

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 189**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2013 PCT/US2013/057049**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14042875**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2013 E 13759108 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2895211**

54 Título: **Revestimiento adhesivo anti-migración para stent**

30 Prioridad:

12.09.2012 US 201261700008 P

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

12.02.2018

73 Titular/es:

**BOSTON SCIENTIFIC SCIMED, INC. (100.0%)
One Scimed Place
Maple Grove, MN 55311-1565, US**

72 Inventor/es:

**HINGSTON, JOHN;
JORDAN, GARY;
BERTOLINO, WILLIAM;
NORTON, PAUL, K. y
WEINER, JASON**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 654 189 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

Revestimiento adhesivo anti-migración para stent

Antecedentes de la invención

- 5 La presente invención se refiere, en general, a un dispositivo médico revestido y, más concretamente, a un stent revestido. Los stent son endoprótesis radialmente expansibles que, típicamente son implantes capaces de ser implantados de forma transluminal y aumentados radialmente de tamaño después de ser introducidos de forma percutánea. Los stents pueden ser implantados en diversas luces o vasos del cuerpo, por ejemplo dentro del sistema vascular, el esófago, el tracto gastrointestinal, el intestino grueso y el delgado, los conductos biliares, los conductos pancreáticos, los tractos pulmonar y urinario, etc. Los stents pueden ser utilizados para reforzar vasos del cuerpo e impedir la reestenosis después de una angioplastia en el sistema vascular. Los stents también pueden ser utilizados para abrir estructuras. Pueden ser auto-expansibles, mecánicamente expansibles o expansibles híbridos.
- 10 Los stents son típicamente miembros tubulares que son radialmente expansibles desde una configuración de diámetro reducido para su instalación a través de una luz del cuerpo del paciente hasta una configuración expandida una vez desplegados en el punto de tratamiento.
- 15 Los stents pueden estar contruidos a partir de diversos materiales, como por ejemplo acero inoxidable, Elgiloy®, níquel, titanio, nitinol, polímeros con memoria de la forma, otros materiales poliméricos, etc. Para stents metálicos, un stent puede estar típicamente formado a partir de un miembro tubular, ya sea extruido o formado a partir de una lámina, en el que se forma a continuación un patrón grabando al ácido o cortando un material a partir del miembro tubular.
- 20 Los stents poliméricos formados a partir de diversos materiales poliméricos termoplásticos pueden formarse por tejedura o trenzado de fibras o filamentos.
- 25 Los stents pueden también estar provistos de una cubierta, por ejemplo una cubierta de silicona para impedir el recrecimiento de tejido.
- Las propiedades deseables de los stents incluyen una suficiente flexibilidad para permitir su conformación a la luz tortuosa del cuerpo durante su instalación, y que al mismo tiempo presente una rigidez suficiente para ofrecer resistencia a la migración una vez desplegados en el punto de tratamiento.
- 30 En algunos stents, las propiedades comprimibles y flexibles que ayudan a la instalación del stent pueden también traducirse en un stent que presente una tendencia a migrar de su posición originalmente desplegada. El cubrimiento del stent puede también contribuir a su migración. La migración del stent afecta a muchos stents endoscópicos que incluyen stents esofágicos, pancreáticos y biliares. Los factores de riesgo asociados con la migración del stent se analizan en el documento Incidencia y factores de riesgo para la migración de stents biliares y pancreáticos, JF Johanson, MJ Schmah, JE Geenen, Gastrointest Endosc. mayo - junio 1992; 38 (3): 341-6.
- 35 Por tanto es conveniente contar con una configuración de stent que ofrezca resistencia a la migración después de su despliegue.
- La Publicación de Patente estadounidense No. 2009/00981 76 transferida legalmente divulga unos dispositivos médicos con bioadhesivos activables.
- 40 El documento US 2009/187240 A divulga un stent con un recubrimiento polimérico que presenta una estructura tridimensional anti-migración

Sumario de la invención

- 45 En un aspecto, la presente invención se refiere a un stent que incluye una primera composición de revestimiento que comprende al menos un bioadhesivo y una segunda composición de revestimiento dispuesta sobre la primera composición de revestimiento, comprendiendo la segunda composición de revestimiento al menos un material biodegradable, en el que dicho stent comprende un revestimiento de silicona, estando dicho revestimiento de silicona dispuesto por debajo de dicha primera composición de revestimiento que comprende dicho bioadhesivo.
- 50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de un stent que incluye las etapas de la provisión de un stent con una superficie interna y una superficie externa, la aplicación de un bioadhesivo al menos en una porción de dicha superficie externa de dicho stent, la aplicación de dicho revestimiento biodegradable sobre dicho bioadhesivo, y la aplicación de un revestimiento de silicona sobre dicho stent antes de la aplicación de dicho bioadhesivo.

Breve descripción de los dibujos

- La FIG. 1 es una vista en perspectiva de un stent 10 de acuerdo con la invención en un estado no expandido.
- La FIG. 2 es una vista en perspectiva de un stent 10 de acuerdo con la invención en estado expandido.
- La FIG. 3 es una vista de tamaño ampliado parcial de un stent de acuerdo con la invención.
- 5 La FIG. 4 es una vista de tamaño ampliado parcial de una forma de realización alternativa de un stent de acuerdo con la invención.
- La FIG. 5 es una vista en perspectiva de un stent ejemplar sobre el cual se pueden emplear los revestimientos.
- La FIG. 6 es una vista lateral de una forma de realización de un stent de acuerdo con la invención.
- 10 La FIG. 7 es una vista en sección transversal tomada en la sección 7 de la FIG. 6.
- La FIG. 8 es una vista lateral de un stent de acuerdo con la invención.
- La FIG. 9 es una vista en sección transversal tomada en la sección 9 de la Fig. 8.

Descripción detallada de la invención

- 15 Con referencia ahora a los dibujos, la FIG. 1 es una vista en perspectiva de un stent 10 de acuerdo con la invención en un estado no expandido. El stent 10 se muestra con una pared 12 del stent, una capa 14 bioadhesiva y una capa 16 externa biodegradable.
- La FIG. 2 es una vista en perspectiva de un stent 10 de acuerdo con la invención en un estado expandido que presenta una pared 12 del stent, una capa 14 bioadhesiva y una capa 16 externa biodegradable.
- 20 La FIG. 3 es una vista de tamaño ampliado parcial de un stent 10 con una pared 12 del stent, una capa 14 bioadhesiva y una capa 16 externa biodegradable.
- La FIG. 4 es una vista de tamaño ampliado parcial de un stent 10, con una pared 12 del stent y dispuesta sobre la pared 12 del stent se encuentra una capa 14 bioadhesiva y una capa 16 externa biodegradable. En esta forma de realización, el stent 10 se muestra incorporando también una cubierta 18 de silicona dispuesta sobre la superficie interna de la pared 12 inferior del stent.
- 25 La FIG. 5 es una vista en perspectiva de un stent 10 endoscópico en el que se pueden emplear los revestimientos. El stent 10 puede estar enrollado o modelado como una red abierta trenzada o tejida o unas fibras o filamentos como se divulga, por ejemplo, en la Publicación de Patente estadounidense transferida legalmente No. 2012/0128 793.
- 30 En una forma de realización, el stent 10 presenta una construcción 20 trenzada y un extremo 22 proximal abocinado. En esta forma de realización, el stent 10 es un stent esofágico. El stent 10 puede estar formado a partir de cualquier material apropiado del stent que incluya materiales metálicos y no metálicos así como materiales con memoria de la forma. Ejemplos de materiales apropiados incluyen, pero no se limitan a aleaciones con memoria de la forma, por ejemplo Nitinol®, otros materiales metálicos, por ejemplo acero inoxidable, tantaló, titanio, cromoníquel, o aleaciones de cromo - cobalto, por ejemplo las comercializadas con el nombre comercial Elgiloy®.
- 35 Los materiales poliméricos termoplásticos que pueden ser empleados en la formación del dispositivo incluyen tanto materiales elastoméricos como no elastoméricos, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, poliolefinas por ejemplo poliolefinas catalizadas por metaloceno, polipropileno y polibuteno y copolímeros de los mismos; polímeros aromáticos de vinilo por ejemplo polistireno; copolímeros aromáticos de vinilo por ejemplo copolímeros de estireno - isobuteno, y copolímeros de butadieno- estireno; copolímeros etilénicos por ejemplo acetato de etilvinilo (EVA), ácido etilmetacrílico y copolímeros de ácido etilmetacrílico en los que algunos de los grupos ácidos han sido neutralizados con ya sea iones de zinc o de sodio (comúnmente conocidos como ionómeros);
- 40 poliacetatos; cloropolímeros por ejemplo cloruro de polivinilo (PVC); fluoropolímeros por ejemplo politetrafluoroetileno (PTFE), poliésteres por ejemplo tereftalato de polietileno (PET); poliéster - éteres; poliamidas por ejemplo nailon 6 y nailon 6,6; éteres de poliamida, poliéteres, elastómeros por ejemplo poliuretanos elastoméricos y
- 45 copolímeros de poliuretano; policarbonatos; y mezclas de copolímeros de bloque y aleatorios de cualquiera de los precedentes.
- El stent 10 puede también, de manera opcional, estar formado, al menos parcialmente, o enteramente a partir de un material polimérico biodegradable o bioabsorbible. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, polímeros y copolímeros de poli (ácido alfa -hidroxi), por ejemplo polímeros y copolímeros de glucólido que incluye poliglucólido (PGA), poli (glucólido - co - láctido) (PGLA), y carbonatos de poli (carbonato de glucólido - co- trimetileno); (PGA/TMC);
- 50 polímeros y copolímeros de poliláctido (PLA) que incluyen poli - L - láctido (PLLA), poli - D- láctido (PDLA), poli - DL -

