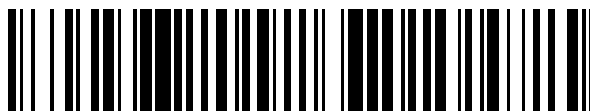


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 769**

51 Int. Cl.:

A61F 2/82

(2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2005** **E 05854702 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014** **EP 1830745**

54 Título: **Sistemas y stents implantables que contienen células para usos terapéuticos**

30 Prioridad:

20.12.2004 US 637054 P
21.10.2005 US 256362

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2014

73 Titular/es:

ROJO, NICHOLAS A. (100.0%)
2055 MILITARY TRAIL, SUITE 101
JUPITER FL 33458, US

72 Inventor/es:

ROJO, NICHOLAS A.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 524 769 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

Sistemas y stents implantables que contienen células para usos terapéuticos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a sistemas implantables que incluyen varios dispositivos. Ejemplos de tales dispositivos incluyen stents, injertos de stents, e injertos vasculares. Los dispositivos contienen células que pueden suministrar agentes terapéuticos a un anfitrión en necesidad. Las células de este tipo pueden producir y liberar opcionalmente un agente terapéutico en respuesta al cambio de las señales fisiológicas en un anfitrión. Tales stents y dispositivos pueden contener opcionalmente sistemas de puerto de conexión, catéter y envoltura de contención.

Antecedentes de la invención

10 En la actualidad hay aproximadamente cuarenta modelos de stents disponibles. Los diseños de stents existentes y propuestos abordan métodos, eluciones de medicamentos e innovaciones de dispositivos destinados a combatir los efectos indeseables comunes asociados con los injertos de stents. Estos efectos incluyen: la trombosis, la lesión a la pared del vaso, la proliferación de la íntima, y la reestenosis. La técnica relacionada con los stent está enfocada casi
15 que son comunes a los procedimientos de stents. Unos pocos investigadores incluso han estado diseñando stents que están sembrados con células endoteliales antes de la implantación del stent con la esperanza de que tales células endoteliales amortiguarán la proliferación de la íntima observada en muchos procedimientos de stents. La técnica, sin embargo, carece de enseñanzas que se refieren a la siembra de stents con células que podrían suministrar sistemáticamente agentes terapéuticos a un anfitrión.

Descripción de la técnica anterior

La técnica describe diversos métodos de diseño de stent que se relacionan con la trombosis, la lesión de la pared del vaso, la proliferación de la íntima, y la reestenosis, incluyendo: Lau et al., "Un stent no es sólo un stent: la construcción y el diseño de stents son importantes en su rendimiento clínico ", Singapur Med. J. Julio 2004; 45 (7): 305 - 11; Morton et al., "La influencia de los parámetros físicos de los stent en la reestenosis", Pathol Biol (París).
25 Mayo 2004; 52 (4): 196 - 205; Lau KW et al., "Impacto clínico de la construcción y el diseño del stent de la intervención coronaria percutánea". Am. Heart J. Mayo 2004; 147 (5): 764 - 73; Schiele F., "Factores predictivos de reestenosis: ¿qué cambia con los stents "activos" ?", Pathol. Biol (París). Mayo 2004; 52 (4): 206 - 11; Lau KW, et al., "Impacto clínico de la construcción y el diseño de stents en la intervención coronaria percutánea", Am. Heart J. Mayo 2004; 147 (5): 764 - 73; Silva MB, et al., "Nota técnica sobre la angioplastia renal y la colocación de stents: nuevos
30 desarrollos que facilitan su rendimiento", Vascular. Enero 2004; 12 (1): 42 - 50; Ong AT, et al., "Clasificación y opciones de tratamiento actuales en la reestenosis intra - stent. Estado actual y perspectivas a futuro", Herz. Marzo 2004; 29 (2): 187 - 94; Kavanaugh CA, et al., "Suministro local de fármacos en lesiones de reestenosis: copolímeros termosensibles como sistemas de suministro de fármacos potenciales", Pharmacol Ther. Abril 2004; 102 (1): 1 - 15; Chong PH, Cheng JW, "Experiencias tempranas e implicaciones clínicas de la reestenosis y stents de elusión de
35 medicamentos: Parte 2", Ann Pharmacother. Mayo 2004; 38 (5) : 845 - 52; Froeschel M, et al., "La comprensión actual de la reestenosis intra - stent y el beneficio potencial de los stents eluyentes de fármacos" Curr. Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord. Marzo 2004; 4 (1): 103 - 17; Kereiakes DJ, et al., "Trombosis y stents eluyentes de fármacos: Una evaluación crítica", Rev. Med. Cardiovasc. Invierno 2004; 5 (1): 9 - 15; Vishnevetsky D., et al., "Sirolimus - stent coronario eluyente", Am. J. Health Syst. Pharm. 2004; 10 (4): 357 - 67; Sarembock IJ, et al. "La reestenosis del stent y el uso de los stents eluyentes de fármacos en pacientes con diabetes mellitus", Curr. Diab.
40 Reo., Febrero 2004; 4 (1): 13 - 9; Bhatia V, et al.: "Stents eluyentes de fármacos: nueva era y nuevas preocupaciones", Posgrad Med J. Enero 2004; 80 (939): 13 - 8; Woods TC Marks AR "Stents eluyentes de fármacos", Annu Rev Med. 2004; 55: 169 - 78; Kereiakes DJ, "Colocación de stents en pequeños vasos coronarios en la era de la elución de medicamentos", Rev. Cardiovasc Med. 2004; 5 Suppl 2: S34 - 45; Kester M, et al., "Nuevas estrategias para prevenir la reestenosis", Am J Cardiovasc Drugs 2001; 1 (2): 77 - 83; McKeage K, et al., "El stent eluyente de sirolimus: una revisión de su uso en el tratamiento de la enfermedad de la arteria coronaria ", Am J Cardiovasc Drugs. 2003; 3 (3): 211 - 30; Laroia ST, Laroia AT, "Stents eluyentes de fármacos. Una revisión de la literatura actual", Rev. Cardiol Enero - Febrero 2004; 12 (1): 37 - 43; Smith EJ, Rothman MT, "Recubrimientos antiproliferativos para el tratamiento de enfermedad coronaria: cuáles son los objetivos y cuáles son las
50 herramientas", Interv Cardiol. Diciembre 2003; 16 (6): 475 - 83.

Otros avances e intentos de construir mejores stents y dispositivos similares a stents utilizan la braquiterapia y la radioterapia para combatir la reestenosis intra - stent. Además, los stents eluyentes de fármacos [DES (que contiene Rapamicina, paclitaxel, y otros productos similares), como se ejemplifica por el stent Cyper y el stent Taxus, fueron diseñados para liberar agentes que pueden reprimir la reestenosis. Estas técnicas han sido muy eficaces - los
55 DES han reducido la tasa de reestenosis al 10% o menos en la práctica común. Véase: Lim MC, "Stents eluyentes

de fármacos: la panacea para la reestenosis", Singapur Med J. Julio 2004; 45 (7): 300 - 2; Beyar R., "Nuevos enfoques para reducir la reestenosis", Ann NY Acad Sci. Mayo 2004; 1015: 367 - 78; Gowda RM, et al., "Eficacia y seguridad de la braquiterapia intracoronaria endovascular", Int J. Cardiol. Diciembre 2003; 15 (12): 732 - 4; Sheppard R, et al., "La braquiterapia intracoronaria para la prevención de la reestenosis después de la revascularización coronaria percutánea", Am Heart J. Noviembre 2003; 146 (5): 775 - 86.

