuticamente activo puede incluir o consistir esencialmente en, p. ej., un antiproliferativo potente para células musculares lisas humanas, taxano, un agente mTOR y/o un agente quimioactivo adecuado para el tratamiento del cáncer.

La descripción de elementos de los modos de realización de otros aspectos de la invención se puede aplicar también a este aspecto de la invención.

30 En otro aspecto, los modos de realización de la invención pueden incluir un implante bioabsorbible que incluye un elemento metálico alargado con más de aproximadamente el 50 % en peso de un metal y sustancialmente sin tierras raras. El elemento metálico alargado puede definir al menos una parte del implante bioabsorbible y puede incluir un hilo conformado como un anillo metálico expansible bioabsorbible independiente. El implante bioabsorbible puede incluir también al menos dos elementos anulares bioestables, de los que cada anillo bioestable incluye una aleación metálica bioestable y radiopaca, estando dispuesto el anillo metálico expansible bioabsorbible adyacente a al menos uno de los anillos bioestable. Puede haber al menos un conector longitudinal flexible que incluye un polímero bioabsorbible dispuesto entre al menos dos anillos adyacentes. Se puede disponer un recubrimiento que incluye al menos un agente farmacéuticamente activo sobre al menos una parte del anillo.

40 Se pueden incluir una o más de las siguientes características. El metal puede ser magnesio, hierro, cinc, calcio o manganeso y/o combinaciones o aleaciones de los mismos. Al menos dos de los anillos bioestables pueden incluir un hipotubo mecanizado con láser fabricado de, p. ej., cobalto, cromo, acero inoxidable, titanio o hierro y/o aleaciones de los mismos.

Al menos uno de los anillos bioestables independientes puede definir una abertura y/o un saliente configurados para su acoplamiento con el al menos un conector longitudinal flexible.

45 El al menos un conector longitudinal flexible puede incluir un homopolímero biodegradable y/o un poliéster alifático, p. ej., ácido láctico, lactida, ácido glicólico, glicolida, caprolactona, dioxanona, carbonato de trimetilo, y copolímeros y mezclas de los mismos. El al menos un conector longitudinal flexible puede incluir filamentos absorbibles orientados de forma direccional que se extienden a lo largo de una longitud del implante bioabsorbible y/o tubos extrudidos de polímero absorbible.

50 El agente farmacéuticamente activo puede incluir o consistir esencialmente en un antiproliferativo potente para células musculares lisas humanas, taxano, un agente mTOR y/o un agente quimioactivo adecuado para el tratamiento del cáncer.

La descripción de elementos de los modos de realización de otros aspectos de la invención se puede aplicar también a este aspecto de la invención.

**Breve descripción de los dibujos**

- Los dibujos siguientes no están necesariamente a escala, sino que en general se hace hincapié en la ilustración de los principios de la invención. Las características y ventajas anteriores y otras de la presente invención, así como la propia invención, se entenderán mejor a partir de la siguiente descripción de modos de realización ejemplares y preferentes, cuando se lea junto con los dibujos adjuntos, en los que:
- 5 la figura 1 es un diagrama esquemático de un segmento de un implante alargado o un subcomponente tal como un hilo o pasador con un estructura de grano policristalina convencional;
- 10 la figura 2 es un diagrama esquemático de un segmento de un implante alargado o un subcomponente procesado por solidificación direccional que proporciona una pluralidad de cristales columnares de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- la figura 3 es un diagrama esquemático de un implante alargado o un subcomponente formado de un cristal individual que no tiene, esencialmente, límites de grano de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- la figura 4 es un diagrama esquemático de un segmento de aleación solidificada de forma direccional conformado como un subcomponente de un implante, de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- 15 la figura 5 es un diagrama esquemático de un segmento de aleación solidificada de forma direccional conformado como una ligadura, de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- la figura 6 es un diagrama esquemático de una aleación solidificada de forma direccional conformada como un dispositivo de fijación de huesos, de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- 20 la figura 7 es un diagrama esquemático de un segmento de un blanco de aleación solidificada de forma direccional conformado como un anclaje de huesos, de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- la figura 8a es un diagrama esquemático de un hilo conformado como una onda de tipo sinusoidal continua de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- la figura 8b es un diagrama esquemático que ilustra la onda de tipo sinusoidal continua de la figura Figure 8a enrollada alrededor de un mandril, de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- 25 la figura 8c es un diagrama esquemático de un senoide helicoidal continuo bioabsorbible de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- la figuras 9 es un diagrama esquemático de un anillo expansible individual fabricado con un hilo de una aleación de magnesio absorbible que se ha formado mecánicamente y se ha soldado de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- 30 la figura 10 es un diagrama esquemático de una pluralidad de anillos metálicos expansibles conectados por bucles independientes de polímero absorbible de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- la figura 11 es un diagrama esquemático de una pluralidad de anillos metálicos expansibles conectados longitudinalmente por filamentos entretejidos fabricados de polímero absorbible, con conectores que se extienden de forma continua por toda la longitud del implante de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- 35 la figura 12a es un diagrama esquemático de segmentos de anillos metálicos expansibles con características de saliente y un tubo extrudido de diámetro pequeño de polímero absorbible flexible cortado con la longitud deseada de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- la figura 12b es un diagrama esquemático de un implante compuesto ensamblado con el tubo que conecta las características de saliente de segmentos adyacentes de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- 40 la figura 13 es una vista de sección transversal longitudinal de una pluralidad de anillos metálicos expansibles conectados por conectores longitudinales moldeados por inyección de polímero absorbible flexible de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- la figura 14 es una vista de sección transversal longitudinal de una construcción en sándwich de 3 capas de filamentos de polímero absorbible trenzados en las capas exterior e interior, que encapsulan una capa intermedia de anillos metálicos expansibles de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- 45 la figura 15 es un diagrama esquemático de una endoprótesis híbrida que incluye segmentos anulares finos fabricados de un material bioestable y radiopaco, un segmento anular más grande fabricado de una aleación de magnesio absorbible y conectores de filamentos entre segmentos fabricados de polímero absorbible de acuerdo con un modo de realización de la invención;
- 50 la figura 16 es un diagrama esquemático de características de diseño de ojal que facilitan el entrelazado de

segmentos anulares mediante conectores de filamentos continuos de acuerdo con un modo de realización de la invención; y

la figura 17 es un diagrama esquemático de una endoprótesis híbrida con una pluralidad de segmentos anulares bioestables y absorbibles alternos y conectores de polímero absorbible de acuerdo con un modo de realización de la invención.

### Descripción detallada

En referencia a la figura 1, un segmento de un implante alargado 100 o un subcomponente tal como un hilo o un pasador con una estructura de grano policristalina convencional en la sección transversal A-A, tiene una pluralidad de granos 110 separados por límites de grano 120. Los límites de grano 120' que están alineados perpendicularmente con el eje de carga principal pueden ser puntos de inicio de defectos prematuros debido a la corrosión o la formación de grietas aceleradas por la fatiga.

En contraste, la estructura cristalina de acuerdo con modos de realización de la invención puede ser un cristal individual (es decir, un grano individual continuo) o estructuras cristalinas columnares (es decir, una microestructura columnar) que se extiende de forma continua a lo largo de la longitud del implante o del subcomponente del implante. En referencia a la figura 2, un implante bioabsorbible puede incluir un elemento metálico alargado o un subcomponente que se puede formar por solidificación direccional que proporciona una microestructura columnar 200, pluralidad de cristales columnares 210 que se extienden esencialmente a lo largo de la longitud funcional del implante 100. Por claridad, se muestra una estructura de cristal individual 220 esencialmente sin límites de grano, con dimensiones de  $z \gg x$ ,  $z \gg y$ .

Si el metal define una microestructura columnar 200, la microestructura columnar puede incluir granos con una longitud de grano promedio preferentemente de al menos aproximadamente 1 mm y un diámetro de grano promedio preferentemente de menos de aproximadamente 0,1 mm. En algunos modos de realización, la longitud de grano promedio puede ser de al menos aproximadamente 10 mm. El diámetro de grano promedio es de menos de aproximadamente 5 mm. El metal puede incluir uno o más granos con una relación de aspecto de longitud de grano y diámetro de grano de al menos 10:1, preferentemente de 100:1 o más.

Para lograr una microestructura tan controlada, se puede procesar el implante o el subcomponente del implante a partir de un fundido por un procedimiento que controla la dirección de solidificación a lo largo de su eje alargado. Esto se puede lograr por medio de la retirada de calor controlada (subenfriamiento) en un extremo de la estructura alargado, de modo que la nucleación y la propagación del cristal queda dirigida a lo largo (eje z de la figura 2), mientras que la formación del cristal en las direcciones perpendiculares al eje alargado se retardan al mantener esas superficies a una temperatura elevada con un subenfriamiento insuficiente para la nucleación. Se pueden poner en práctica procedimientos mecánicos de conformación adicionales después de la solidificación direccional para lograr la geometría final del implante, si los tratamientos térmicos no dan lugar a una recristalización que revierta la estructura a policristalina.