láctido (PDLLA), poli (láctido - co - tetrametilenglucólido), poli (carbonato láctido - co - trimetileno), poli (láctido - co - delta - valerolactona), poli (láctido - co- épsilon - caprolactona), poli (glicina - co - DL - láctido) y podiones; y poli (óxido láctido - co- etileno); polímeros de polidioxanona por ejemplo asimétrico 3, 6 - poli sustituido - 1,4 - dioxonano - 2, 5 - diones; poli (beta - hidroxibutirato) (PHBA) y copolímeros de los mismos, por ejemplo poli (beta - hidroxibutirato - co - beta- hidroxivalerato); poligliconato; poli (beta - hidroxipropionato) (PHAPA); poli (beta - dioxanona) (PDS); poli (delta - valerolactona); poli (épsilon - caprolactona); copolímeros de metilmetacrilato - N - vinilpirrolidona; amidas de poliéster, poliésteres de ácido oxálico; polidihidropiranos; poli (alquilo - 2 - cianoacrilato); alcohol de polivinilo (PVA); polipéptidos; poli (ácido beta - maleico) (PMLA); poli (ácido beta - alcanoico); poli (etilenóxido) (PEO); polianhídridos, polifosfoéster, y polímeros de quitina. Véase, por ejemplo, la Publicación de Patente estadounidense transferida legalmente No. 201201235 21. Esta patente ilustra también diversos diseños de stents que pueden emplearse en la presente invención.

Dirigiendo ahora la atención a los dibujos, la FIG. 6 es una vista lateral de una forma de realización de un stent en el que los revestimientos de acuerdo con la invención pueden ser empleados. En esta forma de realización, el stent 10 es un stent autoexpansible formado por un metal con memoria de la forma, por ejemplo Nitinol® con una cubierta de silicona. El stent presenta una construcción de alambre trenzado. En esta forma de realización, el stent 10 mostrado presenta una cubierta 18 de silicona. El stent 10 está dispuesto sobre la cubierta 18 de silicona y está parcialmente incrustado en su interior.

El stent 10 puede estar completa, sustancial o parcialmente cubierto o revestido con una cubierta 18 polimérica. El stent 10 puede también estar incrustado en el material polimérico. La cubierta puede adoptar la forma de una estructura tubular. Ejemplos no limitativos de materiales poliméricos de utilidad incluyen poliésteres, polipropilenos, polietilenos, poliuretanos, polinafataleños, politetrafluoroetilenos, politetrafluoroetileno expandido, silicona, copolímeros de los mismos y mezclas o combinaciones de los mismos. De modo preferente, la cubierta 18 polimérica es silicona. El material polimérico o silicona 18 puede estar dispuesto sobre las superficies externas del stent 10, o dispuesto sobre las superficies internas del stent 10, como se muestra en las FIGS. 4, 6 y 7, o combinaciones de estas.

Los stents de este tipo se describen en las publicaciones de patentes estadounidenses transferidas legalmente Nos. 2006/0276887 y 2008/000993 4.

El stent 10 incluye además una capa 14 bioadhesiva y una capa 16 biodegradable externa.

La FIG. 7 es una vista en sección transversal parcial de tamaño ampliado tomada en la sección 6 de la FIG. 6 que ilustra el revestimiento polimérico viscoso sobre un stent 10 cubierto de acuerdo con la invención.

En una forma de realización, el stent es un stent autoexpansible polimérico formado a partir de filamentos de tereftalato de polietileno (PET) con una cubierta de silicona. Este tipo de stent se encuentra comercialmente disponible en Boston Scientific Inc., situada en Natick, MA con el nombre comercial Polyflex®.

Otro ejemplo de stent recubierto es un stent de nitinol autoexpansible formado a partir de alambres trenzados o tejidos y con una cubierta de silicona. Este tipo de stent se encuentra comercialmente disponible en Boston Scientific Inc. situada en Natick, MA con el nombre comercial WallFlex®.

Otro ejemplo de un stent cubierto es un stent de nitinol autoexpansible formado a partir de alambres roscados o tejidos y con una cubierta de poliuretano. Este tipo de stent se encuentra comercialmente disponible en Boston Scientific Inc. situada en Natick, MA, con el nombre comercial Ultraflex®.

La FIG. 8 es una vista lateral que ilustra unos stents cubiertos de este tipo. El stent 10 presenta una pared 12 del stent, una cubierta 18 de silicona dispuesta sobre la superficie externa de la pared 12 del stent, un revestimiento 14 adhesivo viscoso y un revestimiento 16 biodegradable. La FIG. 9 es una vista en sección transversal del stent 10 tomada en la sección 9 de la FIG. 8.

También pueden emplearse otros materiales de cubierta apropiados. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, politetrafluoroetileno, incluyendo politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), polipropileno de etileno fluorado, acetato de polivinilo, polistireno, poli (tereftalato de etileno), naftaleno, derivados de dicarboxilato, por ejemplo naftalato de polietileno, naftalato de polibutileno, naftalato de politrimetileno y naftalato de trimetilenediol, poliuretano, poliurea, cauchos de silicona, poliamidas, poliimidas, policarbonatos, polialdehídos, poliéter éter cetona, cauchos naturales, copolímeros de poliéster, copolímeros de estireno - butadieno, poliéteres, por ejemplo poliéteres halogenados completa o parcialmente y copolímeros y combinaciones de los mismos. Véase, por ejemplo, la Patente estadounidense transferida legalmente No. 8,114,147.

Este tipo de stent son cargados dentro de un sistema de instalación de catéter y son mantenidos en su interior en un estado no expandido para su instalación a través de una luz del cuerpo del paciente. Una vez en el punto de tratamiento, son expandidos o desplegados en el punto de tratamiento.

La capa adhesiva puede encapsular el entero stent, puede estar dispuesta solo por encima de una porción de la superficie externa del stent o puede estar dispuesta sobre la totalidad de la superficie externa del stent. La capa biodegradable puede estar dispuesta por encima de la capa bioadhesiva.

5 Cualquier bioadhesivo apropiado se puede emplear en la presente invención. La bioadhesión se refiere a la capacidad de determinados materiales, por ejemplo polímeros, macromoléculas e hidrocoloides para adherirse a tejido biológico o corporal.

10 El material bioadhesivo empleado en la presente memoria puede incluir materiales poliméricos naturales así como materiales sintéticos y materiales sintéticos formados a partir de monómeros biológicos, por ejemplo azúcares. También pueden ser obtenidos bioadhesivos a partir de secreciones de microbios o por moluscos y crustáceos marinos. Se diseñan bioadhesivos para que se adhieran a un tejido biológico.