Otra vía de desarrollo adoptada en la técnica de los stents y dispositivos similares a un stent es la aplicación de agentes de tratamiento pre y post - stent. Con relación específica a la trombosis, la técnica describe que los agentes antiplaquetarios son útiles para amortiguar el riesgo de trombosis - antes así como después de la colocación de stents. Véase: Claeys MJ., "El tratamiento antiplaquetario para la implantación de un stent coronario efectivo: un objetivo móvil", Semin. Vasc. Med. Noviembre 2003; 3 (4): 415 - 8; Medina RP, Foto D., "El uso de bivalirudina para prevenir la trombosis subaguda durante la implantación de un stent eluyente de fármacos", J. Invasive Cardiol. Mayo 2004; 16 (5): 236 - 9.

Todavía, otro esfuerzo de desarrollo de stents y dispositivos similares a un stent reconocido en la técnica se refiere a métodos de preparación de un área de lesión que debe ser tratada con un stent antes del procedimiento de la inserción del stent. Véase: Moses JW, et al., "Preparación de la lesión antes de la colocación de stents", Rev. Med. Cardiovasc. 2004; 5 Supl 2: S16 - 21.

Otro enfoque de la técnica relevante se refiere a métodos en relación con la colocación de stents dentro de un anfitrión. Véase: Faulkner BA, et al., "Resultados clínicos que siguen a un despliegue de stent guiado por IVUS en un hospital comunitario". J. Invasive Cardiol. Junio 2004; 16 (6): 311 - 5; Orford JL, et al., "Guiado rutinario intravascular por ultrasonidos de la intervención coronaria percutánea; una reevaluación crítica", J. Am Coll Cardiol. 21 de Abril 2004; 43 (8): 1335 - 1342.

Las técnicas para el diseño de stents en métodos de colocación de stents no coronarios generalmente son paralelas a las inquietudes abordadas por la técnica en la colocación de stents coronarios, a saber, trombosis, lesión de la pared del vaso, proliferación de la íntima, y reestenosis. Otras inquietudes respecto a los stents coronarios se enfocan en: 1) tensiones estructurales añadidas aplicadas sobre el stent en posiciones no coronarias, y 2) migración del stent. Véase: Machan L., "Stents eluyentes de medicamentos en la circulación infrainguinal", Tech. Vasc. Interv. Radiol. Marzo 2004; 7 (1): 28 - 32; Saxon RR, et al., "Uso de endografo en las arterias femoral y poplítea", Tech Vasc. Interv. Radiol. Marzo 2004; 7 (1): 6 - 15; Morrissey NJ., "Tratamiento endovascular de los aneurismas arteriales periféricos", Mt. Sinai J. Med. Enero 2004; 71 (1): 1 - 3; Costanza MJ, et al., "Resultado hemodinámico de la terapia endovascular de las lesiones oclusivas de tipo B femoropoplíteo arterial de TransAtlantic Intersociety Consenso", J. Vasc. Surg. Febrero 2004; 39 (2): 343 - 50; "La eliminación de la reestenosis", Mt. Sinai J. Med. Noviembre 2003; 70 (6): 417 - 9; Gravereaux CE, Marin ML., "Reparación endovascular de la enfermedad oclusiva aterosclerótica difusa mediante injertos con stent", Mt. Sinai J. Med. Noviembre 2003; 70 (6): 410 - 7; Chuter TA, "La elección de injertos con stent para la reparación endovascular del aneurisma de la aorta abdominal", J. Surg Cardiovasc. (Turín). Agosto 2003; 44 (4): 519 - 25.

La patente de Estados Unidos número 6.206.914 a Soykan describe una técnica para controlar la liberación de componentes celulares en el tejido vascular que rodea a un stent. Tal control se puede realizar por medio de un estímulo exógeno, ejemplos de lo cual incluyen a las señales eléctricas.

La patente de Estados Unidos número 6.228.845 a Donovan describe stents diseñados para administrar ácidos nucleicos o virus a la pared de un lumen.

La patente de Estados Unidos número 5.843.069 de Butler y la Patente de Estados Unidos número 5.787.900 de Butler describen dispositivos implantables que requieren intervención quirúrgica, y todos los costos y riesgos asociados encontrados en las salas de anestesia general, quirófanos y salas de recuperación. Los dispositivos descritos no están destinados al despliegue intravascular. La carcasa exterior de los dispositivos de la patente .069 comprende un polímero y la patente no describe ningún material o técnicas para proteger a las células terapéuticas implantadas del sistema inmunológico del anfitrión. Finalmente, los dispositivos descritos tienen componentes extracorporales, y por lo tanto tienen una mayor posibilidad de activar la infección en un anfitrión.

La patente de Estados Unidos número 6.010.573 de Bowlin describe stents intravasculares diseñados para minimizar las tasas de fallo de los stents mediante el uso de células endoteliales y / o células endoteliales de diseño.

La patente de Estados Unidos número 6.117.166 de Winston describe el uso de stents para facilitar el injerto de tejido sano de vaso sanguíneo.

La patente de Estados Unidos número 5.957.972 de Williams describe el uso de células endoteliales modificadas genéticamente, en conjunto con un stent, para inhibir la proliferación de células del músculo liso no deseadas asociadas con muchos procedimientos de stents.