Un procedimiento adecuado para formar al menos una parte de un implante a partir de un fundido es el procedimiento de Ohno. El procedimiento de Ohno, típicamente usado para formar hilos de cobre, se describe en la literatura. Véanse, p. ej.:

1. A. Ohno Casting of Near Net Shape Products, editado por Y. Bahai, The Metallurgical Society (1988) 177;
2. X. Fan, Y. Cai Y, P. Wei, J. Li y H. Fu, Continuous casting technology of single crystal metals, Chinese Journal of Materials Research (junio de 1996) vol. 10, n.º 3, págs. 264-266;
3. Z.M. Zhang, T.Lu, C.J. Xu y X.F. Guo, Microstructure of binary Mg-Al eutectic alloy wires produced by the Ohno continuous casting process, ACTA Metall. Sin. (Engl. Lett.) vol. 21, n.º 4 (ago. 2008) págs. 275-281;
4. M.H. Kim, H.H. Jo y H.Y. Cho, Operating parameters for the continuous unidirectional solidification of the Al-1 wt.% Si Alloy drawn to fine wire, Metals and Materials, vol. 6, n.º 6 (2000) págs. 491-495; y
5. Y.J. Kim y S. Kou, An Experimental Study on Process Variables in Crystal Growth by Ohno Continuous Casting, Metallurgical Transactions A, volumen 19A (julio de 1988) págs. 1849.

Cada una de estas referencias se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

En particular, el procedimiento de Ohno es un procedimiento de moldeo continuo que usa un molde calentado en lugar de un molde enfriado. Se calienta el molde ligeramente por encima del punto de fusión del metal que se quiere solidificar. Esto da lugar a que no se puedan nuclear nuevos granos en las paredes del molde. La solidificación queda restringida a la zona de contacto entre el fundido y la varilla ficticia o la semilla de cristal individual, que se retira del fundido. Se puede disponer el molde tanto verticalmente hacia arriba como verticalmente hacia abajo o en horizontal. El fundido permanece en el molde incluso cuando el molde no está dispuesto verticalmente hacia arriba, ya que el diámetro de la boquilla es pequeño y se necesitan elementos de agarre o rodillos de presión para sacar el

hilo del molde.

Una ventaja del procedimiento de Ohno es que se puede usar para la solidificación direccional o el crecimiento de cristales y se pueden producir lingotes o cristales de longitud ilimitada. El material resultante tiene una superficie lisa y calidad interna debido al hecho de que las impurezas se mueven a los límites, lo que da lugar a un cristal puro. Además, se logran propiedades mecánicas superiores debido a la microestructura solidificada de forma direccional resultante.

Una manera de crear un hilo usando el procedimiento de Ohno es utilizar un horno de crisol con un control del nivel de fundido, un molde calentado con un canal de diámetro pequeño, un dispositivo de enfriamiento para enfriar el hilo una vez que sale del molde y rodillos de presión para sacar el hilo fuera del molde.

El trefilado, un procedimiento metalúrgico conocido por los expertos en la técnica, permite reducciones sucesivas del diámetro de la barra/hilo al sacar el hilo/la barra a través de boquillas con diámetros sucesivamente menores. Las reducciones sucesivas del diámetro dan lugar a la expansión de la longitud del hilo. Típicamente, la boquilla se monta en un banco de trefilado y se dispone el extremo del hilo en elementos de agarre, de modo que se puede tirar del resto del hilo a través de la boquilla. El procedimiento de trefilado mejora las propiedades mecánicas del hilo debido al endurecimiento mecánico.

En un procedimiento ejemplar, se pueden solidificar hilos eutécticos de Mg-Al de 5 mm de diámetro de superficie lisa como un espejo de forma continua con una velocidad de moldeo de 10 mm/min, una temperatura de salida del molde de 450 °C, una carga de presión estática del fundido de 5 mm, un caudal de agua de enfriamiento de 30 l/h y una distancia del molde al agua de enfriamiento de 20 mm. En estas condiciones de moldeo, los hilos solidifican nada más salir del molde.

Para los modos de realización de la invención pueden ser adecuados diversos metales, incluidas aleaciones metálicas de magnesio, hierro, cinc, calcio, manganeso y/o combinaciones de los mismos. En particular, un elemento metálico alargado puede incluir más de aproximadamente el 50 % en peso de un metal, tal como magnesio, hierro, cinc, calcio y/o manganeso y/o combinaciones o aleaciones de los mismos, y, de forma preferente, no tiene sustancialmente tierras raras. Tal como se usa en el presente documento, que no tiene sustancialmente tierras raras, significa que menos del 0,1 % (en peso) de las aleaciones metálicas incluye metales de las tierras raras. Cualquier cantidad inferior al 0,1 % está en el intervalo de cientos de partes por millón, lo que está por debajo del umbral de la FDA en perfiles de seguridad de impurezas individuales en fármacos. A esa concentración, los metales de las tierras raras no tienen un efecto significativo sobre las propiedades de corrosión. Las tierras raras y otros metales de número atómico alto y sus compuestos no son deseables en los implantes porque son muy insolubles en fluidos fisiológicos, lo que retrasa significativamente la absorción en el tejido local.

En algunos modos de realización, la aleación metálica puede ser de al menos el 80 % de Mg, incluyendo el equilibrio los elementos Ca, Mn, Zn, Fe, más elementos minoritarios. Puede ser preferente usar Mg puro como base para la aleación, sin incluir metales de las tierras raras.

En referencia a la figura 3, en algunos modos de realización, un segmento de un implante alargado o un subcomponente procesado por solidificación direccional proporciona un cristal columnar individual 300 que se extiende esencialmente a lo largo de toda la longitud funcional del implante.

El elemento metálico alargado puede definir al menos una parte del implante bioabsorbible. El elemento metálico alargado puede incluir un hilo. El hilo puede tener un diámetro de menos de aproximadamente 0,2 mm. Para dispositivos intraluminales como las endoprótesis, los diámetros superiores a aproximadamente 0,2 mm pueden provocar demasiado traumatismo en las paredes del vaso. Por otro lado, en algunos modos de realización tales como ligaduras o anclajes de sutura, pueden ser preferentes diámetros de hasta varios milímetros.

Como se analiza anteriormente, el elemento metálico alargado puede incluir un hilo conformado como al menos un anillo metálico expansible bioabsorbible independiente o un hilo conformado como un senoide helicoidal continuo bioabsorbible. El anillo metálico se puede formar a partir de formas de hilo soldadas o por micromecanizado láser de tubos metálicos.

El implante bioabsorbible puede ser uno de diversos dispositivos, tal como un dispositivo intraluminal. En referencia a la figura 4, se puede conformar un segmento de aleación solidificada de forma direccional como un subcomponente de un implante, es decir, un elemento anular 400 de una endoprótesis coronaria expansible con globo 410.

El implante bioabsorbible puede ser también una ligadura o un componente de una ligadura. En particular, en referencia a la figura 5, se puede conformar un segmento de aleación solidificada de forma direccional como una ligadura 500 para estructuras anatómicas tubulares.

En referencia a la figura 6, en algunos modos de realización, el implante bioabsorbible es un dispositivo de fijación de huesos 600 para fijar fracturas, p. ej., una placa 610, un pasador o un tornillo 620.