Ejemplos de bioadhesivos incluyen, pero no se limitan a, mucoadhesivos, aminoadhesivos, proteínas de superficie adhesivas (MSCRAMMS), polímeros biodegradables modificados de manera adhesiva, por ejemplo PLA / PLGA Modificados por Ésteres Grasos, materiales poliméricos, hidrogeles, partículas de minigel, etc., cada uno analizado con detalle más adelante, así como mezclas de los mismos.

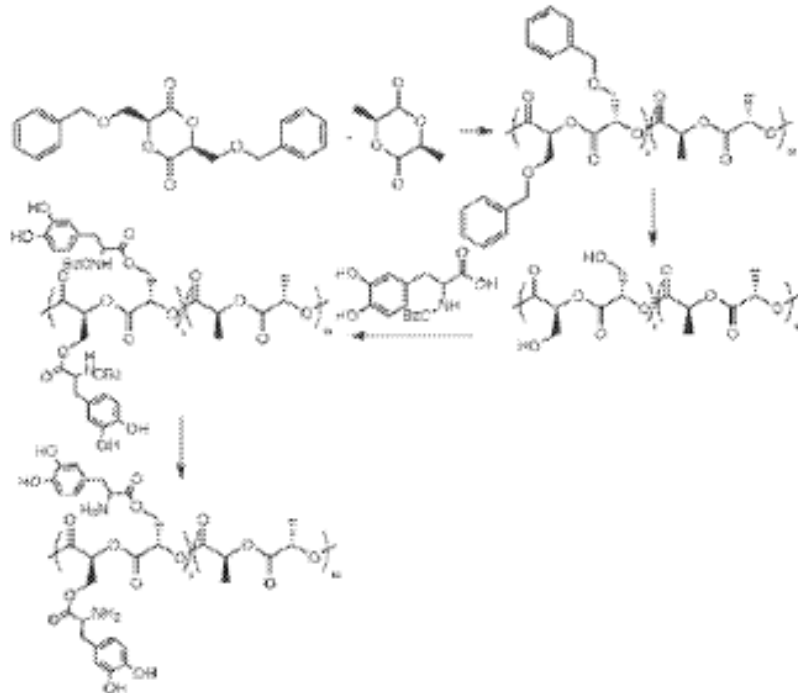
15 Los aminoácidos encuentran utilización en formas de realización de la presente divulgación. Los aminoácidos pueden ser tanto utilizados para facilitar la liberación del vehículo de instalación así como para conseguir la adhesión al punto de lesión. Pueden emplearse aminoácidos zwitteriónicos ya sea como una capa o como componente dentro de la capa del agente de HA / activo. El aminoácido zwitteriónico puede ser estar orientado de manera que el lado hidrofóbico del aminoácido zwitteriónico selectivamente facilite la adhesión a la lesión lipofílica. Un ejemplo de un compuesto de utilidad es el aminoácido 3, 4 - L - dihidroxifenilalanina (L-DOPA), un derivado de la tirosina encontrado en altas concentraciones de las proteínas "glue" de los mejillones.

25 Las adhesiones proteínicas denominadas MSCRAMMs (componentes de superficies microbianas que reconocen las moléculas matrices adhesivas) pueden también ser empleadas como bioadhesivo en la segunda composición de revestimiento. Las MSCRAMMS son producidas naturalmente por patógenos para iniciar la adhesión a la matriz extracelular anfitriona para iniciar la infección. Estas proteínas de superficie adhesivas pueden ser aisladas o sintetizadas utilizadas o bien como una capa separada o en la composición del HA / agente activo para facilitar la adhesión en el punto de la lesión.

En algunas formas de realización, el bioadhesivo puede incluir una fracción del catecol. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, L-DOPA, D-DOPA, dopamina o carbidopa.

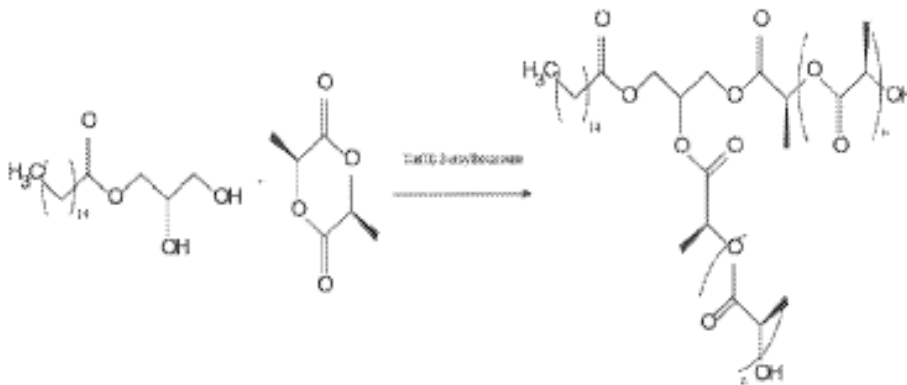
30 Un ejemplo de este tipo de polímero modificado de manera adhesiva es capaz de incluir polímeros, pero no se limitan a, L-DOPA (L-3, 4 - dihidroxifenilalanina) PLA modificado (ácido poliláctico), o PLGA poli (láctido - co - glicólido).

35 En algunas formas de realización, el bioadhesivo puede incluir una fracción del catecol. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, L-DOPA, D-DOPA, dopamina o carbidopa. Un ejemplo de este tipo de polímero modificado adhesivamente es L-DOPA (L - 3, 4 - dihidroxifenilalanina) PLA modificado (ácido poliláctico) o PLGA (poli (láctido - co - glicólida) que presenta la siguiente estructura general:



Otro ejemplo de un polímero biodegradable modificado de forma adhesiva es un PLA / PLGA modificado de éster graso, que presenta la siguiente estructura:

5



En la forma de realización anterior, otros ejemplos de fracciones adhesivas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, monopalmitato (mostrado arriba), monoestearina, glicerol, a, a'-dilaurino o alcohol de isostearilo.

10 Otra clase concreta de bioadhesivos son los mucoadhesivos. El término "*mucoadhesivo*" designa un componente que muestra afinidad, con una superficie mucosa.

Los polímeros mucoadhesivos son típicamente polímeros con tipos de enlace de hidrógeno. Véase <http://en.wikipedia.org/wiki/Bioadhesive#Mucoadhesion>. La mucoadhesión es la capacidad de los materiales para adherirse a las membranas mucosas en el cuerpo humano y proporcionar una retención temporal. "Propiedades microadhesivas excelentes son típicas para polímeros hidrofílicos que incorporan grupos cargados y / o grupos funcionales no iónicos capaces de formar enlaces de hidrógeno con superficies mucosas". [Macromol Biosci. 2001 Jim 14; 1J (6): 748 - 64, doi: 10,1002 / mabi. 201000388. Epub 27 diciembre 2010].

15 Ejemplos de mucoadhesivos apropiados incluyen, pero no se limitan, polisacáridos que incluyen, por ejemplo, dextran, dextrano, dextrina, pectina, amilopectina, sorbitol, sucrosa, xilitol, polisacáridos hidratados aniónicos, por ejemplo, gelano, curdiano, XM-6 y goma de xantana (Xantural® disponible en CPKelco, A Huber Company, en Atlanta, GA); agar, gomas, que incluyen, por ejemplo, goma de guar o goma del algarrobo; sales de ácido algínico, por ejemplo alginato de sodio o alginato de magnesio, y geles hidratados de los mismos; celulosa, por ejemplo

metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; hidroxipropilcelulosa (Klucel™ disponible en Ashland de Covington, KY); chitosan, proteínas como gelatina; carbohidratos por ejemplo almidón; etc.

Polisacáridos de utilidad incluidos en la presente memoria incluyen polisacáridos de Aloe vera.