- Otros investigadores han discutido el uso de las células, material celular, o material genético en combinación con stents como un método para reprimir la trombosis, la proliferación de la íntima, y la reestenosis. Véase: Schwartz RS, et al., "Biomimetismo, reestenosis vascular y stents coronarios" *Semin Interv Cardiol.* Septiembre - Diciembre 1998; 3 (3 - 4): 151 - 6; Panetta CJ, et al., "Un stent de tejido diseñado para la transferencia génica vascular basada en células", *Hum Gene Ther.* 10 de Febrero 2002; 13 (3): 433 - 41; Dichek DA, et al., "Siembra de stents intravasculares con células endoteliales genéticamente diseñadas", *Circulation* Noviembre 1989; 80 (5): 1347 - 53; Flugelman MY, et al., "Células endoteliales diseñadas genéticamente permanecen adheridas y viables después del despliegue del stent y la exposición a fluir in vitro", *Circ res.* Febrero 1992; 70 (2): 348 - 54; Shayani V, et al., "Optimización de la secreción de t - PA recombinante a partir de injertos vasculares sembrados", *J. Surg Res.* octubre 1994; 57 (4): 495 - 504; Shiota T, et al., "Fabricación de células progenitoras endoteliales (EPC) - dispositivos de stents intravasculares sembrados y endotelización in vitro en el tejido vascular híbrido", *Biomaterials.* 2003. "Células endoteliales microvasculares humanas inmortalizadas", *Am Heart J.* Mayo 1995; 129 (5): 860 - 6; Consigny PM, "Siembra de células endoteliales en superficies protésicas". *J. Long Term Eff Med Implants.* 2000; 10 (1 - 2): 79 - 95.
- El documento WO 99/55360 A1 describe un sistema médico implantable que comprende un dispositivo de suministro que comprende un portador que soporta las células eluyentes de fármacos que producen al menos un agente terapéutico y opcionalmente está contenido dentro de un vehículo de contención, un elemento estimulante para estimular la liberación del agente terapéutico desde el dispositivo de suministro, y un elemento sensor para monitorizar al menos una propiedad fisiológica de un paciente en el que se implanta el sistema y que comunica con el elemento estimulante para estimular la liberación del agente terapéutico desde el dispositivo de suministro. Los portadores pueden ser un stent, un injerto vascular o injerto de stent, un parche sintético, un manguito de infusión, un cable eléctrico y electrodo médico, y un catéter permanente. Las células eluyentes de fármacos o el vehículo de contención que incluye las células eluyentes de fármacos pueden ser revestidos directamente sobre el portador o se pueden incorporar en una película de polímero (es decir, láminas) o recubrimiento.
- El documento US 2004/0148015 A1 describe un dispositivo médico para la implantación en un anfitrión vivo, que comprende un portador que soporta una pluralidad de componentes de células biológicamente activas protegidas del sistema inmunológico del anfitrión, estando adaptados los citados componentes celulares para suministrar agentes terapéuticos, tales como insulina, interferón, productos celulares terapéuticos, etc., al anfitrión, en el que el citado portador comprende un stent tubular para la implantación en un lumen del anfitrión, y en el que el stent comprende una capa porosa para contener de manera liberable al menos un agente terapéutico y está ajustada para permitir el transporte del agente terapéutico al tiempo que evita el acceso de anticuerpos y otros agentes del sistema inmunológico. La capa porosa se forma mediante la eliminación de al menos un componente de la aleación que forma el dispositivo médico implantable y los agentes terapéuticos son introducidos en la capa porosa por inmersión en líquido, desecación al vacío, infusión a alta presión, carga de vapor, y otros procedimientos similares.
- La técnica no incluye enseñanzas en el diseño o el uso de stent y dispositivos similares a un stent que contienen células o componentes celulares, que pueden suministrar un elemento terapéutico a un anfitrión en respuesta a la fisiología del anfitrión. Las pocas enseñanzas que incluyen stents con células contenidas, o componentes celulares, se limitan a métodos y dispositivos diseñados para combatir los problemas reconocidos en la técnica asociados con los dispositivos de stent y similares a stents. Tales problemas incluyen la trombosis, la lesión de la pared del vaso, la proliferación de la íntima, y la reestenosis. La técnica tampoco desvela enseñanzas en el diseño y uso de dispositivos de stent y similar a stents que pueden suministrar elementos terapéuticos, compuestos, etc., a un anfitrión en respuesta a los estados fisiológicos cambiantes en el anfitrión, al mismo tiempo que puede ser repuesto con nuevos elementos terapéuticos, compuestos, etc., in situ.

Sumario de la invención

- La técnica anterior está desprovista de enseñanzas que se refieran a la siembra de stents con células que podrían suministrar sistemáticamente agentes terapéuticos a un anfitrión y proporcionar la reposición de nuevas células en el stent in situ. La presente invención satisface estas y otras necesidades proporcionando el dispositivo médico como se reivindica en la reivindicación independiente 1, definiéndose las realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.
- La presente invención proporciona un dispositivo médico para la implementación en un anfitrión vivo, conteniendo el citado dispositivo componentes celulares para suministrar agentes terapéuticos para el anfitrión y que comprende un portador que soporta una pluralidad de componentes de células biológicamente activas protegidas del sistema inmunológico del anfitrión, estando adaptados los citados componentes celulares para suministrar agentes terapéuticos en respuesta a un estímulo en la fisiología del anfitrión, en el que el citado portador comprende un stent tubular para la implantación en un lumen del anfitrión, en el que un saco poroso está unido dentro del citado stent tubular, estando compuesto el citado saco poroso por una barrera inmunológica y estando dispuestos los citados componentes celulares dentro del citado saco poroso, y un catéter alargado para la reposición de los citados componentes celulares dentro del citado saco poroso, teniendo el citado catéter una punta para la inserción dentro del citado anfitrión vivo y orificios laterales en la citada punta, en el que el citado saco poroso está unido a la citada

punta envolviendo los citados orificios laterales y formando una envoltura de contención entre el citado saco y la citada punta, estando dispuestos los citados componentes celulares en la citada envoltura de contención, y estando en comunicación los citados orificios laterales con la citada envoltura de contención.

5 En consecuencia, es un objetivo principal de la presente invención proporcionar un sistema implantable que incluye células que producen y liberan un agente, o agentes, terapéuticos a un anfitrión en necesidad. El sistema puede incluir células que pueden producir la elución de agentes terapéuticos en respuesta a las condiciones fisiológicas cambiantes de un anfitrión. El sistema puede comprender células desnudas (no encapsuladas), células encapsuladas, o una mezcla de células no encapsuladas y encapsuladas. El sistema también puede comprender células, y / o grupos de células, de diferentes orígenes. El sistema puede ser colocado intravascularmente, en el interior de la médula ósea, en el interior de tejido blando, en la cavidad peritoneal, intrahepáticamente, etc. Los stents y dispositivos de este tipo pueden contener opcionalmente un puerto de conexión, catéter o catéteres, y sistemas de envoltura de contención. Finalmente, el sistema puede estar compuesto de un stent, y dispositivos similares.

15 Es un objetivo adicional de la presente invención proporcionar stents intraluminales que tienen una superficie que entra en contacto con la pared del lumen y una superficie expuesta al lumen, en el que el stent es adecuado para suministrar agentes terapéuticos a un anfitrión en respuesta a los cambios de estados fisiológicos de un anfitrión. La invención también se refiere a métodos para la fabricación de stents y a métodos para suministrar agentes terapéuticos a un anfitrión de tales stents.

20 Es todavía otro objetivo de la presente invención proporcionar puertos de conexión, catéteres y envolturas de contención para ser utilizados con los dispositivos y los stents descritos en la invención.

25 Un puerto de conexión útil es uno que comprende un dispositivo de acceso que permite la infusión transdérmica de células, sustratos celulares, agentes terapéuticos, etc. dentro de un depósito o envoltura de contención, en el interior de los dispositivos o stents de la presente invención. Estos puertos de conexión pueden ser duales o sencillos. Si son duales, el sistema de puerto de conexión permite la adición o evacuación de células, sustratos celulares, o agentes terapéuticos. El puerto de conexión puede ser colocado dentro de los tejidos subcutáneos y por lo tanto elimina la necesidad de componentes transcorpóreos. El puerto de conexión puede ser de plástico, titanio, u otros materiales conocidos en la técnica y, opcionalmente, puede tener una punción transdérmica que perfora el puerto de conexión por medio de un diafragma de desplazamiento.