- 5 En otros modos de realización, el implante bioabsorbible es un dispositivo de fijación de huesos a tejidos blandos, p. ej., un anclaje de sutura, un tornillo de interferencia o un pasador en cruz. Por ejemplo, en referencia a la figura 7, se puede conformar un segmento de aleación solidificada de forma direccional, producido como de analiza anteriormente, en forma de un blanco 700, como un anclaje de huesos 710 (también denominado un anclaje de sutura) para la unión de tejidos blandos por medios de una sutura 720.
- 10 Varias características clave de las estructuras solidificadas de forma direccional diferencian su comportamiento del de las aleaciones policristalinas de la misma composición de aleación y geometría (área de sección transversal). En primer lugar, mantienen la resistencia y la integridad física más tiempo en condiciones de corrosión (*in vivo*) debido a la eliminación de límites de grano vulnerables que contienen Fe y otras impurezas que dan lugar a minicélulas galvánicas con el Mg. Para muchas aplicaciones de implante, el mantenimiento de la resistencia y la integridad durante los primeros periodos de cicatrización es esencial para las aplicaciones de tejidos tanto blandos como duros.
- 15 En segundo lugar, poseen de forma inherente mejor ductilidad y resistencia a la fatiga, ya que lo más frecuente es que los defectos mecánicos (en ausencia de corrosión) se inicien en una microgrieta que se forma en la interfaz de dos granos bajo carga compresiva o de tracción. Esta característica de las aleaciones solidificadas de forma direccional se utiliza actualmente para aplicaciones que no son de implante que soportan cargas críticas, tales como rotores de turbinas.
- 20 En tercer lugar, debido a que la pérdida de resistencia y masa es a través de la corrosión de la superficie y la erosión, se degradan más "elegantemente" *in vivo*, es decir, la fragmentación comienza más tarde y con fragmentos intermedios más pequeños y menos dañinos.
- 25 Un modo de realización preferente de un implante bioabsorbible es un senoide continuo helicoidal bioabsorbible. Esta estructura puede incluir un hilo conformado como el senoide; el hilo puede definir tanto un grano individual continuo como una microestructura columnar. En referencia a las figuras 8a y 8b, se puede definir un senoide continuo helicoidal como una estructura tubular con forma de hilo fabricada a partir de un hilo que se conforma en primer lugar como una onda de tipo sinusoidal continua 800, y que en segundo lugar se enrolla en una configuración helicoidal alrededor de un mandril cilíndrico 810 para formar una estructura tubular pero mecánicamente inestable.
- 30 En referencia a la figura 8c, en tercer lugar, las filas adyacentes de estructuras de tipo anular 820 de la onda de hilo 800 se conectan en puntos de contacto independientes 830 para proporcionar integridad mecánica, bien mediante conectores longitudinales de polímero absorbible o bien por técnicas de soldadura de metales conocidas, para definir un senoide continuo helicoidal 840.
- 35 Se puede disponer un agente farmacéuticamente activo sobre al menos una parte del senoide continuo helicoidal 840. El agente farmacéuticamente activo puede ser uno de muchos materiales adecuados. Por ejemplo, puede ser un antiproliferativo potente para células musculares lisas humanas y un agente quimioactivo adecuado para el tratamiento del cáncer. El agente puede ser un taxano, tal como el paclitaxel, sus derivados y profármacos del mismo. En algunos modos de realización, el agente puede ser un agente mTOR conocido, tal como sirolimús o everolimús, sus derivados y profármacos de los mismos. El implante puede administrar localmente tanto un taxano como un agente mTOR. El agente activo se puede eluir a una velocidad controlada por medio de la formulación con un polímero biodegradable.
- 40 Un aspecto clave de un diseño de acuerdo con un modo de realización de la invención es un proceso de degradación más controlado y elegante que el de los diseños de endoprótesis metálicas totalmente absorbible existentes.
- 45 En intentos anteriores de formar endoprótesis metálicas absorbibles, los elementos conectores longitudinales metálicos integrales se degradaban a una velocidad similar a la de los elementos anulares estructurales. En fases de fragmentación intermedias, se pueden formar fragmentos de endoprótesis largos y anchos que consisten en varios fragmentos anulares y conectores metálicos intactos. La forma y el tamaño de estos fragmentos los hace problemáticos en relación con la obstrucción de la luz de los vasos. En un modo de realización, se reduce el tamaño del fragmento con el uso de conectores longitudinales que comprenden un polímero absorbible con una cinética de degradación significativamente más rápida que la de los anillos metálicos. En otro modo de realización, la gran área de superficie y la química de superficie favorable de los conectores poliméricos longitudinales contribuyen a la cobertura rápida del tejido y la integración del implante en las paredes del vaso.
- 50 En referencia a la figura 9, se puede fabricar un anillo metálico expansible 900 bioabsorbible independiente individual a partir de un hilo de una aleación de magnesio absorbible que se ha formado mecánicamente y se ha soldado. También se puede formar el anillo 900 a partir de cualquier otra de las aleaciones analizadas anteriormente, incluidos los metales o aleaciones de hierro, cinc, calcio, y/o manganeso, o cualquier otro material adecuado para formar un implante bioabsorbible.
- 55 En referencia a la figura 10, se pueden conectar una pluralidad de anillos metálicos expansibles 900 formados a partir de un hilo mediante bucles independientes de polímero absorbible, es decir, un conector longitudinal flexible 1000, y montarlos en un catéter con globo 1010. La pluralidad de anillos puede incluir un primer anillo metálico expansible bioabsorbible independiente y un segundo anillo metálico expansible bioabsorbible independiente, con al

menos un conector longitudinal flexible, que incluye un polímero absorbible, que conecta los primer y segundo anillos metálicos expansibles independientes. Se puede disponer un recubrimiento que incluye un agente farmacéuticamente activo sobre al menos una parte de al menos uno de los primer y segundo anillos y el conector longitudinal. Al menos uno de los anillos metálicos expansibles puede incluir un hilo que define un grano individual o una microestructura columnar.

Uno o más de los conectores longitudinales flexibles pueden incluir un homopolímero biodegradable de un poliéster alifático tal como ácido láctico, lactida, ácido glicólico, glicolida, caprolactona, dioxanona, carbonato de trimetilo, y copolímeros y mezclas de los mismos.

El agente farmacéuticamente activo puede ser uno de muchos materiales adecuados. Por ejemplo, puede ser un antiproliferativo potente para células musculares lisas humanas y un agente quimioactivo adecuado para el tratamiento del cáncer. El agente puede ser un taxano, tal como el paclitaxel, sus derivados y profármacos del mismo. En algunos modos de realización, el agente puede ser un agente mTOR conocido, tal como sirolimús o everolimús, sus derivados y profármacos de los mismos. El implante puede administrar localmente tanto un taxano como un agente mTOR. El agente activo se puede eluir a una velocidad controlada por medio de la formulación con un polímero biodegradable.

En referencia a la figura 11, se puede conectar una pluralidad de anillos metálicos expansibles 900 o un senoide continuo helicoidal longitudinalmente mediante filamentos entretejidos 1100 fabricados de polímero absorbible. Una vista de sección transversal longitudinal muestra los anillos metálicos 900 y los filamentos entretejidos 1100. De forma similar, también se puede conectar el senoide continuo helicoidal 840 longitudinalmente mediante filamentos entretejidos 1100 (no mostrado).

Al menos uno de los conectores longitudinales flexibles puede incluir filamentos absorbibles orientados de forma direccional que se extienden a lo largo de la longitud del implante bioabsorbible.

En referencia a las figuras 12a y 12b, al menos uno de los anillos metálicos expansibles 900 puede definir una característica de saliente 1200. El saliente está configurado para permitir la conexión mecánica de segmentos anulares adyacentes. Se puede cortar un tubo extrudido de diámetro pequeño, hueco de, p. ej., polímero absorbible flexible de PLGA, cortado con la longitud deseada 1210 y ajustarlo de forma intercalada sobre las características de saliente opuestas 1200 para formar un conector longitudinal 1220.

En referencia a la figura 13, se puede conectar una pluralidad de anillos metálicos expansibles 900 o un senoide continuo helicoidal 840 mediante conectores longitudinales moldeados por inyección 1300 de polímero absorbible flexible. En consecuencia, en algunos modos de realización, los conectores longitudinales flexibles pueden incluir tubos extrudidos de polímero absorbible.

En referencia a la figura 14, una construcción de sándwich de 3 capas puede filamentos de polímero absorbible trenzados sobre las capas exterior 1400 e interior 1410, que encapsulan una capa intermedia de anillos metálicos expansibles 900.

En algunos modos de realización, al menos uno de los anillos expansibles forma un ojal adaptado para su acoplamiento con el al menos un conector longitudinal flexible (véase el ojal 5 de la figura 14).

En referencia a la figura 15, una endoprótesis híbrida puede incluir unos segmentos anulares finos proximal y distal 1500, 1500' fabricados de un material bioestable y radiopaco, un segmento anular central más grande 1510 que incluye, p. ej., una pluralidad de anillos 900 fabricados de una aleación de magnesio bioabsorbible (o cualquiera de las otras aleaciones bioabsorbibles analizadas en el presente documento) o un senoide continuo helicoidal 840, y conectores de filamentos, p. ej., conectores longitudinales 1000 fabricados de un polímero bioabsorbible tal como PLGA. Como se observa en la figura, el anillo metálico expansible bioabsorbible 900 se puede disponer adyacente a al menos uno de los anillos bioestables 1500, 1500', y se dispone al menos un conector longitudinal flexible 1000 entre al menos dos anillos adyacentes. Se puede disponer un recubrimiento que incluye al menos un agente farmacéuticamente activo sobre al menos una parte del anillo.

Al menos uno de los anillos bioestables puede ser un hipotubo mecanizado con láser que incluye cobalto, cromo, acero inoxidable, titanio y/o hierro.

Al menos uno de los conectores longitudinales flexibles puede incluir un homopolímero biodegradable y/o un poliéster alifático tal como ácido láctico, lactida, ácido glicólico, glicolida, caprolactona, dioxanona, carbonato de trimetilo, y/o copolímeros y mezclas de los mismos.