5 En la presente memoria encuentran utilidad hidrogeles e incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (PVP), poliacrilato, chitosan, glicoles de polialquileño, por ejemplo polietilenglicol (PEG), polietilenglicol / dextrano aldehído, óxidos de polialquileño, por ejemplo óxido de polietileno y óxido de polipropileno, ésteres de polivinilo, por ejemplo acetato de polivinilo, metacrilato de polihidroxietilo, alcohol de polivinilo y éter de polivinilo, polianiones con una densidad de carga elevada, por ejemplo homopolímeros y copolímeros reticulados o no reticulados de ácido (metacrílico) por ejemplo Noveón AA - 1 Policarbofilo que es un polímero de ácido acrílico reticulado con divinilglicol, 10 copolímeros de ácido acrílico por ejemplo copolímeros acrílicos de ácido - co - acrilamida (P (AA - co - AM), y derivados del ácido poliacrílico, por ejemplo sales y ésteres de los mismos, por ejemplo polímeros de Carbopol® que son homo y copolímeros de ésteres (met) acrílicos; etc. Derivados de muchos de estos polímeros también pueden emplearse en la presente invención. Véase, por ejemplo, la Patente estadounidense No. 6391 033.

15 En la Solicitud de Patente estadounidense transferida legalmente No. 5,693,034 de Buscemi et al., se divulgan hidrogeles.

Para un análisis de la mucoadhesión del ácido poliacrílico véase el documento Mecanismos de Mucoadhesión de Hidrogeles de Poli (Acido acrílico) de Haesun Park y Joseph R. Robinson, Pharmaceutical Research 1987, Vol. 4, No. 6, 457 - 464.

20 Otro bioadhesivo son partículas de minigel de poli (NIPAM) (poli (N - isopropilacrilamida). Este polímero tiene la propiedad de ser un estado líquido a temperatura ambiente y un adhesivo a la temperatura corporal. Véase "Preparación y Propiedades de Expansión" (NIPAM) "Minigel" Preparados por Polimerización de Suspensión Inversa", Dowding, John et al., Journal of Colloid and Interface Science 221, 268 - 272 (2000), disponible en línea en <http://www.idealibrary.com>.

25 Para una mejor retención sobre una superficie de un dispositivo médico se pueden emplear diversas técnicas. De modo ventajoso, las partículas de minigel son reticuladas o mezcladas con un polímero de peso molecular más alto para que pueda aplicarse un tiempo de retención suficiente del minigel al dispositivo médico durante su instalación o se pueden emplear partículas de minigel no reticuladas en una red polimérica reticulada.

Por ejemplo, un minigel no reticulado, por ejemplo poli (n - isopropilacrilamida) se puede emplear con el producto de reacción de un polímero de vinilo. Véase la Patente estadounidense transferida legalmente No. 5,693,034.

30 La poli (N - isopropilacrilamida) también puede ser mezclada con un polímero de peso molecular más alto, por ejemplo un polímero de hidrogel de peso molecular más alto. Ejemplos de hidrogeles que pueden ser mezclados con poli (n - isopropilacrilamida) incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, poliacrilamida, óxido de polietileno, ácido poliacrílico, poli (sodio - 4 - esti renesulfonato), poli (3 - ácido hidroxibutílico), e - hidroxilmetacrilato.

35 Estos bioadhesivos se divulgan en la Solicitud de Patente estadounidense pendiente con la actual, transferida legalmente, No. 2002/0095396, depositada el 16 de agosto de 2011, y que reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional estadounidense No. 61/394104 depositada el 18 de octubre de 2010.

Otro mucoadhesivo, xiloglicano, se divulga en la Publicación de Patente estadounidense No. 20120088 726. Glicerol, que se puede emplear en combinación con cualquiera de los mucoadhesivos anteriores, se ha encontrado que incrementa la mucoadherencia del xiloglicano.

40 Otros bioadhesivos se divulgan en la Publicación de Patente estadounidense No. 2010/00316712, y en Tao et al., "Microdispositivos bioadhesivos de poli (metil metacrilato) para una distribución controlada de fármacos", Journal of Controlled Release, 88, (2003), 215 - 228; Sekiyama et al., "Trasplante sin Sutura Novedoso de Membrana Amniótica Secada por Congelación Revestida con Bioadhesivo para Reconstrucción de Superficies Oculares", Investigative Ophthalmology & Visual Science, abril 2007, Vol. 48, No. 4, 1528 - 1534; y Lim et al., "Las propiedades adhesivas de las proteínas adhesivas de mejillones híbridos recombinantes coacervados", Biomaterials, 31, (2010), 3715 - 3722.

45 En la presente memoria se puede emplear cualquier material biodegradable que no forme una capa adhesiva. Estos materiales biodegradables se descomponen y pierden su integridad *in vivo*. Ejemplos de polímeros biodegradables apropiados incluyen, pero no se limitan a, poli (amidas), por ejemplo poli (ámido) y poli (péptidos), poli (ésteres), por ejemplo poliláctido incluyendo poli (DL - láctido) y poliglicólido y copolímeros de los mismos, por ejemplo poliláctido - co - glicólido incluyendo poli (DL - láctido - co - glicólido), poli (L - láctido - co - glicólido), poli (caprolactona) y poliláctido - co - caprolactona incluyendo poli (DL - láctido - co - caprolactona) y poli (L - láctido - co - caprolactona), poli (anhídridos), poli (ortoésteres), poli (carbonatos), incluyendo policarbonatos derivados de la tirosina, polihidroxivalerato, polihidroxibutirato, polihidroxibutirato - co - valerato, y derivados químicos de los mismos (sustituciones, adiciones de grupos químicos, por ejemplo, alquilo, alquileño, hidroxilaciones, oxidaciones, y otras 55 modificaciones realizadas de forma rutinaria por los expertos en la materia), copolímeros y mezclas de los mismos.

También pueden emplearse en la presente invención elementos metálicos biodegradables. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, hierro (Fe) y magnesio (Mg) y aleaciones de los mismos. Ejemplos de aleaciones metálicas biodegradables apropiadas incluyen, pero no se limitan a, Fe₃₀Mn (Mn = manganeso) y Fe₃₀Mn₆Si (Si = silicio).

5 Algunos de los bioadhesivos pueden formar un revestimiento permanente sobre el stent mientras que otros formarán un revestimiento temporal del stent. En los casos en los que sea conveniente retirar el stent después del tratamiento, puede ser conveniente seleccionar un bioadhesivo temporal.

Por ejemplo, pueden ser utilizados cuando sea conveniente una adhesión temporal hidrogeles y proteínas, carbohidratos, glicoproteínas y mucopolisacáridos que pueden ser utilizados para formar hidrogeles.

10 Los bioadhesivos permanentes pueden ser materiales reticulados que sean generados por medio de un proceso de "mezclar para activar".

El L-DOPA, anteriormente analizado, se puede utilizar para formar un bioadhesivo permanente reticulado de manera covalente sobre la superficie del dispositivo médico.

Aunque es preferente emplear una capa de revestimiento biodegradable sobre la capa bioadhesiva, para algunos bioadhesivos puede ser factible emplearlos sin la capa de revestimiento biodegradable.

15 Se pueden incorporar agentes terapéuticos en la capa de revestimiento de bioadhesivo, la capa de revestimiento biodegradable, o en ambas.

En la presente invención pueden ser utilizados diversos agentes terapéuticos dependiendo del estado en el que sean tratados. Según se utiliza en la presente invención, los términos "agente terapéutico", "fármaco", "agente activo farmacéutico", "material activo farmacéutico", "agente beneficioso", "agente bioactivo" y otros términos relacionados
20 pueden ser utilizados de modo intercambiable en la presente invención e incluyen agentes terapéuticos genéricos, agentes terapéuticos no genéricos y células. Un fármaco puede ser utilizado en solitario o en combinación con otros fármacos. Los fármacos incluyen materiales genéticos, materiales no genéticos y células.

Un agente terapéutico puede ser un fármaco u otro producto farmacéutico, por ejemplo agentes no genéticos, agentes genéticos, material celular, etc. Algunos ejemplos de agentes terapéuticos no genéticos apropiados
25 incluyen, pero no se limitan: agentes antitrombogénicos, por ejemplo heparina, derivados de la heparina, promotores del crecimiento celular vascular, inhibidores del factor del crecimiento, etc. Cuando un agente incluya un agente terapéutico genético, por ejemplo un agente genético puede incluir, pero no limitarse a: ADN, ARN y sus respectivos derivados y / o componentes; proteínas de erizo, etc. Cuando un agente terapéutico incluya un material celular, el material celular puede incluir pero no limitarse a: células de origen humano y / o de origen no humano así como sus
30 respectivos componentes y / o sus derivados.