30 Un sistema de catéter útil para ser utilizado con los dispositivos o stents de la presente invención, puede incluir un catéter o catéteres de extremo abierto perforados en múltiples lados, que se pueden comunicar con una envoltura externa u otro u otros dispositivos de contención. La colocación intravascular se puede realizar a través de un enfoque femoral, yugular, cefálico, basílico, de vena subclavia, etc.. La punta del o de los catéteres se puede colocar, entre otras localizaciones, en una estructura o estructuras venosas importantes, tales como la vena cava inferior o la vena cava superior.

35 Un sistema de envoltura de contención útil para ser utilizado con los dispositivos o stents de la presente invención puede estar compuesta de un polímero poroso, alginatos, u otros materiales que serán conocidos por un experto en la técnica. La pared del depósito envuelve típicamente el extremo distal del catéter, y un pequeño espacio es creado entre el catéter y la pared del depósito exterior. Aquí se encuentran las células, los componentes celulares, o los agentes terapéuticos. La envoltura de contención crea opcionalmente una barrera inmunológica protegiendo de esta manera las células contra el sistema inmunológico del anfitrión, permitiendo al mismo tiempo el intercambio de nutrientes a las células desde los fluidos corporales circundantes.

40 Es todavía un objetivo adicional de la presente invención proporcionar varias realizaciones de uso. En una realización, la presente invención proporciona un sistema implantable que comprende un stent intraluminal, que incluye una superficie de contacto con la pared del lumen, una superficie expuesta al lumen, una primera composición de matriz que cubre al menos una porción del stent y células asociadas con el recubrimiento de la primera composición de matriz, en el que las células producen al menos un agente terapéutico en respuesta al cambio de señales fisiológicas en un anfitrión.

45 En otra realización preferida tal como un sistema implantable, el mismo está equipado opcionalmente con un sistema de puerto de conexión y de catéter que puede añadir o retirar células, componentes celulares, o agentes terapéuticos hacia y desde el dispositivo o stent.

50 En otra realización preferida, un sistema implantable de este tipo está equipado opcionalmente con un sistema de puerto de conexión y catéter que puede añadir o retirar células, componentes celulares, o agentes terapéuticos hacia y desde el dispositivo o stent, en el que el dispositivo o stent tienen una envoltura de contención accesible a un puerto de conexión y catéter de este tipo.

55 Otro objetivo de la presente invención proporciona un método de suministro sistemático de un agente terapéutico.

El método consiste en implantar un sistema implantable que se ha descrito más arriba. Una vez implantado en un anfitrión, el o los agentes terapéuticos son liberados desde el dispositivo en respuesta a una propiedad fisiológica (por ejemplo, un nivel de glucosa en la sangre, etc.)

Además, un objetivo de la presente invención es un método de fabricación de un sistema implantable para el suministro distal de un agente terapéutico que se incluye dentro del alcance de la presente invención. Este método incluye: proporcionar un dispositivo de suministro que comprende un portador y células encapsuladas o no encapsuladas que producen al menos un agente terapéutico; y poner en contacto las células con el anfitrión de una manera tal que las células puedan responder a la fisiología cambiante del anfitrión y estimular la liberación de agentes terapéuticos para el citado anfitrión. Preferiblemente, la etapa de proporcionar un dispositivo de suministro incluye: proporcionar un portador; aislar las células de un animal o de un donante humano; y poner en contacto con el portador de las células.

En una realización, el o los dispositivos se pueden implantar con una invasividad mínima y puede ser completamente retirado por vía percutánea.

En una realización el o los dispositivos están destinados y diseñados para el despliegue intravascular (venoso / arterial).

En una realización, la carcasa interior del o de los dispositivos está compuesta de titanio.

En una realización, la carcasa exterior del o de los dispositivos está compuesta de titanio para una mayor proyección de la carcasa interior y de las células introducidas (u otras sustancias terapéuticas). Puesto que el titanio es radiopaco, la localización y la configuración del o de los dispositivos implantados se pueden monitorizar, localizar, etc, utilizando técnicas de imagen convencionales de bajo costo.

En una realización, el dispositivo se despliega en hueso, tejido blando, tejidos intraperitoneal y hepáticos. En tales despliegues, el vehículo de contención consiste en un depósito que comprende un polímero o polímeros porosos que pueden permitir los intercambios de nutrientes y desechos con el medio y los tejidos circundantes. El vehículo de contención contiene células, sustratos de células, sustancias activas farmacológicamente, o materiales radiactivos terapéuticos. El vehículo de contención puede estar alojado en un stent de titanio o jaula para protecciones físicas adicionales. Los stent y jaulas de este tipo también pueden servir para proteger el medio circundante del crecimiento excesivo del dispositivo de contención.

En una realización, el dispositivo tiene un vehículo de contención que se puede lavar, vaciar, o ser repuesto por medio de un catéter unido. El catéter es accedido a través de un puerto de conexión que se implanta en los tejidos subcutáneos superficiales. Al puerto de conexión se puede acceder por una aguja o técnica similar, como se conoce en la técnica. La implantación del módulo completo se puede realizar con un enfoque menos invasivo, en comparación con los métodos existentes que se encuentran en la técnica. Un enfoque de puerto de conexión y catéter de este tipo se puede realizar con una administración local de anestesia a un anfitrión, y por lo tanto, evita la necesidad de enfoques quirúrgicos más convencionales e invasivos.

En una realización, el dispositivo no tiene componentes extracorporales. Generalmente, los componentes extracorporales asociados con cualquier dispositivo implantable aumentan la probabilidad de infección y septicemia. Si cualquier componente de un dispositivo implantado se infecta, entonces todo el dispositivo tiene que ser retirado.

En una realización, la liberación del o de los agentes terapéuticos desde el dispositivo es estimulada por una variedad de entradas fisiológicas y, o cambios en un anfitrión.

En una realización, la entrada fisiológica desde el anfitrión al dispositivo es mediada por medio de los niveles de productos químicos, agentes, moléculas de señalización, etc. dentro de la sangre, y, u otro fluido del anfitrión.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un método y un sistema para el tratamiento, y en algunas realizaciones, la prevención, de diversos trastornos, por ejemplo, mediante la producción y el suministro de forma sistemática de un agente o agentes terapéuticos, tales como insulina.

Otros objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción que sigue tomada en conjunto con cualquiera de los dibujos adjuntos en los que se exponen, a modo de ilustración y ejemplo, ciertas realizaciones de la presente invención. Cualesquiera dibujos contenidos en la presente memoria descriptiva constituyen una parte de esta memoria descriptiva e incluyen realizaciones ejemplares de la presente invención e ilustran varios objetos y características de la misma.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra un stent colapsado precargado con células encapsuladas para el despliegue intraarterial y que tiene un bucle para la recuperación, de acuerdo con una realización de la invención.

La figura 2 ilustra el stent de la figura 1 en forma expandida, desplegado en un vaso sanguíneo.

La figura 3 ilustra un stent intravenoso expandido con un bucle para la recuperación y púas de fijación, con una pared exterior de titanio o de "Gore - tex".

5 La figura 4 ilustra un módulo recuperable de trasplante de células óseas, hepáticas y peritoneales, expandido y con púas de fijación y que contiene un saco de células, en el que el saco está hecho de un alginato o un polímero poroso, de acuerdo con una realización de la invención.