Al menos uno de los conectores longitudinales flexibles puede incluir filamentos absorbibles orientados de forma direccional que se extienden a lo largo de una longitud del implante bioabsorbible y/o tubos extrudidos de polímero absorbible tal como PLGA.

Como en otros modos de realización descritos en el presente documento, el agente farmacéuticamente activo puede ser uno de muchos materiales adecuados. Por ejemplo, puede ser un antiproliferativo potente para células

musculares lisas humanas y un agente quimioactivo adecuado para el tratamiento del cáncer. El agente puede ser un taxano, tal como el paclitaxel, sus derivados y profármacos del mismo. En algunos modos de realización, el agente puede ser un agente mTOR conocido, tal como sirolimús o everolimús, sus derivados y profármacos de los mismos. El implante puede administrar localmente tanto un taxano como un agente mTOR. El agente activo se puede eluir a una velocidad controlada por medio de la formulación con un polímero biodegradable.

En referencia a la figura 16, al menos uno de los anillos bioestables independientes 1500, 1500' puede definir un ojal 1600 y/o un saliente configurado para su acoplamiento con al menos un conector longitudinal flexible, p. ej., filamentos entrelazados 1100. Las características de diseño del ojal 1600 facilitan el entrelazado de los segmentos anulares proximal y distal bioestables 1500, 1500' cortados con láser mediante conectores de filamentos continuos 1100 que atraviesan el segmento bioabsorbible central 1510 que incluye una pluralidad de anillos bioabsorbibles 900 o un senoide continuo helicoidal 840.

En referencia a la figura 17, una endoprótesis híbrida puede incluir una pluralidad de segmentos anulares bioestables 1500 y bioabsorbibles 1510 alternos y conectores de polímero bioabsorbible 1000.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Se puede solidificar de forma direccional una varilla de magnesio puro al 99,99 % de 20 cm de longitud y 5 mm de diámetro a partir del fundido en un molde de grafito calentado por inducción equipado con medios para enfriarlo rápidamente desde un único extremo, p. ej., el sistema Easyheat 0112 disponible de Ameritherm, con sede en Scottsville, Nueva York. Se puede reducir mecánicamente una sección central de la varilla a un diámetro de 1,5 mm, y después se puede trefilar la varilla a una temperatura elevada hasta un diámetro de hilo de 125 micrómetros. Se puede cortar el hilo con la longitud deseada y doblarlo en una máquina de conformado de hilo con una geometría sinusoidal con una altura entre el pico y el valle de 1,25 mm. Se puede formar un anillo de 6 coronas doblando una longitud cortada de la forma de hilo lineal alrededor de un mandril circular, sujetándolo en el sitio con los extremos opuestos del hilo en contacto directo y solapándolos, seguido de una soldadura con láser para formar una unión de solapa. Después, se pueden electropulir los anillos de la endoprótesis metálica para obtener un diámetro final del hilo de 120 micrómetros al mismo tiempo que se suavizan las uniones soldadas. Se pueden soldar juntos una serie de 12 anillos en 3 posiciones por anillo para formar una endoprótesis vascular de 15 mm de longitud. Se puede recubrir por pulverización la plataforma de la endoprótesis con un peso de recubrimiento de 200 microgramos (en seco) de D,L PLA-paclitaxel con una carga de fármaco del 5 %, de forma predominante en la superficie exterior o abluminal. La endoprótesis recubierta de fármaco se puede engarzar en un catéter de angioplastia con globo y se esteriliza por esterilización con haz de electrones.

### Ejemplo 2

Se puede moldear de forma continua un metal que incluye, p. ej., magnesio al 100 % por el procedimiento de moldeo continuo de Ohno usado para preparar hilo de cobre fino de cristal individual y trefilarlo después hasta un diámetro final de 110 micrómetros, con una longitud de varios kilómetros. Se puede cortar el hilo con la longitud suficiente para definir un anillo individual y doblarlo en una máquina de conformado de hilo con una geometría sinusoidal con una altura entre el pico y el valle de 1,0 mm. Se puede formar un anillo de 6 coronas doblando una longitud cortada de la forma de hilo lineal alrededor de un mandril circular, sujetándolo en el sitio con los extremos opuestos del hilo en contacto directo y solapándolos, seguido de una soldadura con láser para formar una unión de solapa. Después, se pueden electropulir los anillos de la endoprótesis metálica para obtener un diámetro final del hilo de 100 micrómetros al mismo tiempo que se suavizan las uniones soldadas. Después, se puede formar una capa estable y densa de MgO de aproximadamente 1 micrómetro por medio de técnicas electroquímicas para pasivar la superficie del implante. Se pueden interconectar una serie de 15 anillos con filamentos de copolímero absorbible de lactida al 10 %-glicolida al 90 % para formar una endoprótesis vascular. Se puede recubrir por pulverización la plataforma de la endoprótesis con un peso de recubrimiento de 200 microgramos (en seco) de D,L PLA-paclitaxel con una carga de fármaco del 7,5 %. La endoprótesis recubierta de fármaco se puede engarzar en un catéter de angioplastia con globo y se esteriliza por esterilización con óxido de etileno.

### Ejemplo 3

Se puede fabricar una ligadura a partir de una pieza cuadrada de 1,5 mm x 1,5 mm de aleación solidificada de forma direccional a base de magnesio. El blanco cuadrado se puede moldear en una herramienta calentada que está equipada para el superenfriamiento desde un extremo, lo que da lugar a una microestructura de granos columnares que se extienden por toda su longitud. Se puede cortar el blanco cuadrado con la longitud deseada, electropulirlo y después pasivarlo con la formación de una capa densa de MgO. Se puede conformar el blanco como una ligadura abierta en "V" trabajándolo en caliente para formar el punto de bisagra acuñando en frío las superficies exteriores para formar detalles para en gancho y la retención en las garras de un aplicador de ligaduras. Se puede empaquetar el cartucho de ligaduras y esterilizarlo por esterilización con rayos gamma convencional a una dosis mínima de 3,0 MRads. Las ligaduras pueden mantener la integridad durante 4 semanas *in vivo* y se pueden usar para la ligadura de vasos vasculares pequeños o para esterilización reproductiva.

**Ejemplo 4**

Se puede fabricar un dispositivo de fijación de huesos de una aleación de alta pureza de Mg al 98 %-Ca al 2 % que se solidifica de forma direccional en un blanco cilíndrico de 2,5 mm, que posteriormente se ahúsa en un procedimiento de molienda secundario. Después, se puede electropulir el pasador para retirar los contaminantes de la superficie y después tratarlo por medios electroquímicos para formar una capa densa de óxido de magnesio. Preferentemente, el pasador posee la resistencia mecánica y la ductilidad necesarias para un ajuste de interferencia para la inserción en un agujero pretaladrado en dos fragmentos de hueso. Preferentemente, el pasador mantiene la integridad física y evita micromovimientos entre los fragmentos durante un periodo de 12 semanas y, posteriormente, se absorbe por completo.

**Ejemplo 5**

Se puede fabricar como sigue un hilo solidificado de forma direccional de Mg puro con conectores longitudinales de filamentos de PLGA 10-90 y recubierto por pulverización con un recubrimiento de paclitaxel-PLA. Se puede solidificar de forma direccional magnesio de alta pureza y trefilarlo para obtener un hilo redondo de 125 micrómetros de diámetro. El hilo puede tener una resistencia final a la tracción de 125 MPa y una elongación hasta la rotura mayor del 25 %. Se puede conformar el hilo en una máquina de conformación de hilos de cuatro ranuras con una geometría sinusoidal convencional o de corredera con una altura de anillo de 1,0 mm en estado engarzado. Se puede formar un anillo de 6 coronas doblando la forma de hilo lineal alrededor de un mandril circular, sujetándolo en el sitio con los extremos opuestos del hilo en contacto directo y solapándolos, seguido de una soldadura con láser para formar una unión de solapa. Después, se pueden electropulir los anillos de la endoprótesis metálica para obtener un diámetro final del hilo de 120 micrómetros al mismo tiempo que se suavizan las uniones soldadas. Se pueden fabricar conectores longitudinales de PLGA 10-90, tomando 12 anillos y uniéndolos por entrelazado o tejidos axialmente con haces de 3 filamentos, cada uno equivalente a una sutura Vicryl de 5-0, y espaciados aproximadamente a 120 grados alrededor de la circunferencia del anillo. El conjunto compuesto final se puede calentar a 60 °C hasta una longitud final de 15 mm. Se puede recubrir por pulverización el conjunto con un peso de recubrimiento de 200 microgramos (en seco) de D,L PLA-paclitaxel con una carga de fármaco del 5 %, de forma predominante en la superficie exterior o abluminal. La endoprótesis recubierta de fármaco se puede engarzar en un catéter de angioplastia con globo y se esteriliza por esterilización con haz de electrones.