Otros agentes activos incluyen, pero no se limitan a, sustancias antiproliferativas, antimetabólicas, antiinflamatorias, antiplaquetarias, anticoagulantes, antifibrinas, antiproliferativas, antibióticas, antioxidantes y antialérgicas, así como combinaciones de estas.

Ejemplos de agentes antineoplásicos / antiproliferativos / antimetabólicos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel (por
35 ejemplo TAXOL® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), la familia de fármacos olímús que incluyen sirolímús (rapamicina), biolímús, (derivados de sirolímús), everolímús (derivado del sirolímús), zotarollímús (derivado del sirolímús) y tacrolímús, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, 5 - fluorouracil, clorhidrato de doxorubicina, mitomicina, cisplatina, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina, e inhibidores de la timidina quinasa. Aunque son conocidas por los expertos en la materia las propiedades preventivas y de tratamiento
40 de las sustancias terapéuticas precedentes, las sustancias o agentes se ofrecen a modo de ejemplo y no pretenden ser limitativas. Otras sustancias terapéuticas son igualmente aplicables para ser utilizadas en los procedimientos y composiciones divulgadas. Véanse las Solicitudes de Patentes estadounidenses transferidas legalmente Nos. 2010/00087783, 2010/0069838, 2008/0071358, y 2008/0071350. Véanse también las solicitudes de Patente estadounidenses transferidas legalmente Nos. 2004/0215169 y 2009/0098176, y la Patente estadounidense No.
45 6,805.898.

También existen derivados de muchos de los compuestos antes citados que se emplean como agentes terapéuticos y, por supuesto, pueden emplearse también mezclas de agentes terapéuticos.

Para su aplicación, el agente terapéutico puede ser disuelto en un disolvente o en una mezcla codisolvente junto con el material polimérico bioadhesivo o biodegradable.

50 Disolventes apropiados incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida (DMF), acetato de butilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), acetona, acetonitrilo, dimetil sulfoxido (DMS), acetato de butilo, etc.

Los stents de acuerdo con la invención son fabricados utilizando cualquier procedimiento convencional que pueda, en primer término, implicar la extrusión de un miembro tubular o el plegado de una hoja de un miembro apropiado y

el corte de un patrón de stent dentro de aquél, por ejemplo mediante corte por láser, grabado al ácido y procedimiento similar. También se utilizan en la presente invención stents trenzados.

5 El stent puede ser revestido por un material bioadhesivo disolviendo en primer término el material de una mezcla de disolvente o codisolvente apropiada y a continuación revistiendo el stent mediante pulverización, inmersión, pintura o procedimiento similar.

Disolventes polares apropiados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes que incluyen metanol, etanol e isopropanol y agua.

10 Otros disolventes apropiados incluyen tetrahidrofurano, cloroformo, tolueno, acetona, isooctano, 1, 1, 1, -tricloroetano, o una mezcla de los mismos. Se puede emplear acetona ya sea con sistemas polares o no polares y es mezclada con ambos tipos de disolventes.

El stent es a continuación revestido con la capa biodegradable externa disolviendo el material en un disolvente apropiado y a continuación procediendo a su revestimiento mediante pulverización, cepillado, pintado o procedimiento similar.

15 Ejemplos de técnicas de procedimientos específicas que se pueden emplear en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, técnicas de revestimiento de Solicitud *ex professo*, técnicas de revestimiento MicroPen y tecnologías de revestimiento de escritura directa M³D.

El bioadhesivo puede ser aplicado al stent para encapsular el entero stent, para revestir solo la superficie / diámetro exterior del stent o revestir zonas específicas del stent, por ejemplo, abocinamientos del stent.

20 En una forma de realización el stent está provisto de unas cavidades / agujeros / pocillos para cerrar herméticamente el bioadhesivo dispuesto en las cavidades.

El stent puede entonces ser cargado en el sistema de instalación de stent utilizando técnicas de carga de stent convencionales.

25 La capa de adhesivo proporciona una adhesión entre el stent y la luz y / o lesión. La capa polimérica biodegradable externa impide la autoadhesión del stent revestido de forma bioadhesiva durante su manipulación, almacenaje e instalación, *in situ*.

La capa polimérica biodegradable externa permite también que el stent sea cargado dentro de un sistema de instalación de cualquier manera convencional.

30 Una vez que el stent ha sido desplegado dentro del cuerpo del paciente, la capa polimérica biodegradable se erosiona, dejando al descubierto la capa bioadhesiva que permite la adhesión del stent en el punto de tratamiento deseado impidiendo así la migración no deseable del stent.

35 Los revestimientos pueden ser empleados en cualquier stent incluyendo, pero no limitados a, stents endoscópicos, pulmonares y vasculares. Ejemplos de stents endoscópicos incluyen, pero no se limitan a, stents esofágicos, pancreáticos, gastrointestinales y biliares. Un ejemplo específico de un stent sobre el cual pueden ser empleados los revestimientos de la invención es el stent esofágico Polyflex® disponible en Boston Scientific. Se describen stents Polyflex® en la Publicación de Patente estadounidense transferida legalmente No. 2009/00082840. También se divulgan en la presente invención procedimientos de carga de stents en un dispositivo de instalación.

La invención también puede ser empleada en stents uretrales, ureterales, y traqueales.

40

45

REIVINDICACIONES

- 1.- Un stent, comprendiendo el stent:
- 5 una primera composición de revestimiento que comprende al menos un bioadhesivo; y
- una segunda composición de revestimiento dispuesta sobre la primera composición de revestimiento, comprendiendo la segunda composición de revestimiento al menos un material biodegradable;
- en el que dicho stent comprende un revestimiento de silicona; estando dispuesto dicho revestimiento de silicona por debajo de dicha primera composición de revestimiento que comprende dicho bioadhesivo.
- 2.- El stent de la reivindicación 1, en el que dicho bioadhesivo es un mucoadhesivo.
- 3.- El stent de la reivindicación 2, en el que dicho mucoadhesivo comprende al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en homo y copolímeros de ácido acrílico y ácido acrílico reticulado, polisácaridos, celulosas y mezclas de los mismos.
- 10 4.- El stent de la reivindicación 2, en el que dicho mucoadhesivo comprende un hidrogel.
- 5.- El stent de la reivindicación 1, en el que dicho material biodegradable es un polímero que comprende al menos un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en poliláctido y poliláctido - co - glicólido.
- 15 6.- El stent de la reivindicación 1, en el que dicho material biodegradable comprende un elemento metálico biodegradable el cual, de modo preferente, comprende al menos uno entre hierro y magnesio y aleaciones de los mismos.
- 7.- El stent de la reivindicación 1, en el que dicho stent comprende un miembro seleccionado entre el grupo que consiste en stents esofágicos, stents pancreáticos, stents biliares, stents duodenales, stents colónicos, y stents de las vías respiratorias.
- 20 8.- El stent de la reivindicación 1, en el que dicho stent presenta unas porciones terminales opuestas, al menos una de dichas porciones terminales comprende un abocinamiento.
- 9.- El stent de la reivindicación 8, en el que dicho stent presenta un extremo proximal y un extremo distal; comprendiendo dicho extremo proximal y dicho extremo distal unas porciones terminales opuestas, dicho extremo distal comprende al menos una de dichas porciones terminales opuestas de dicho stent que comprende dicho abocinamiento.
- 25 10.- El stent de la reivindicación 1, en el que dicho revestimiento de silicona está dispuesto sobre una superficie interna del stent, por debajo de dicha primera composición de revestimiento que comprende dicho bioadhesivo.
- 11.- El stent de la reivindicación 1, en el que el stent comprende una superficie externa y una superficie interna, el bioadhesivo está dispuesto sobre al menos una porción de la superficie externa del stent.
- 30 12.- El stent de la reivindicación 8, en el que dicho bioadhesivo es aplicado sobre dicho abocinamiento.
- 13.- El stent de la reivindicación 1, en el que dicho bioadhesivo es reticulado.
- 14.- El stent de la reivindicación 1, en el que dicho bioadhesivo es temporal.
- 15.- Un procedimiento de fabricación de un stent, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- 35 la provisión de un stent con una superficie interna y una superficie externa;
- la aplicación de un bioadhesivo al menos sobre una porción de dicha superficie externa de dicho stent;
- la aplicación de un revestimiento biodegradable sobre dicho bioadhesivo; y
- la aplicación de un revestimiento de silicona sobre dicho stent antes de la aplicación de dicho bioadhesivo.