La figura 5 ilustra un depósito interno de contención de células, compuesto de un polímero poroso o material de alginato, de acuerdo con una realización de la invención.

10 La figura 6 ilustra un puerto de conexión implantable que proporciona acceso transdérmico a un depósito interno de células (tal como al de la figura 11) a través de un catéter de lumen único, de acuerdo con una realización de la invención.

La figura 7 ilustra un puerto de conexión sencillo que es implantable en el tejido subcutáneo y que sirve para el acceso, reposición, y / o drenaje de una envoltura de contención de células, de acuerdo con una realización de la invención.

15 La figura 8 ilustra un puerto de conexión doble que permite el lavado y / o infusión simultánea de células terapéuticas en una envoltura de contención mientras se retiran las células viejas o agente terapéutico gastado, de acuerdo con una realización de la invención.

20 La figura 9 ilustra una aguja transdermal no de extracción dispuesta en un puerto de conexión, que está reponiendo una envoltura de contención con una sustancia terapéutica, o células de acuerdo con una realización de la invención.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención proporciona sistemas implantables para el tratamiento (incluyendo la prevención) de una variedad de trastornos, tales como la diabetes, las leucemias, los trastornos inmunológicos, los trastornos metabólicos, las enfermedades malignas, los trastornos hormonales, la artritis, la hipertensión, etc. Los sistemas implantables de la presente invención incluyen un dispositivo de suministro 10 que comprende un portador (por ejemplo, stents, injertos vasculares, injertos de stents) y células 20 (por ejemplo, células encapsuladas, células no encapsuladas, células de diseño), que opcionalmente puede ser encerradas dentro de los vehículos de contención 30. Tales células 20 pueden responder a condiciones cambiantes dentro de un anfitrión y producir uno o más agentes terapéuticos en respuesta a tales condiciones. Los agentes producidos pueden tener un efecto terapéutico, preventivo, o modificador de la enfermedad en el anfitrión.

30 Los agentes terapéuticos se liberan de las células del dispositivo de suministro con la recepción de un estímulo, o el contacto de una señal endógena o producto químico del anfitrión (cambios en las concentraciones de glucosa en sangre, cambios de una hormona en los niveles sanguíneos, agente metabólico de señalización, moléculas de señalización química, etc.).

35 Las células 20 adecuadas para uso en la presente invención incluyen una amplia variedad de células que producen agentes terapéuticos. Tales células pueden secretar estos agentes cuando reciben una señal endógena recibida por el anfitrión. Las células adecuadas para uso en la presente invención típicamente incluyen células de islotes, células endocrinas, células del sistema inmunológico, células de la médula ósea, células de la tiroides, mastocitos, células dérmicas, células del sistema nervioso, células de la piel, y otras células que podrán ser reconocidas por un experto en la técnica, ya sean autógenas o alogénas, diseñadas o no diseñadas genéticamente. También pueden ser utilizadas las mezclas de tales células.

40 Hay una variedad de trastornos que se pueden tratar utilizando los sistemas y dispositivos de la presente invención. Ejemplos de estos trastornos incluyen, pero no se limitan a: trastornos metabólicos, diabetes, artritis, hipertensión, trastornos del sistema nervioso, trastornos del sistema inmunológico, dolor crónico, trastornos endocrinos, inflamaciones, amiloidosis, leucemias agudas, leucemias crónicas, síndromes mielodisplásicos, trastornos de células madre, trastornos mieloproliferativos, trastornos linfoproliferativos, trastornos de figocitos, trastornos metabólicos hereditarios, trastornos histiocíticos, anormalidades de eritrocitos, trastornos inmunitarios, anormalidades plaquetarias, trastornos de células plasmáticas, tumores malignos (carcinoma de mama, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, carcinoma de células renales, etc.), hipotiroidismo, hipotuitarismo, hipogonadismo, fallo de injerto, enfermedad de injerto contra anfitrión (GVD), enfermedad veno - oclusiva, efectos secundarios de la quimioterapia de pre - trasplante (llagas en la boca, pérdida de cabello, pancitopenia, neutropenia, infecciones, hemorragias,

esterilidad, cataratas, complicaciones renales así como pulmonares y cardíacas, y enfermedad recurrente), y otros trastornos y enfermedades que pueden ser reconocidos por un experto en la técnica.

Los agentes terapéuticos pueden ser secretadas por las células contenidas en los dispositivos descritos en la presente memoria descriptiva. Las células de este tipo se denominan en la presente memoria descriptiva como células "eluyentes de fármacos". Las células de este tipo pueden ser útiles para una amplia variedad de funciones tales como: suministro de sustancias fármacoactivas para el tratamiento de enfermedad local, regional, o sistémica; promoción de nueva producción de células; adición a una línea de células de médula agotada; activación de la función celular; amortiguación o bloqueo de una disfunción de las células específicas; alteración, tratamiento o influencia en la oncogénesis; contribución a la mejora de una población celular local; terapia génica; vacunas específicas de tumores; suministro de un agente terapéutico específico marcado radionúclido (que produce una dosis de radiación local más eficaz con menos o ningún efectos laterales sistémicos; suministro de agentes terapéuticos al epicentro de un tumor, y otras funciones como podrá ser reconocido por un experto en la técnica.

Las células eluyentes de fármacos se pueden incorporar en el portador 11 o se pueden incorporar dentro del recubrimiento del dispositivo o stent. También pueden ser incluidas dentro de un aparato de contención 30. El aparato puede ser recubierto sobre el portador o estar incorporado en el portador del dispositivo o stent. Las células pueden ser inducidas a liberar uno o más agentes terapéuticos en respuesta a una señal del anfitrión. Tales señales pueden incorporar una amplia variedad de eventos fisiológicos, químicos, agentes de señalización, mensajeros celulares, entradas, etc, como podrá ser apreciado por un experto en la técnica relevante.

Los módulos y los dispositivos 10, que se muestran en las figuras 1 a 4 en la presente memoria descriptiva, se pueden introducir por vía percutánea utilizando técnicas radiológicas y dispositivos de imagen (fluoroscopia, exploración por TAC, MRI, etc.) conocidos y comunes. La naturaleza radiopaca de los dispositivos descritos en la presente memoria descriptiva permite la formación de imágenes de seguimiento. La composición de los dispositivos (por ejemplo, titanio) permite una estructura biocompatible, no ferromagnética. Las técnicas de implantación pueden requerir sólo un anestésico local sencillo y se pueden realizar en minutos. La función de contención del módulo evita la rápida disminución de la función y / o de la población de células. Por lo tanto, se mantiene la integridad estructural y unitaria del material trasplantado. La respuesta terapéutica requerida puede ser mejorada o alterada mediante la eliminación, sustitución o adición de otros módulos según sea necesario.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, un "dispositivo de suministro" 10 incluye: células que producen uno o más agentes terapéuticos, un portador (por ejemplo, un stent, un injerto de stent, un injerto vascular, un injerto óseo, un injerto hepático, etc.), vehículos de contención opcionales, y otros materiales opcionales, terapéuticos y, o no terapéuticos.