**Ejemplo 6**

Se puede fabricar como sigue un anillo de aleación de magnesio cortado con láser con conectores longitudinales poliméricos de PLGA 5050 tubulares extrudidos y un recubrimiento de polímero PLGA 8020 con el 10 % de paclitaxel. Se puede conformar una aleación de magnesio como un hipotubo de 2,0 mm (diámetro externo). El hipotubo se puede cortar con láser en segmentos anulares, con 8 coronas por anillo. Cada segmento anular puede tener al menos 2 características de saliente alargadas de 0,4 mm de longitud y dirigidas hacia salientes coincidentes en un anillo opuesto. Después, se pueden conectar los anillos mediante conectores longitudinales flexibles de extrusiones tubulares de 1,0 mm de longitud de PLGA 50-50 situados sobre cada saliente. Se pueden ensamblar catorce anillos con 13 juegos de conectores en una endoprótesis de 20 mm, expansible hasta un diámetro de 3,0 mm. Se puede recubrir por pulverización el conjunto con un peso de recubrimiento de 250 microgramos (en seco) de polímero PLGA 8020 previamente combinado con fármaco paclitaxel al 10 % (en peso). La endoprótesis recubierta de fármaco se puede engarzar en un catéter de angioplastia con globo y se esteriliza por haz de electrones.

**Ejemplo 7**

Se puede fabricar como sigue hilo de aleación de Mg-Ca de grano hiperfino con conectores longitudinales de polímero de polidioxano y un recubrimiento de fármaco de D,L-PLA-sirolimús. Se puede trefilar magnesio de alta pureza-Ca al 1 % con tamaño de grano inferior a 5 micrómetros y templarlo en un hilo de 100 micrómetros. Se puede conformar el hilo como un diseño de 6 coronas y soldarlo como un anillo. Se pueden espaciar de forma equidistante doce anillos en una cavidad de un molde de acero y se puede inyectar a vacío en la cavidad polidioxanona (PDO) en una solución de disolvente. Después de los procedimientos secundarios para la retirada del disolvente y el templado, la estructura puede tener 15 mm de longitud con 12 segmentos anulares metálicos. Se puede recubrir por pulverización el conjunto con un peso de recubrimiento de 200 microgramos (en peso) que comprende el 50 % de D,L PLA y el 50 % de sirolimús.

**Ejemplo 8**

Se fabricó como sigue una trenza de hilo de aleación de Mg y fibra de PGA con una carga alta de agente quimioactivo. Se fundió una aleación de magnesio y se procesó como un hilo de 160 micrómetros. Se conformó el hilo como una onda sinusoidal continua y después se enrolló con una geometría helicoidal alrededor de un mandril cilíndrico de 4,0 mm. Se acoplaron los anillos de la estructura helicoidal tubular mediante conectores poliméricos longitudinales de sutura Vicryl de 6-0 (disponible de Ethicon Inc. de Somerville NJ). El implante de tipo endoprótesis tubular terminado tenía 12 mm de longitud y se recubrió con 120 microgramos (peso en seco) de una formulación de PLA al 95 % - paclitaxel al 5 % con un sistema de pipeta manual. Después de montarlo en un catéter con globo y de esterilizarlo con óxido de etileno, se usó el dispositivo como plataforma de administración de fármaco luminal de

corta duración para el tratamiento de cáncer de esófago.

#### Ejemplo 9

5 Una endoprótesis coronaria de 15 mm x 3,5 mm de diámetro puede incluir 3 segmentos anulares o cilíndricos conectados por elementos longitudinales de polímero absorbible. Los segmentos anulares proximal y distal se pueden fabricar a partir de un hilo de 75 micrómetros de aleación de acero inoxidable 316L que se conforma como una onda sinusoidal que se enrolla alrededor de un mandril y se suelda para formar un segmento de 2,5 mm de longitud. Se puede formar el segmento anular central a partir de una aleación de Mg de gran pureza que se moldea y se trefila como un hilo de 100 micrómetros de diámetro. Se puede conformar el hilo de Mg en una máquina con varias ranuras como una onda sinusoidal continua, se enrolla en un mandril y se suelda con láser en puntos de conexión seleccionados entre dilas posteriores de anillos para formar un segmento de 8,0 mm de longitud. Se pueden conectar los tres segmentos entrelazando una sutura de PLGA absorbible de Vicryl de 6-0, con una longitud de conector real de 0,5 mm cada uno. La longitud total puede ser igual a  $2,5+0,5+9+0,5+2,5= 15$  mm. Se puede recubrir el conjunto entero con una formulación de aproximadamente el 6 % de paclitaxel en PLGA 90-10, engarzarlo en un catéter de angioplastia, empaquetarlo y esterilizarlo.

#### 15 Ejemplo 10

Una endoprótesis coronaria de 20 mm x 3,5 mm de diámetro puede incluir 3 segmentos anulares o cilíndricos conectados por elementos longitudinales de polímero absorbible. Se pueden fabricar los segmentos anulares proximal y distal cortando con láser un hipotubo de cobalto y cromo con geometría de endoprótesis de celda abierta seguido del electropulido para obtener un espesor de los puntales de 80 micrómetros. La longitud real cuando se expande puede ser de 4 mm y el diseño puede incluir características de ojal para facilitar el entrelazado con segmentos adyacentes. Se puede fabricar el segmento central de hilo de magnesio monocristalino que se conforma como una onda sinusoidal continua que se enrolla en un mandril cilíndrico y se suelda con láser a intervalos dados para formar un segmento flexible de 12 mm de longitud. Los anillos proximal, central y distal se pueden conectar de manera similar entrelazando suturas de monofilamento absorbibles de PDO de 6-0 para formar un implante intraluminal de aproximadamente 20 mm de longitud. Se puede recubrir el conjunto entero con una formulación 50-50 de sirolimús y DL-PLA con aproximadamente 10 microgramos de fármaco por milímetro de longitud de la endoprótesis. Se puede engarzar el conjunto de la endoprótesis en un catéter de angioplastia con globo, empaquetarlo y esterilizarlo.

#### Ejemplo 11

30 Se puede producir una endoprótesis expansible con globo de 30 mm x 3,0 mm por medios similares a los ejemplos descritos como el ejemplo 10, con la excepción de un tercer segmento bioestable en el centro del conjunto. La endoprótesis puede poseer un segmento proximal de cobalto y cromo cortado con láser de 4 mm, un segmento en forma de hilo de magnesio de 10 mm, un segmento central de cromo y cobalto de 2 mm, otro segmento de magnesio de 10 mm y el segmento anular distal de cromo y cobalto de 4 mm, todos entrelazados juntos con sutura de monofilamento de PDS de 6-0 absorbible. Se puede recubrir el conjunto entero con una formulación de aproximadamente el 6 % de PT'x PLGA 90-10, engarzarlo en un catéter de angioplastia, empaquetarlo y esterilizarlo.

40 Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que se pretende que todos los parámetros enumerados en el presente documento sean ejemplares y que los parámetros reales dependen de la aplicación específica para la que se usen los procedimientos y materiales de la presente invención. Por lo tanto, se entenderá que los modos de realización anteriores se presentan únicamente a modo de ejemplo y que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y los equivalentes de las mismas, se puede poner en práctica la invención de modo distinto a lo descrito específicamente.