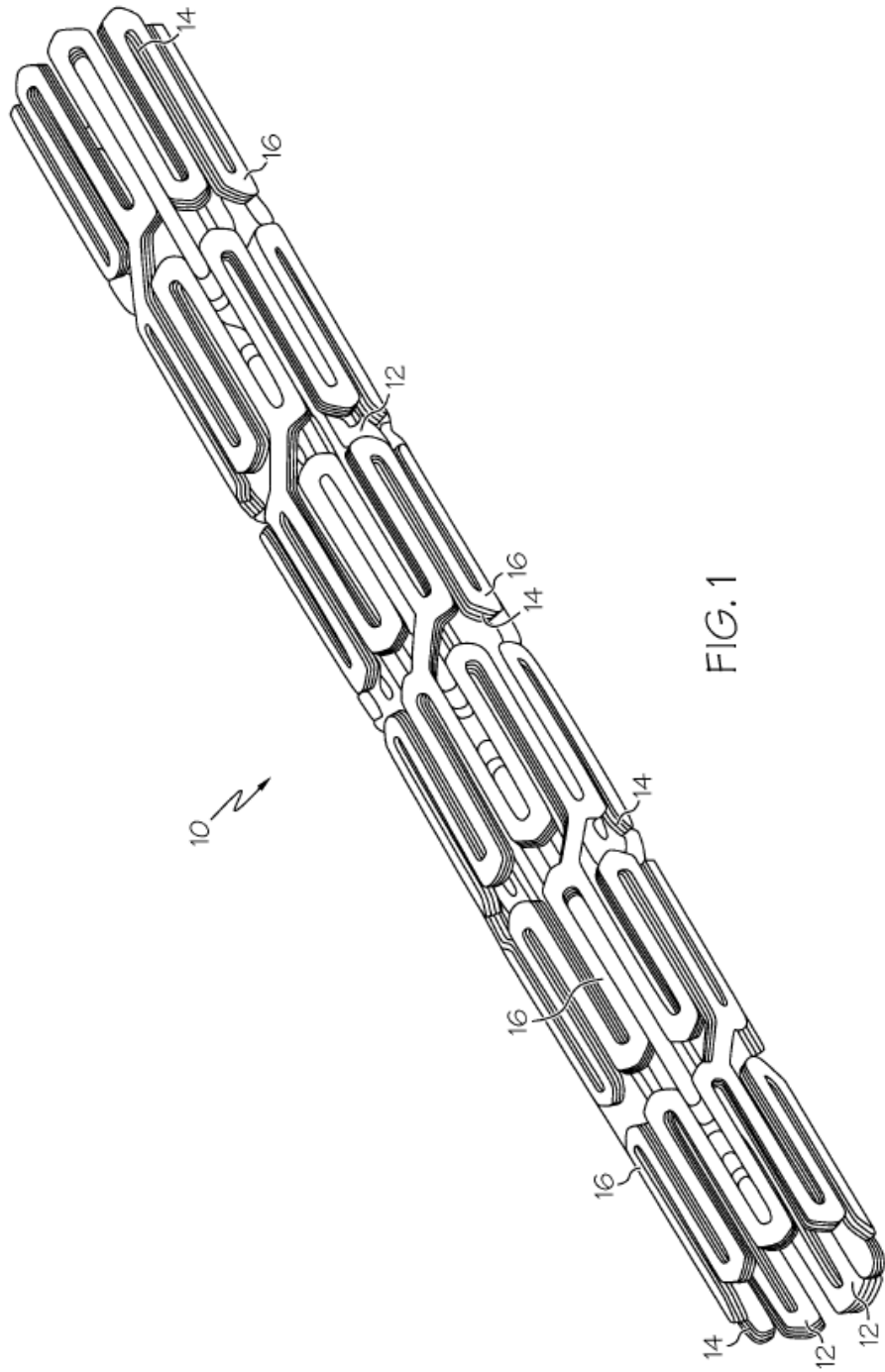


FIG. 1

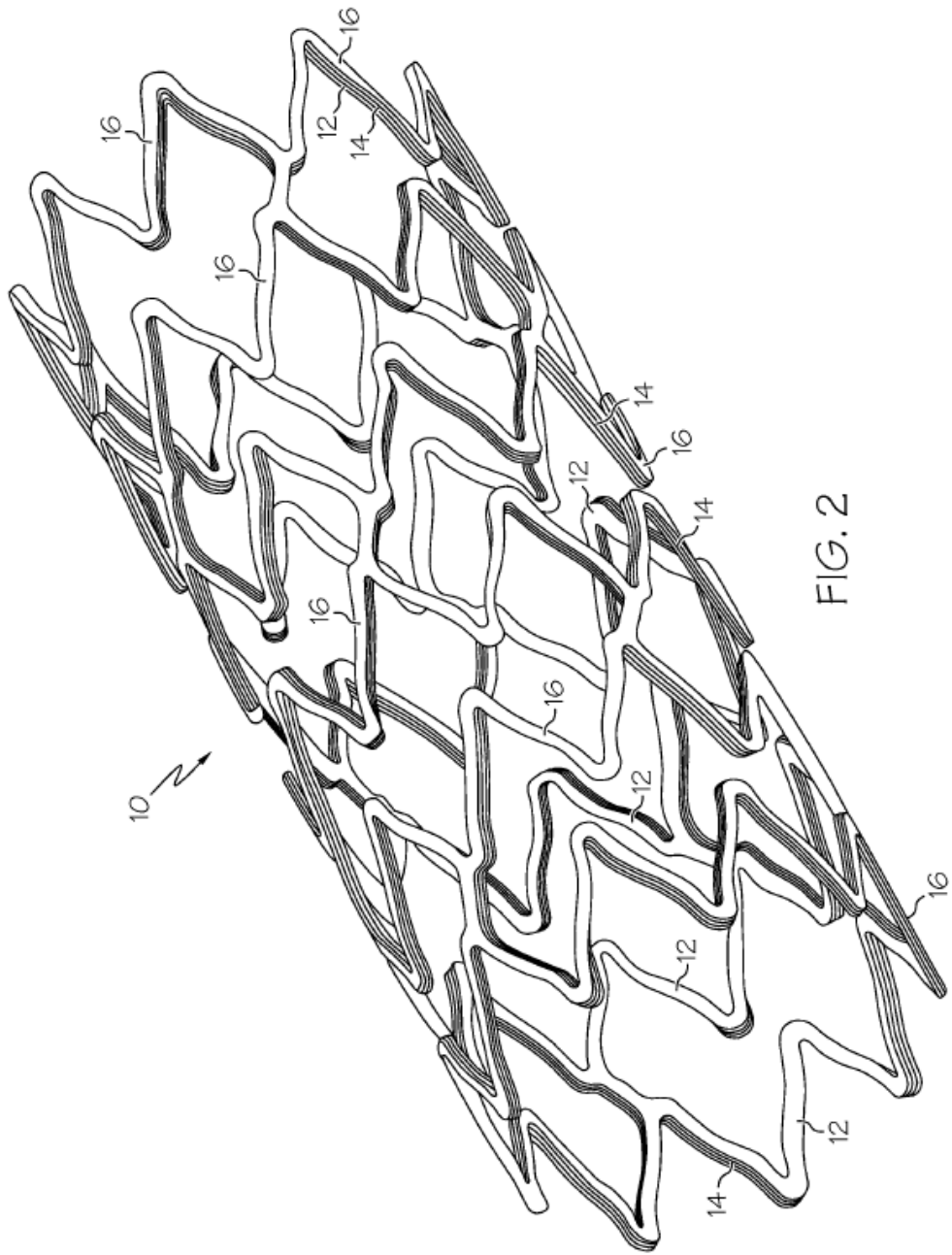


FIG. 2

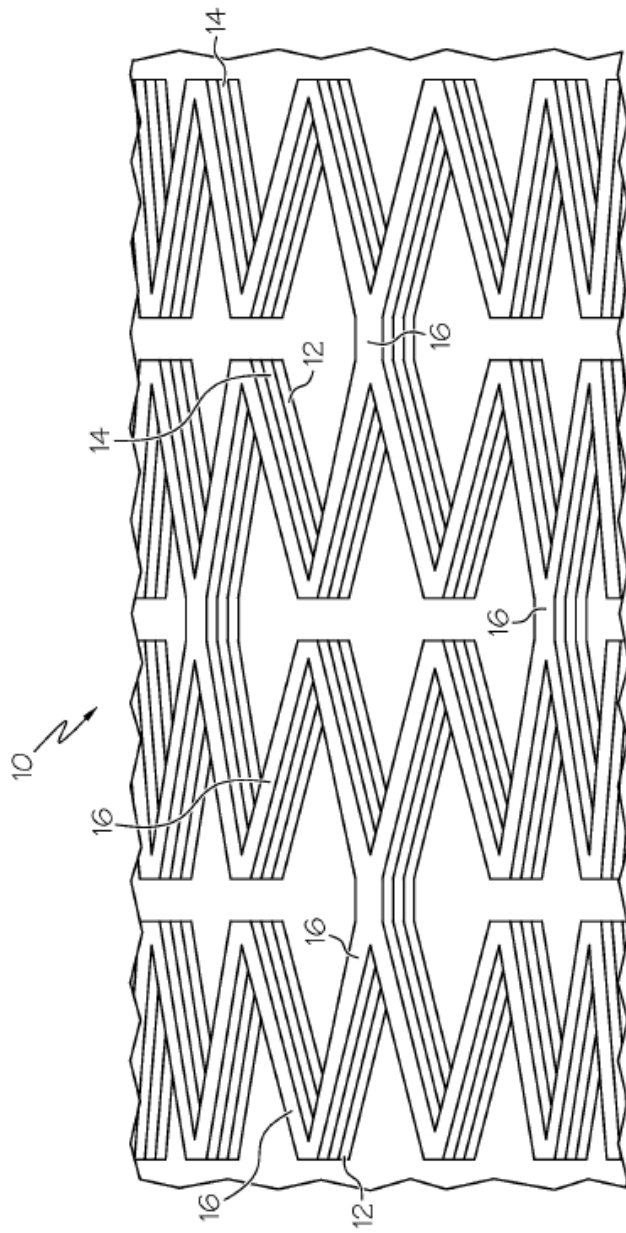


FIG. 3