El término "stent" 11 se refiere a cualquier dispositivo que puede ser colocado en contacto con una pared del lumen L. La figura 1 ilustra un stent colapsado de acuerdo con una realización de la invención. La capa interior 13 del stent puede estar hecha de una malla de titanio, por ejemplo. La capa exterior 12 del stent también puede estar hecha de una malla de titanio, o puede estar hecha de un material permeable de "Gore - tex" o de otro material adecuado. Un stent de este tipo puede ser utilizado para el despliegue intra - arterial en una realización de la invención. El diámetro del stent colapsado puede ser de aproximadamente 2 a 5 mm. La figura 2 ilustra el stent de la figura 1, en forma expandida, tal como es desplegado en un lumen L de una arteria. En una realización de la invención, el stent está precargado con células de islotes pancreáticos.

En general, cuando el dispositivo tiene la forma de un stent, está diseñado de una manera similar a un tubo y tiene una superficie 12 de contacto con la pared del lumen y una superficie 13 expuesta al lumen. La superficie que está en contacto con la pared del lumen es la superficie exterior del tubo mientras que la superficie que está expuesta al lumen es la superficie interior del tubo. Después de la inserción por medio del catéter en un lumen L, el tubo de malla colapsado, que se muestra en la figura 1 se expande, tal como por un globo, para permanecer en el lumen, como se muestra en la figura 2. El stent puede tener un bucle 14 para ser recuperado y / o para fijarlo en su lugar. Además, para el posicionamiento y la retención, el stent puede tener púas 15 que se incrustan en las paredes del lumen. Las figuras 3 a 4 ilustran una realización de la invención con células encapsuladas precargadas y púas de fijación 15 utilizables en la implantación hepática y ósea. Como antes, tanto los retículos interiores como los exteriores pueden estar hechos de titanio.

El stent puede incluir generalmente elementos metálicos o polímeros, o ser una combinación de los mismos. Un experto en la técnica puede utilizar muchos materiales variados para construir un dispositivo, o dispositivos, que se pueden utilizar en la presente invención.

La figura 4 ilustra un módulo recuperable expansible para la implantación ósea, hepática, o de células peritoneales. El módulo contiene un saco 30 de células. El saco 30 puede estar hecho de un alginato o de un material polímero poroso 31. También se muestran púas de fijación 15 y las citadas púas pueden ser útiles para la implantación ósea o hepática.

- Como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "puerto de conexión" 40 se refiere al dispositivo que permite la infusión transdérmica de las células, sustratos celulares, agentes terapéuticos, etc. en un depósito o envoltura de contención dentro de los dispositivos o stents de la presente invención. Tales puertos de conexión pueden ser dobles 41 o sencillos 40. El sistema de puerto de conexión doble 41 permite la adición o evacuación de células, sustratos celulares, o agentes terapéuticos. Los puertos de conexión pueden ser colocados dentro de los tejidos subcutáneos S y por lo tanto eliminan la necesidad de un componente o componentes transcorporales. Los puertos de conexión pueden ser de plástico, titanio, o de otros materiales conocidos en la técnica y, opcionalmente, pueden tener una punción de perforación transdérmica en el puerto de conexión por medio de un diafragma de desplazamiento 43.
- 5 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "catéter" 50 se refiere a un dispositivo que se puede comunicar con los dispositivos, puerto o puertos de conexión, stents, y dispositivo o dispositivos de contención como se describe en la presente memoria descriptiva. La colocación intravascular se puede realizar a través de un enfoque de vena femoral, yugular, cefálica, basílica, o subclavia. La punta del o de los catéteres 52 se puede colocar, entre otros lugares, en la estructura o estructuras venosas importantes, tales como la vena cava inferior o la vena cava superior. El catéter 50 puede estar asegurado al puerto de conexión 40 en la salida 42.
- 10 Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "envoltura de contención" 32 se refiere a una estructura que puede ser utilizada como parte de, o con, los dispositivos, el o los catéteres o stents de la presente invención. Las envolturas de contención 32 pueden estar compuestas de un polímero poroso, alginato, u otros materiales que serán conocidos por un experto en la técnica. Típicamente, tales envolturas comprenden un espacio que se crea entre la pared exterior 51 del catéter y la pared interior 33 de la envoltura de contención. El espacio es donde descansan las células, componentes celulares, o agentes terapéuticos. La envoltura de contención crea opcionalmente una barrera inmunológica que puede proteger las células contenidas del sistema inmunológico del anfitrión, permitiendo al mismo tiempo el intercambio de nutrientes a las células contenidas desde los fluidos corporales circundantes. La envoltura de contención también puede ser referida como un vehículo de contención o depósito.
- 15 En una realización de la invención, un stent puede tener células que pueden ser repuestas. Un saco de 30 se encuentra situado dentro del stent para ser reemplazado por medio de un catéter. El depósito puede estar hecho de un polímero poroso o material de alginato. El depósito poroso permite la transferencia de nutrientes desde el medio circundante a las células, y permite la liberación de los desechos de las células a través de la pared del depósito.
- 20 En la realización que se ilustra en las figura. 6 a 7, se muestra una base aproximadamente rectangular 44 que rodea el puerto de conexión, y presenta perforaciones 45 alrededor del perímetro de la base para permitir la sutura del tejido subcutáneo S. El catéter 50 se muestra conectado al puerto de conexión en un extremo. El extremo opuesto del catéter se conecta al depósito mostrado en las figuras 7 a 9. El depósito puede residir a su vez en un stent.
- 25 En una realización alternativa de la invención, un puerto de conexión doble 41, que se muestra en la figura 8, se puede utilizar en lugar de un puerto de conexión sencillo. Esta configuración permite el acceso simultáneo al depósito desde dos puntos separados. El puerto de conexión doble permite el lavado y / o infusión simultáneos de células terapéuticas en el depósito mientras se retiran las células viejas o agente terapéutico gastado. La realización de puerto de conexión doble puede ser conectada a un catéter de lumen doble 52. En esta ilustración, el catéter a la derecha se utiliza para el suministro de nuevas células a un depósito. Este proceso se ve facilitado por la presencia de aberturas u orificios laterales 53 en el extremo inferior del catéter, de tal manera que las células pueden fluir desde el catéter a la derecha a través de las aberturas en el depósito. El catéter de la izquierda se puede utilizar para retirar las células viejas o agente terapéutico gastado. El proceso de eliminación es facilitado igualmente por la presencia de aberturas 54 en el extremo inferior del catéter a la izquierda. En la realización ilustrada, el depósito puede ser precargado con células antes de la implantación.
- 30 La figura 9 ilustra el uso de una aguja transdérmica no de extracción 60 en el conjunto de puerto de conexión 40. La aguja puede ser utilizada para reponer el depósito o envoltura de contención en el extremo distal del catéter. Este conjunto se puede implementar, por ejemplo, con la punta del catéter en la vena cava superior.
- 35
- 40
- 45

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico para su implantación en un anfitrión vivo, conteniendo el citado dispositivo componentes celulares para suministrar agentes terapéuticos al anfitrión, que comprende:

5 un portador (11) que soporta una pluralidad de componentes de células biológicamente activas (20) protegidas del sistema inmunológico del anfitrión, estando adaptados los citados componentes celulares (20) para suministrar agentes terapéuticos en respuesta a un estímulo en la fisiología del anfitrión;

 en el que el citado portador (11) comprende un stent tubular para ser implantado en un lumen del anfitrión,