## REIVINDICACIONES

1. Un implante bioabsorbible que comprende:
- 5 un elemento metálico alargado que comprende más de aproximadamente el 50 % en peso de un metal seleccionado del grupo que consiste en magnesio, hierro, cinc, calcio y manganeso y combinaciones de los mismos, y que no tiene sustancialmente metales de las tierras raras, definiendo el elemento metálico alargado al menos una parte del implante bioabsorbible, en el que el metal define al menos uno de (i) un grano individual continuo que tiene una relación de aspecto de longitud de grano y diámetro de grano de al menos 10:1 y (ii) una microestructura columnar que incluye granos que tienen una longitud de grano promedio de al menos aproximadamente 1 mm y un diámetro de grano promedio de menos de aproximadamente 0,2 mm.
- 10 2. El implante bioabsorbible de la reivindicación 1, en el que la microestructura columnar incluye granos que tienen al menos uno de una longitud de grano promedio de al menos aproximadamente 10 mm y un diámetro de grano promedio de menos de aproximadamente 3 mm.
3. El implante bioabsorbible de la reivindicación 1, en el que la microestructura columnar incluye granos que tienen una relación de aspecto de longitud de grano y diámetro de grano de al menos 10:1.
- 15 4. El implante bioabsorbible de la reivindicación 1, en el que el elemento metálico alargado comprende al menos uno de un hilo, una varilla y un tubo hueco.
5. El implante bioabsorbible de la reivindicación 1, en el que el implante bioabsorbible se selecciona del grupo que consiste en un dispositivo intraluminal, una ligadura, un componente de ligadura, un dispositivo de fijación de huesos y un dispositivo de fijación de huesos y tejidos blandos.
- 20 6. El implante bioabsorbible de la reivindicación 5, en el que el implante bioabsorbible es
- (i) un dispositivo de fijación de huesos seleccionado del grupo que consiste en una placa, un pasador y un tornillo; o
- (ii) un dispositivo de fijación de huesos y tejidos blandos seleccionado del grupo que consiste en un anclaje de sutura, un tornillo de interferencia y un pasador en cruz.
7. Un implante bioabsorbible que comprende:
- 25 un elemento metálico alargado que no tiene sustancialmente elementos de las tierras raras y que comprende más del 50 % en peso de un metal seleccionado del grupo que consiste en magnesio, hierro, cinc, calcio, manganeso y combinaciones de los mismos, definiendo el elemento metálico alargado al menos una parte del implante bioabsorbible y comprendiendo un hilo que define al menos uno de un grano individual continuo y una microestructura columnar, estando conformado el hilo como al menos uno de un senoide helicoidal continuo
- 30 bioabsorbible y un primer anillo metálico expansible bioabsorbible y un segundo anillo metálico expansible bioabsorbible.
8. El implante bioabsorbible de la reivindicación 7, que comprende además:
- al menos un conector longitudinal flexible que comprende un polímero absorbible, estando configurado el al menos un conector longitudinal flexible para conectar los primer y segundo anillos metálicos expansibles; y
- 35 un recubrimiento que comprende un agente farmacéuticamente activo dispuesto sobre al menos una parte de al menos uno de los primer y segundo anillos metálicos y el conector longitudinal.
9. El implante bioabsorbible de la reivindicación 7, en el que:
- (i) al menos uno de los anillos metálicos expansibles comprende un saliente configurado para su acoplamiento con una característica adyacente; o
- 40 (ii) al menos uno de los anillos expansibles forma una abertura adaptada para su acoplamiento con el al menos un conector longitudinal flexible.
10. El implante bioabsorbible de la reivindicación 9, en el que al menos un conector longitudinal flexible comprende al menos uno de un homopolímero biodegradable y un poliéster alifático seleccionado del grupo que consiste en ácido láctico, lactida, ácido glicólico, glicolida, caprolactona, dioxanona, carbonato de trimetilo y copolímeros y mezclas de los mismos.
- 45 11. El implante bioabsorbible de la reivindicación 7, en el que el al menos un conector longitudinal flexible comprende al menos uno de filamentos absorbibles orientados de forma direccional que se extienden a lo largo de una longitud del implante bioabsorbible y tubos extrudidos de polímero absorbible.
12. El implante bioabsorbible de la reivindicación 8, en el que el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en un antiproliferativo potente para células musculares lisas humanas, taxano, un agente mTOR
- 50

y un agente quimioactivo adecuado para el tratamiento del cáncer.

13. El implante bioabsorbible de la reivindicación 1 o la reivindicación 7, en el que el elemento metálico alargado comprende  $< 0,1$  por ciento en peso de metales de las tierras raras.

5 14. El implante bioabsorbible de la reivindicación 7, en el que el hilo define al menos uno de (i) un grano individual continuo que tiene una relación de aspecto de longitud de grano y diámetro de grano de al menos 10:1 y (ii) una microestructura columnar que incluye granos que tienen una longitud de grano promedio de al menos aproximadamente 1 mm y un diámetro de grano promedio de menos de aproximadamente 0,2 mm.