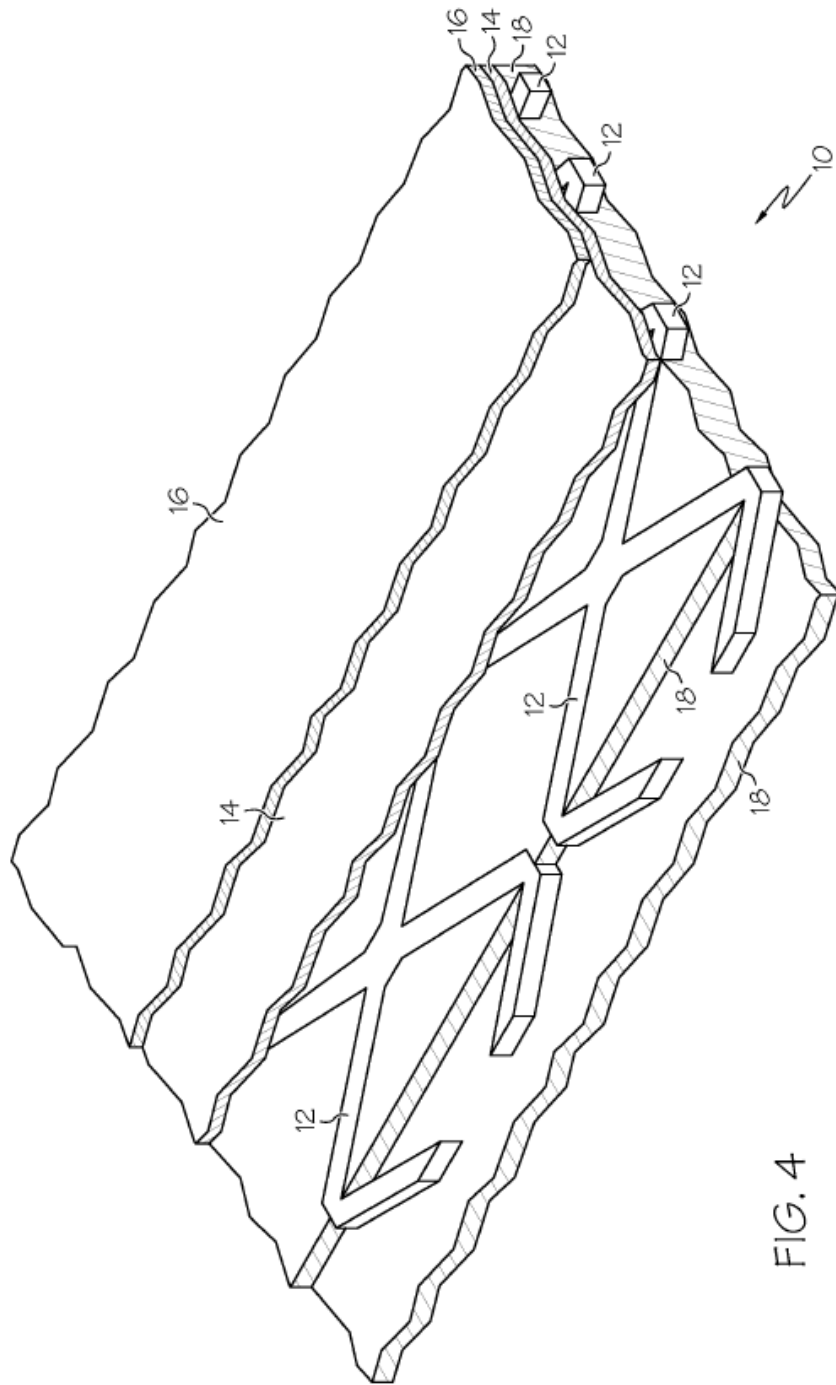


FIG. 4

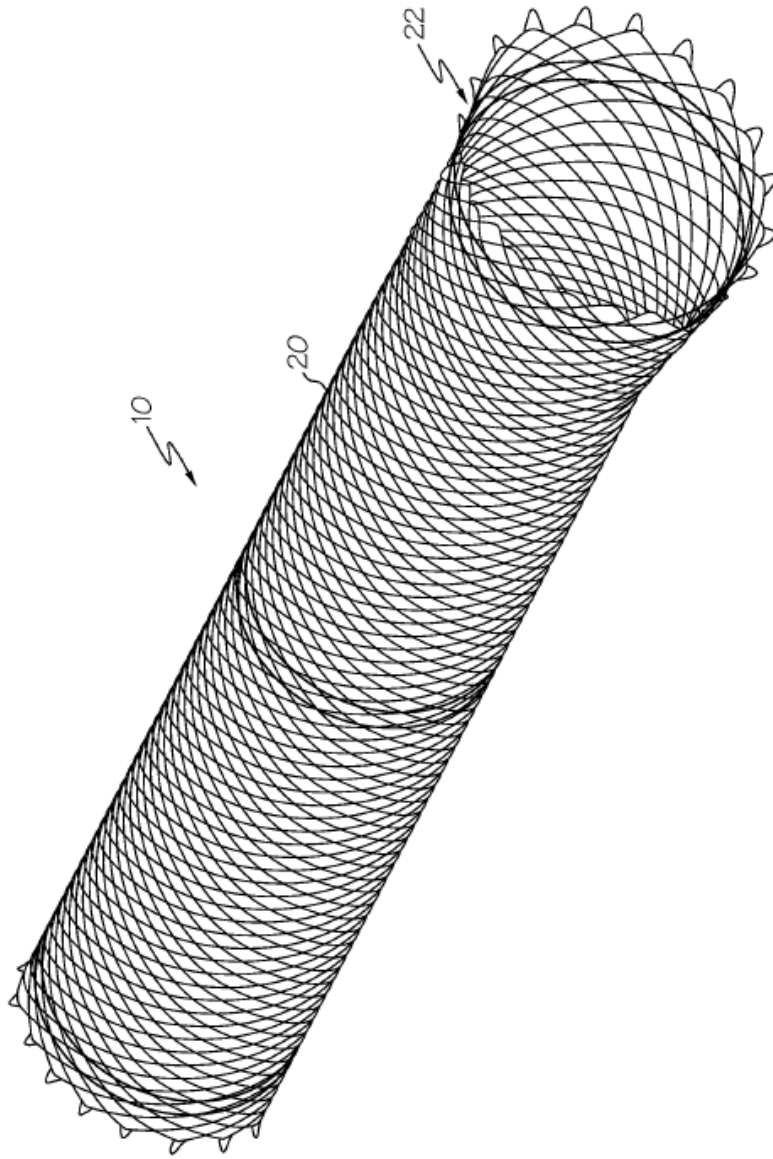


FIG. 5

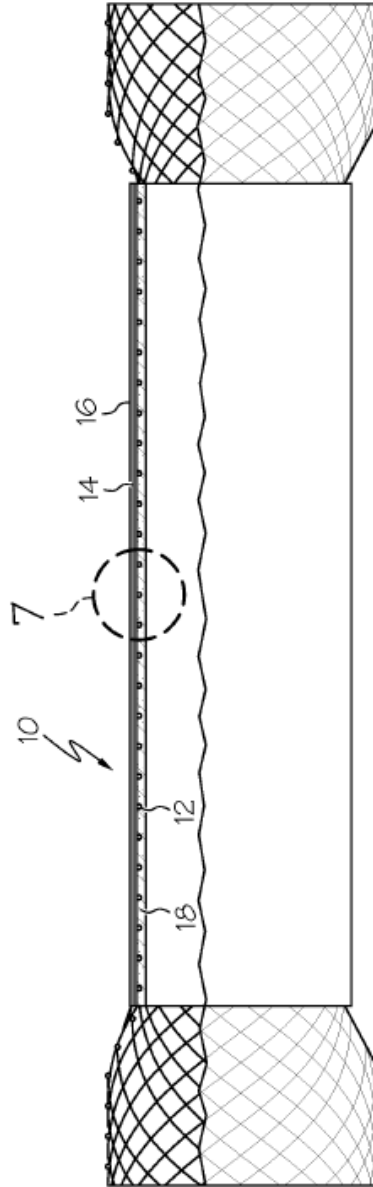


FIG. 6