10 en el que un saco poroso (30) está fijado dentro del citado stent tubular (11), estando compuesto el citado saco poroso (30) por una barrera inmunológica y estando dispuestos los citados componentes celulares dentro del citado saco poroso (30); y

 un catéter alargado (50) para la reposición de los citados componentes celulares (20) dentro del citado saco poroso (30), teniendo el citado catéter (50) una punta (52) para su inserción dentro del citado anfitrión vivo y orificios laterales (53, 54) en la citada punta (52);

15 en el que el citado saco poroso (30) está unido a la citada punta (52) de manera que envuelva a los citados orificios laterales (53, 54) y forme una envoltura de contención entre el citado saco (30) y la citada punta (52), estando dispuestos los citados componentes celulares (20) en la citada envoltura de contención, y estando en comunicación los citados orificios laterales (53, 54) con la citada envoltura de contención.
2. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el citado stent (11) tiene una superficie(12) que está en
20 contacto con la pared del lumen para asegurar el citado stent en el citado lumen y una superficie (13) expuesta al lumen que permite el flujo a través del lumen, estando localizados los citados componentes celulares sobre el citado stent.
3. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el citado stent tubular (11) tiene una estructura de malla, teniendo la citada estructura de malla un estado colapsado y un estado expandido.
- 25 4. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el citado stent tubular incluye púas que se extienden desde la citada superficie (12) en contacto con la pared del lumen para aplicarse a la citada pared del lumen.
5. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el citado stent tubular está compuesto de un polímero permeable.
- 30 6. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el citado stent tubular está compuesto de un alginato poroso.
7. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el citado catéter (52) está compuesto por dos lúmenes, proporcionando uno de los citados lúmenes nutrientes a la citada envoltura de contención y siendo el otro lumen para la evacuación de los residuos de la citada envoltura de contención.
- 35 8. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el citado catéter está conectado a un puerto de conexión (40) que proporciona una vía de paso transcutánea, teniendo el citado puerto de conexión (40) una base (44) para unirse al anfitrión, teniendo el citado puerto de conexión una entrada cubierta con un diafragma (43), estando conectada la citada entrada a una salida (42), estando conectado el citado catéter (50) a la citada salida (42).
- 40 9. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el dispositivo (10) está diseñado para el despliegue intravascular por medio de un enfoque venoso o arterial.
10. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el dispositivo (10) es implantable intravascularmente, en el interior de la médula ósea, en el interior de tejido blando, en la cavidad peritoneal, o intrahepáticamente.
- 45 11. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que las células comprenden células de islotes, células endocrinas, células del sistema inmunológico, células de la médula ósea, células de la tiroides, mastocitos, células dérmicas, células del sistema nervioso, o células de la piel.
- 50 12. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico es para el tratamiento de una enfermedad local, regional, o sistemática; para la promoción de la producción de células nueva; para añadirse a una línea de células medulares agotada, para activar la función celular; amortiguar o bloquear una disfunción celular específica; para alterar, tratar o influir en la oncogénesis; para contribuir a la mejora de una población local de células; para la terapia génica; o para las vacunas específicas tumorales.

13. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el agente terapéutico es la insulina.
14. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el saco (30) comprende un alginato o un polímero poroso.
- 5 15. Un dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el estímulo es un cambio en la concentración de glucosa en la sangre, un cambio en el nivel en sangre de una hormona, un agente de señalización metabólica o una molécula de señalización química.