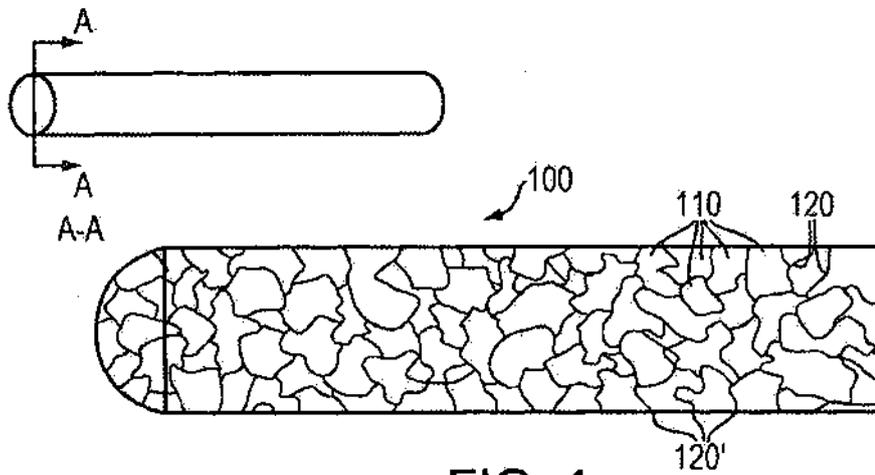


FIG. 1

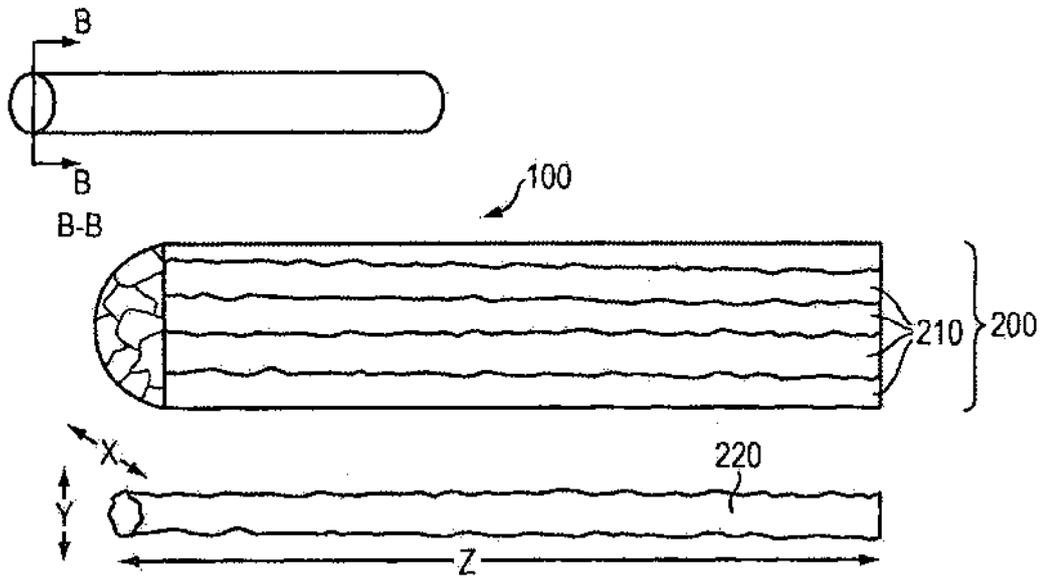


FIG. 2

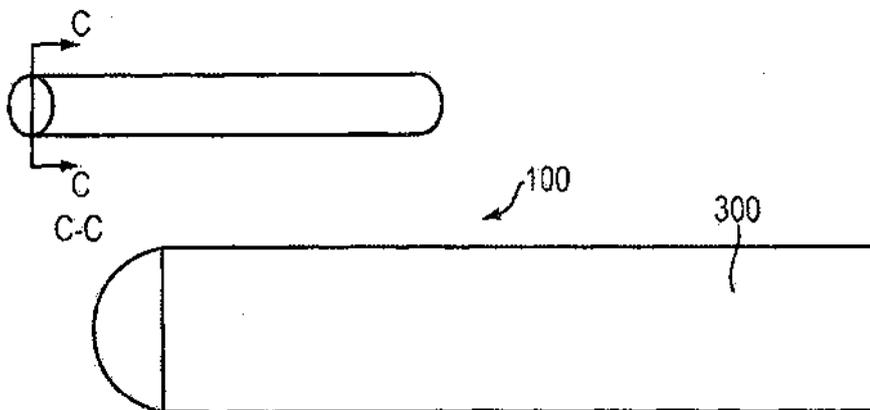


FIG. 3

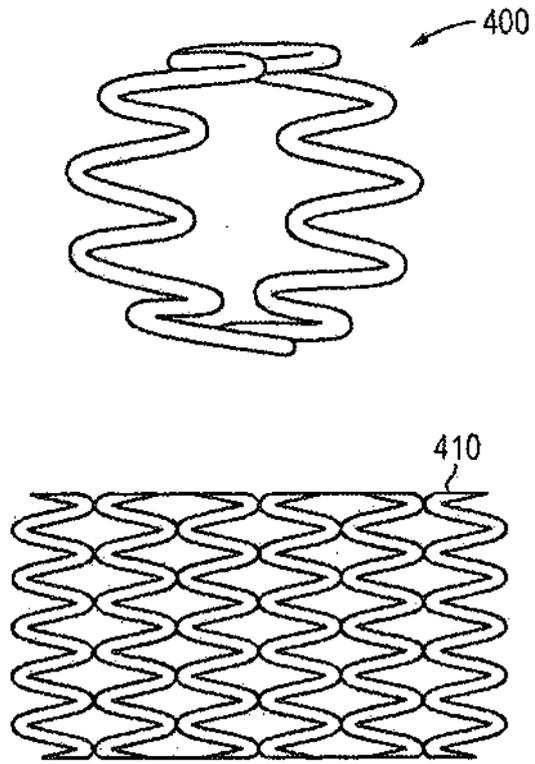


FIG. 4

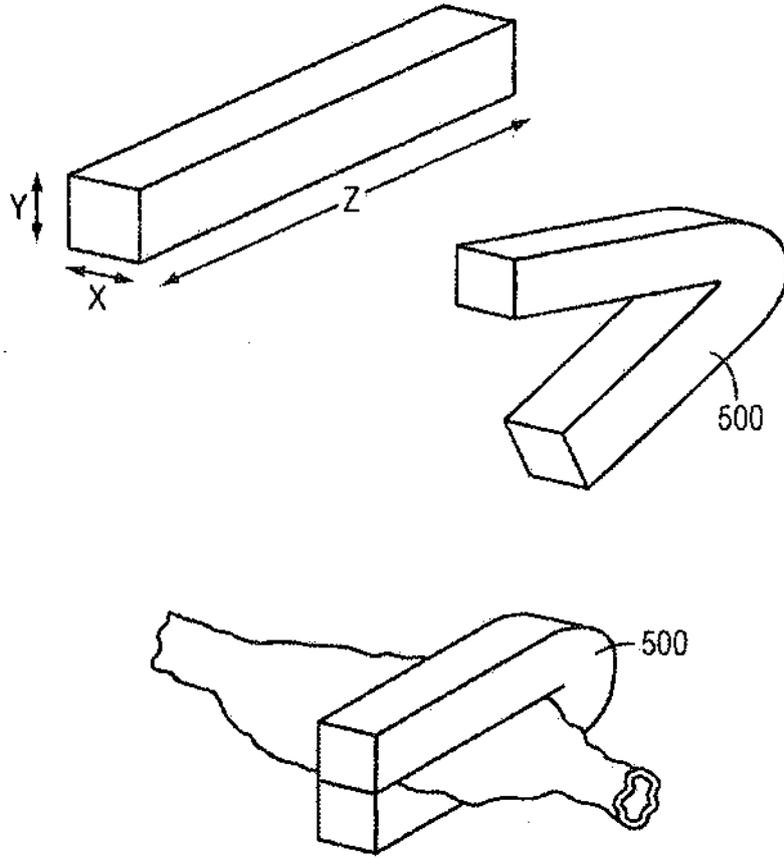


FIG. 5

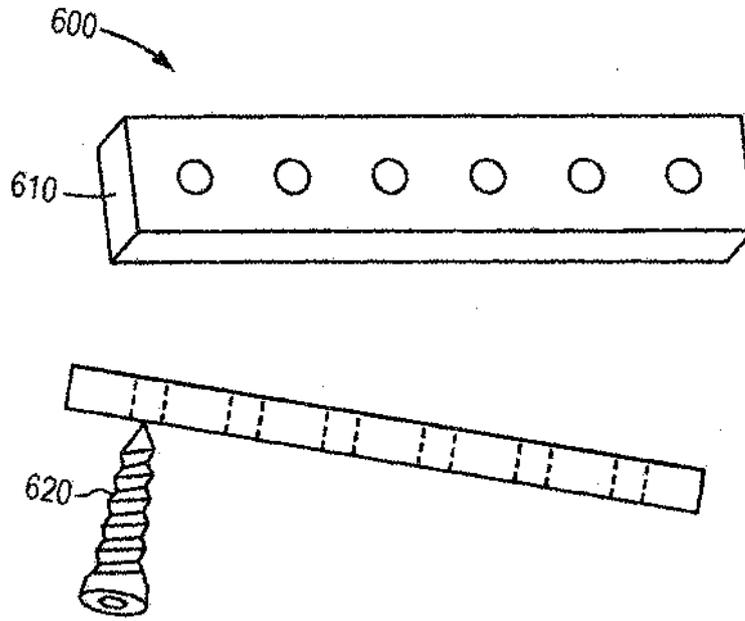


FIG. 6

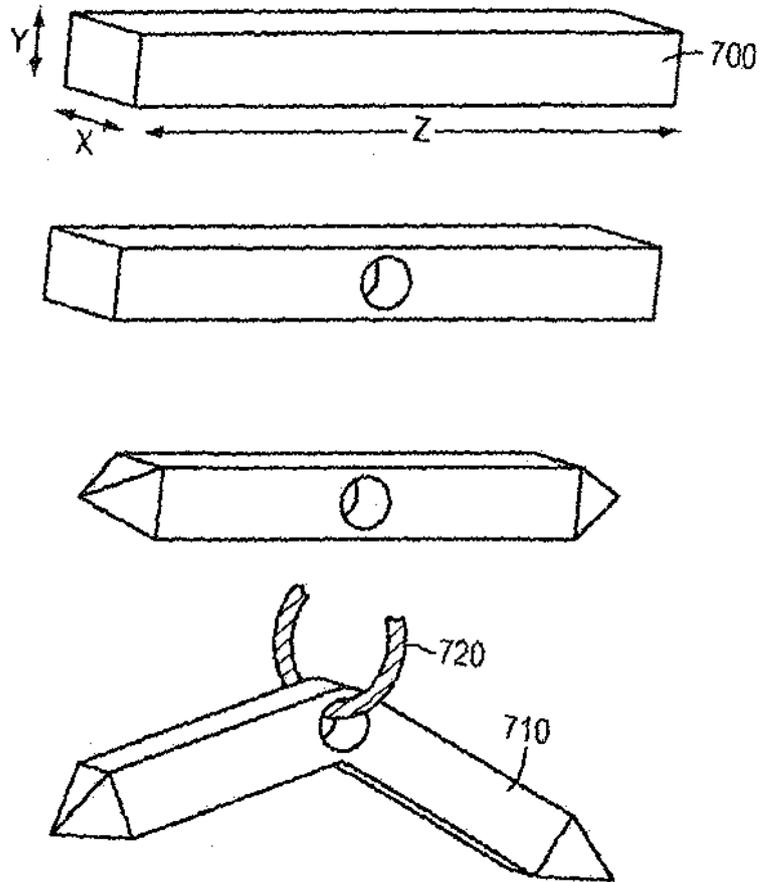


FIG. 7

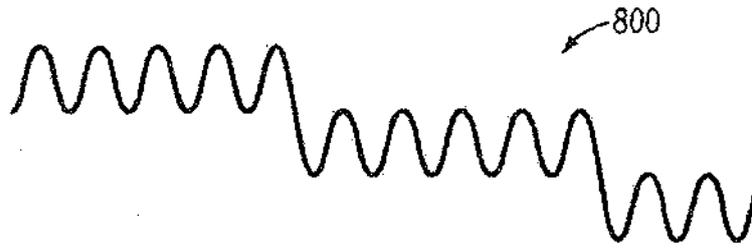


FIG. 8A

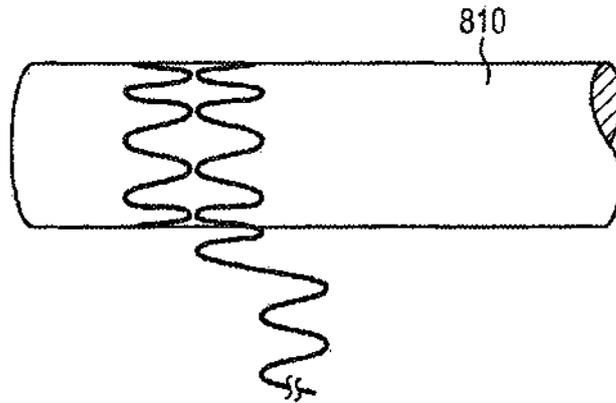


FIG. 8B

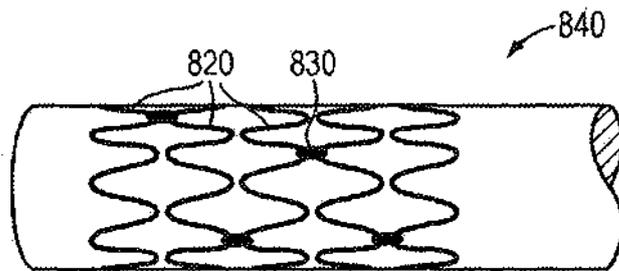


FIG. 8C

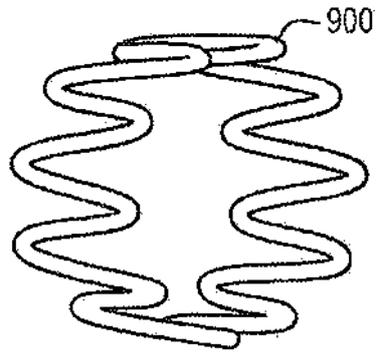