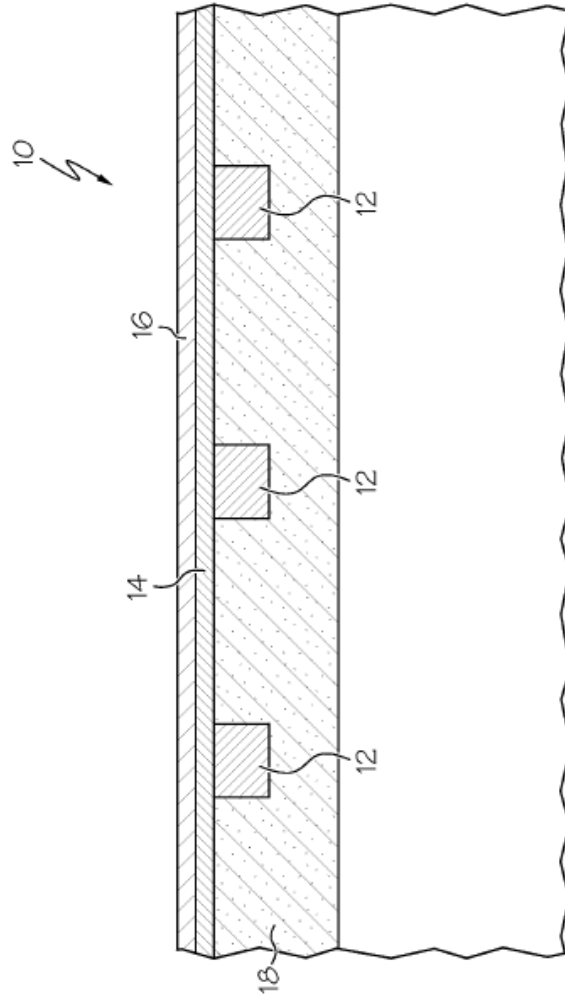


FIG. 7

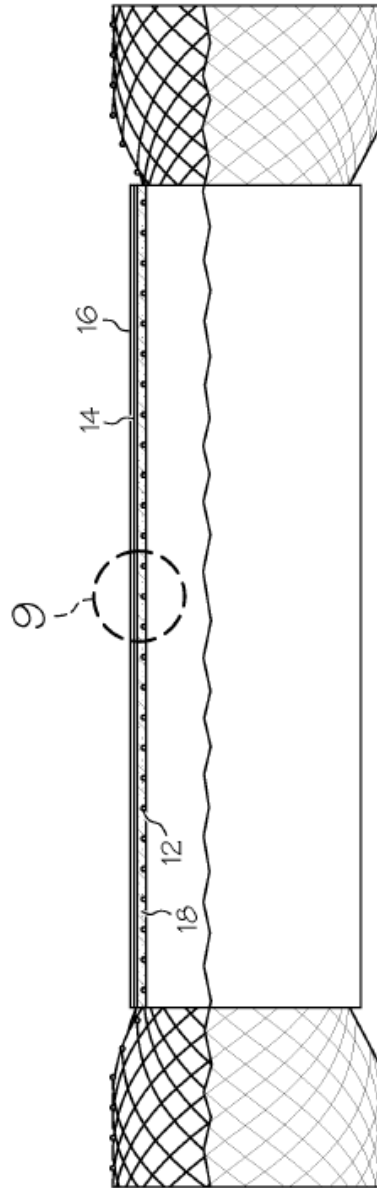


FIG. 8

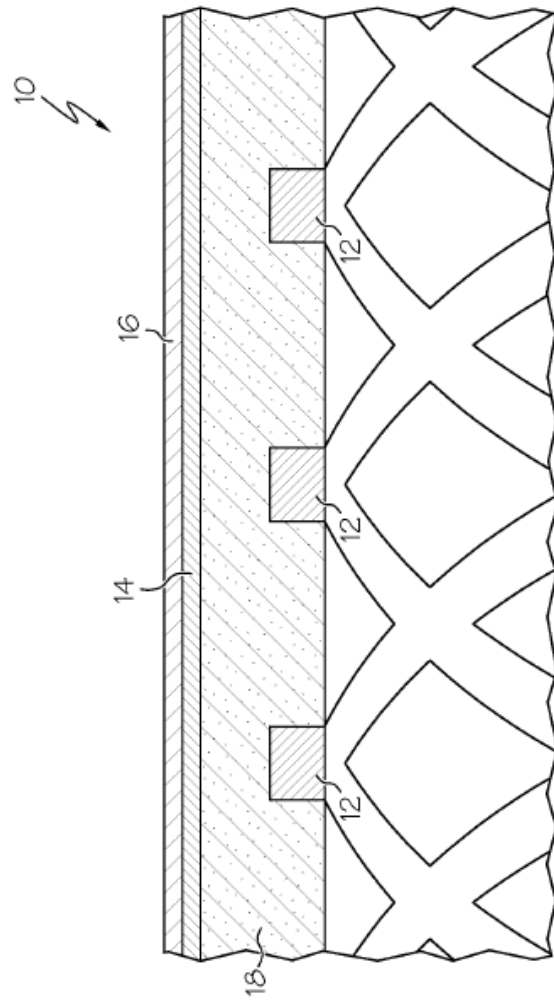


FIG. 9