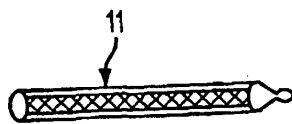


FIG. 1

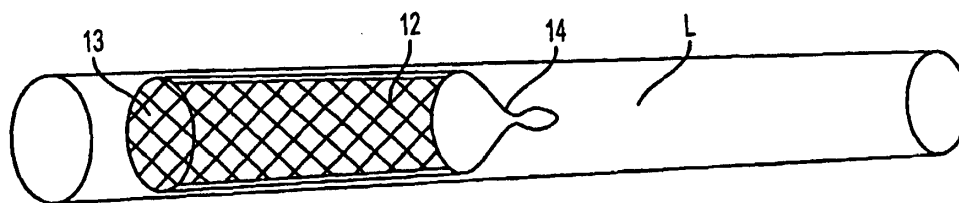


FIG. 2

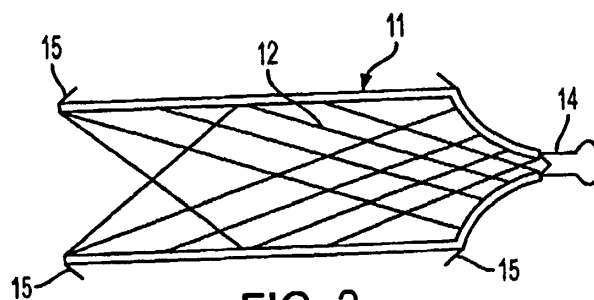


FIG. 3

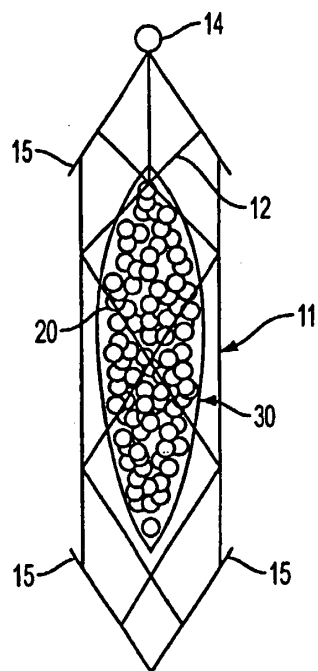


FIG. 4

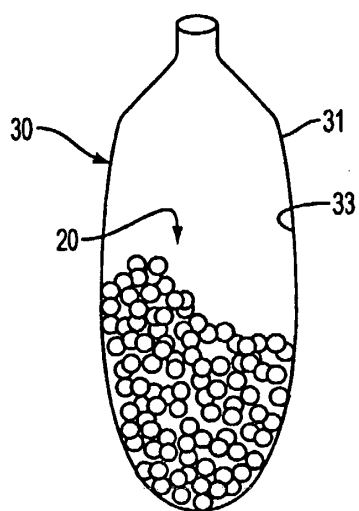


FIG. 5

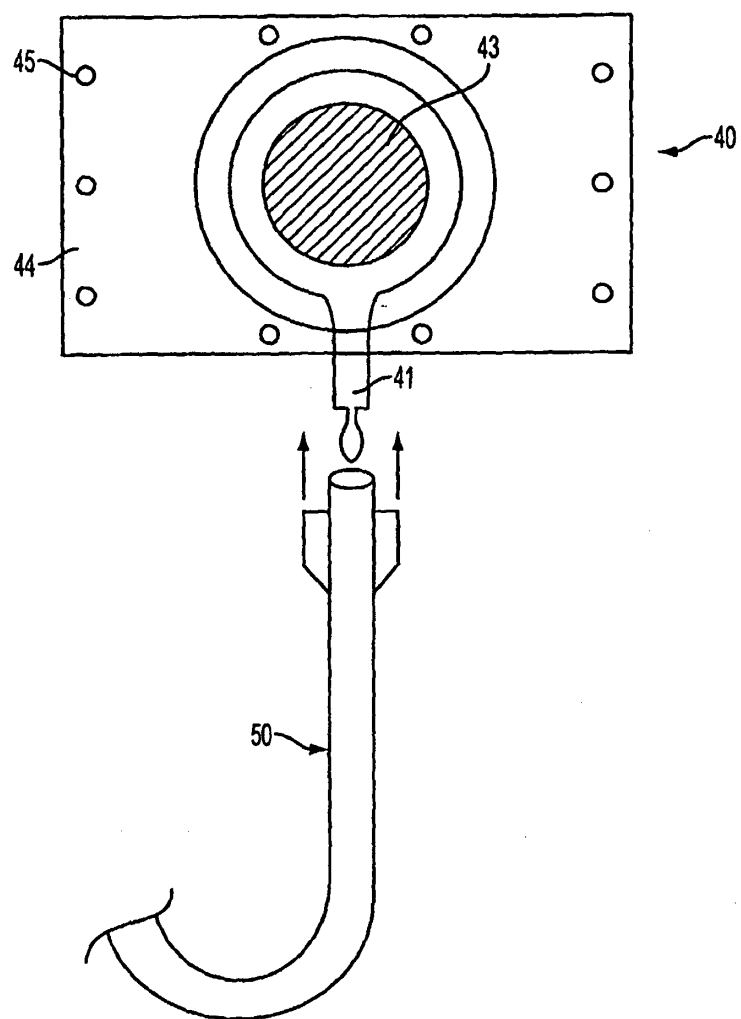


FIG. 6

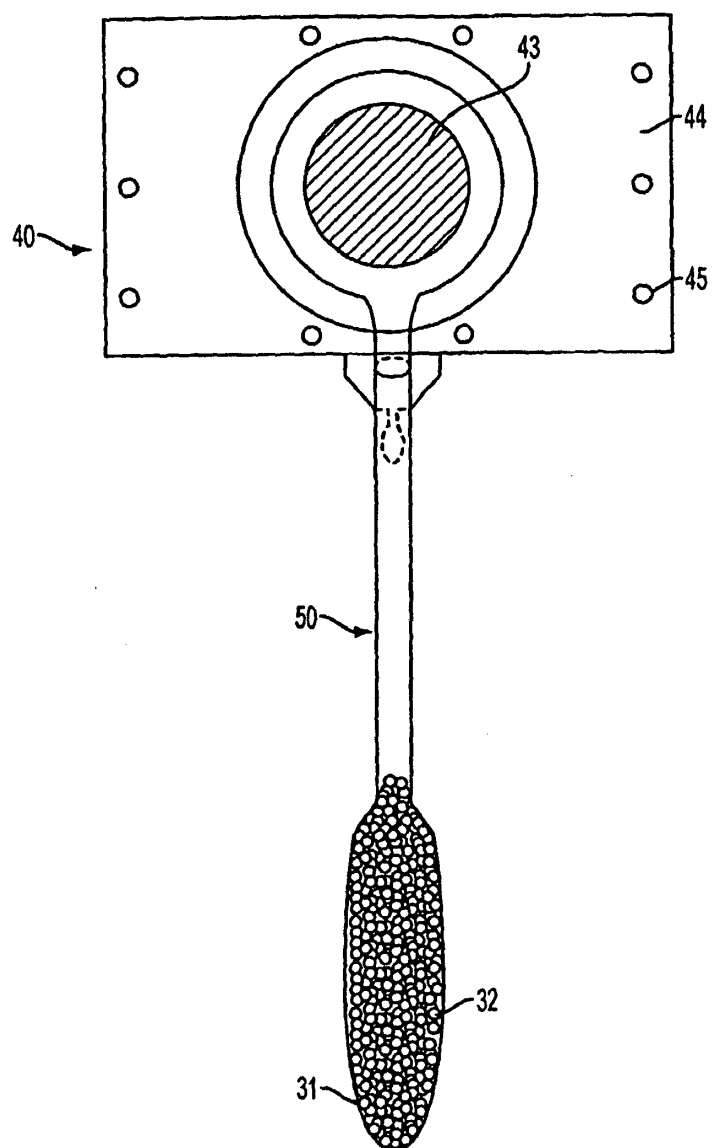


FIG. 7

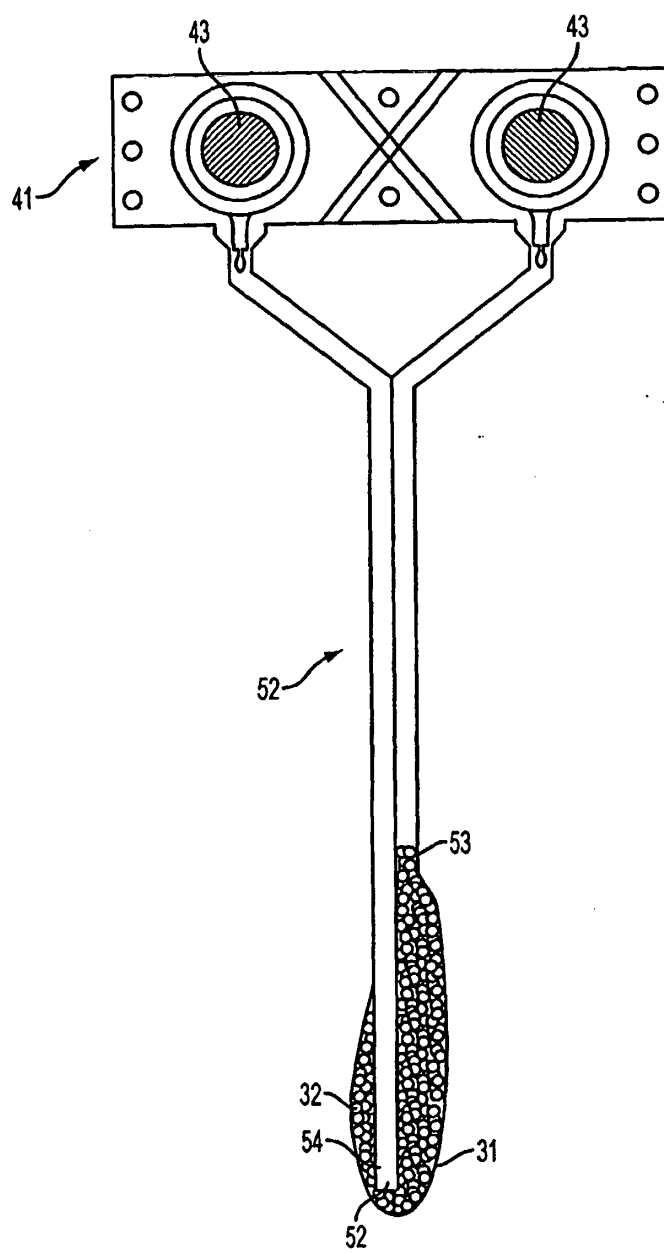


FIG. 8