FIG. 9

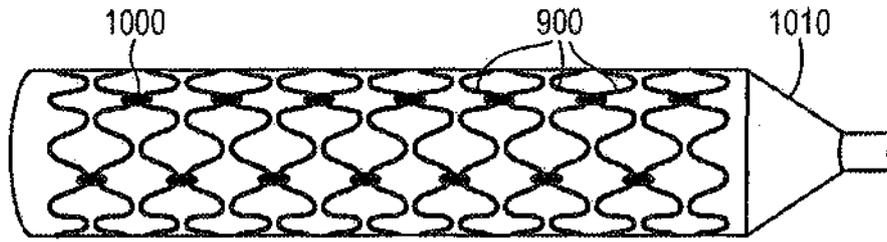


FIG. 10

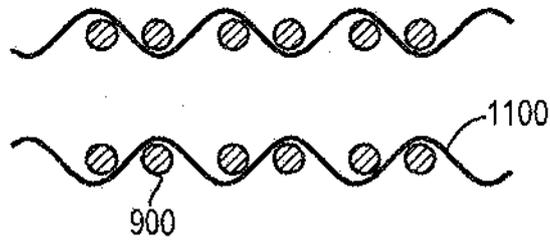
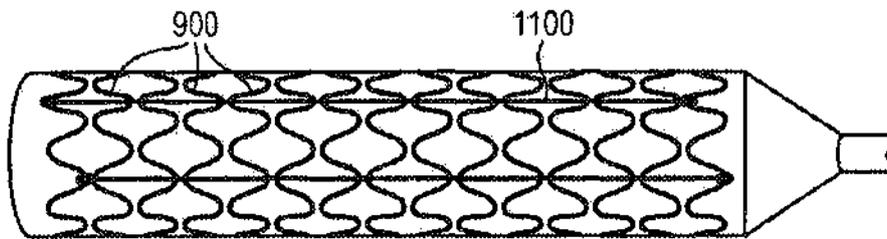


FIG. 11

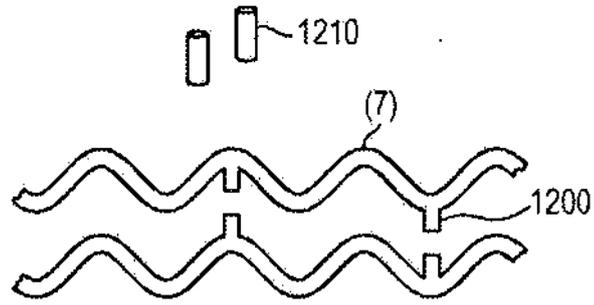


FIG. 12A

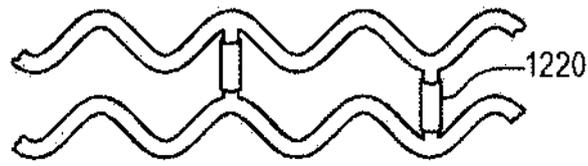


FIG. 12B

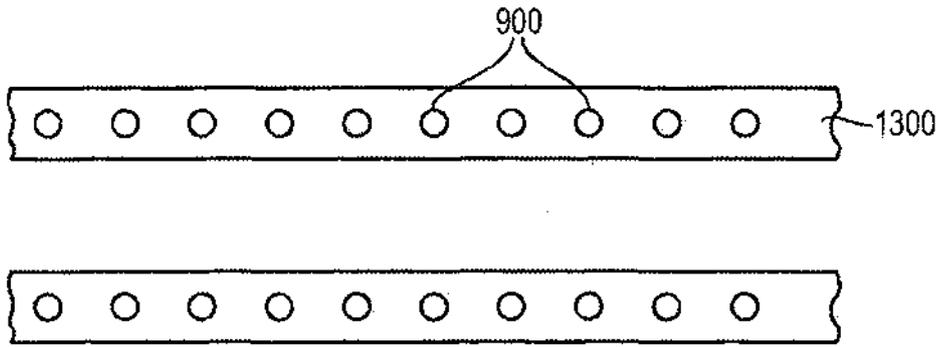


FIG. 13

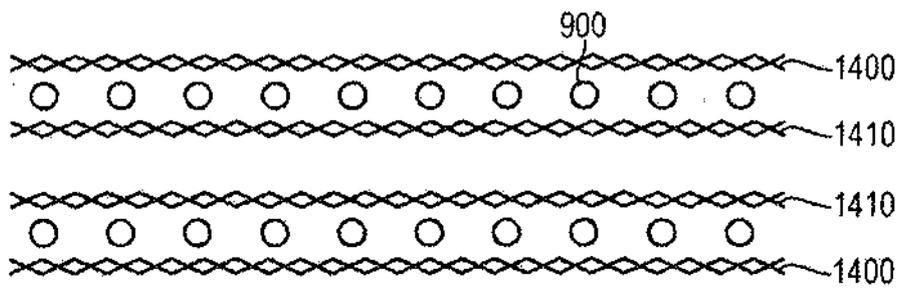


FIG. 14

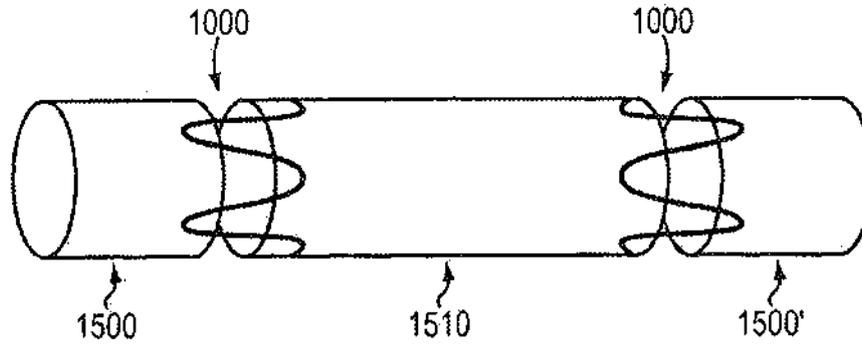


FIG. 15

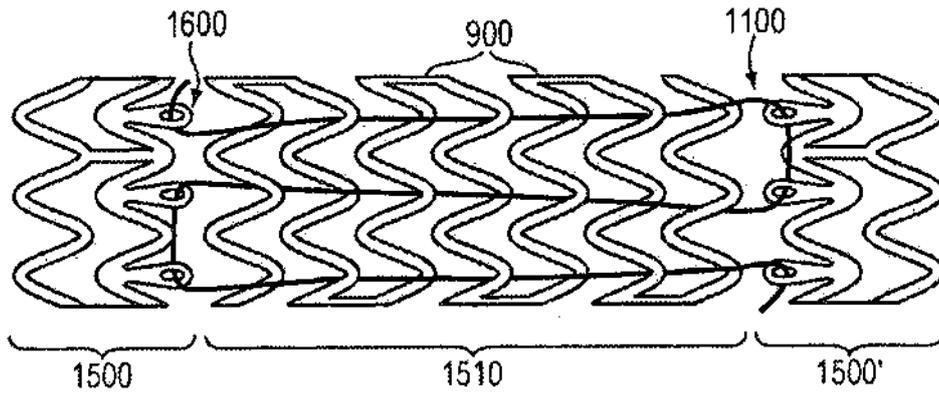


FIG. 16

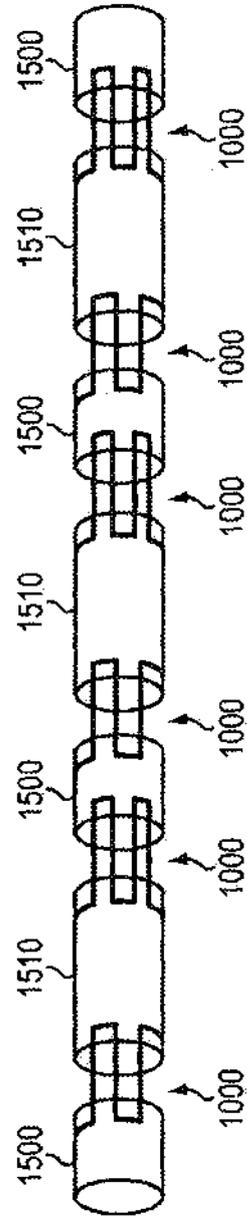


FIG. 17