

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 392**

51 Int. Cl.:

A61F 2/90 (2013.01)

A61F 2/95 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2010** **E 16167974 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018** **EP 3081196**

54 Título: **Bucle integrado de recuperación de endoprótesis adaptado para extracción por agarre y/o ensartado optimizado**

30 Prioridad:

21.09.2009 US 244206 P

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

14.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WOOD, MARK;
AMOS, DEVON y
NORTON, PAUL, K.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 672 392 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

Bucle integrado de recuperación de endoprótesis adaptado para extracción por agarre y/o ensartado optimizado

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a endoprótesis implantables que tienen un elemento o bucle de recuperación de endoprótesis para la fácil recuperación y/o recolocación de la endoprótesis implantada.

Antecedentes de la invención

10 Una prótesis intraluminal es un dispositivo medico usado en el tratamiento de conductos corporales enfermos. Un tipo de prótesis intraluminal utilizada en la reparación y/o tratamiento de enfermedades en diversos vasos corporales es una endoprótesis. Una endoprótesis es un dispositivo tubular generalmente longitudinal formado de material biocompatible que es útil para abrir y soportar diversos conductos en el cuerpo. Por ejemplo, las endoprótesis pueden ser utilizados en el sistema vascular, tracto urogenital, tracto esofágico, tubos traqueales/bronquiales y conducto de bilis, así como en una diversidad de otras aplicaciones en el cuerpo. Estos dispositivos son implantados dentro del vaso para abrir y/o reforzar secciones del conducto en colapso o parcialmente ocluidas.

15 Las endoprótesis incluyen generalmente una configuración flexible abierta. Esta configuración permite que la endoprótesis sea insertada a través de vasos curvados. Además, esta configuración permite que la endoprótesis sea configurada en un estado comprimido radialmente para implantación intraluminal de un catéter. Una vez adecuadamente situado adyacente al vaso dañado, la endoprótesis es expandida radialmente de manera que soporta y refuerza el vaso. La expansión radial de la endoprótesis se puede conseguir inflando un balón unido al
20 catéter o la endoprótesis puede ser de la variedad de autoexpansión, que se expande radialmente una vez desplegado.

Los sistemas de recuperación anteriores, por ejemplo, como se describe en la patente US 6.821.291, concedida a Bolea et al., puede parecer de uso fácil, pero con frecuencia está limitada a una herramienta concreta para extracción y/o requiere ciertas técnicas sensibles para el usuario, tales como torsión o giro con el fin de recolocar o
25 retirar la endoprótesis. Además, en endoprótesis pequeños, tales como endoprótesis biliares, la separación entre segmentos de endoprótesis convencionales es generalmente menor que el tamaño de fórceps o pinzas estándar, haciendo incluso difícil agarrar una parte de la endoprótesis.

El documento WO 2006/081448 A1 divulga una endoprótesis implantable que incluye un elemento de recuperación de la endoprótesis para reposicionar o recuperar la endoprótesis después de que se haya implantado en un lumen corporal. La endoprótesis incluye una endoprótesis tubular distensible que tiene una estructura tubular que tiene una pared tubular definida por una superficie interior y una superficie exterior y que tiene extremos abiertos opuestos, y un elemento de recuperación de la endoprótesis que comprende un elemento alargado que comprende una base perimetral generalmente circular y una proyección conformada que tiene un primer y segundo elementos separados que extienden de manera aguda o perpendicular desde la base y conectados mediante porción apical.
35 La fuerza ejercida sobre la proyección conformada provoca la contracción o expansión de la base circular.

El documento WO 2006/124541 A2 describe una endoprótesis trenzada que tiene un bucle integral de recuperación y recolocación. La endoprótesis incluye una pluralidad de alambres que tienen extremos primero y segundo trenzados entre sí en un patrón trenzado para formar una endoprótesis tubular que tiene extremos opuestos abiertos primero y segundo, no traumáticos, teniendo cada extremo abierto una circunferencia. Los extremos de un primer y segundo alambres están dispuestos en el segundo extremo abierto del endoprótesis y los alambres están dispuestos en bucle en el segundo extremo abierto del endoprótesis de manera que ninguno abierto de la endoprótesis, de manera que ninguno de los extremos del primer o segundo alambres están expuestos en la circunferencia del segundo extremo abierto de la endoprótesis; en el que al menos dos de dichos alambres están formados en un bucle de recolocación y/o recuperación que tiene una porción alargada circunferencialmente
40 dispuesta en dicho primer extremo abierto opuesto.
45

Sumario de la invención

Se proporciona una endoprótesis como se indica en la reivindicación independiente. Las reivindicaciones dependientes definen realizaciones.

50 La presente invención proporciona un dispositivo implantable, por ejemplo, una endoprótesis, incluyendo una endoprótesis trenzada, que tiene un elemento de recuperación y/o recolocación. El dispositivo implantable está formado de uno o más filamentos alargados enrollados o trenzados para formar un dispositivo tubular que tiene, opuesto al primer extremo abierto, un segundo extremo abierto, y un cuerpo tubular entre ellos. El dispositivo tiene

una superficie interior y una superficie exterior. El elemento de recuperación y/o recolocación incluye una parte alargada que se extiende desde el primer extremo abierto y el elemento de recuperación y/o recolocación que se entrelaza circunferencialmente alrededor del primer extremo abierto de tal manera que la fuerza ejercida sobre la parte alargada causa la contracción radial del dispositivo.

5 En otro aspecto de la presente invención, uno o más filamentos alargados están enrollados o trenzados para formar un dispositivo o endoprótesis implantable tubular que tiene un elemento de recuperación y/o recolocación y un primer extremo abierto y un segundo extremo abierto opuestos, teniendo cada extremo abierto una circunferencia y un cuerpo tubular dispuesto entre ellos. El primer extremo abierto está definido por series de bucles de extremos cerrados. El elemento de recuperación y/o recolocación tiene una primera sección que incluye
10 al menos un bucle alargado de extremos cerrados que se extiende desde el primer extremo abierto, y una segunda sección que emerge del cuerpo tubular trenzado, entretrejida con al menos un bucle de extremos cerrados y que se extiende integralmente hasta la primera sección, por lo que la fuerza ejercida sobre el bucle alargado de extremos cerrados origina la contracción radial del dispositivo tubular.

También se divulga un procedimiento para producir un dispositivo o endoprótesis tubular implantable, enrollado o
15 trenzado, que tiene primer y segundo extremos opuestos y que tiene un bucle integral de recuperación y/o recolocación. El procedimiento de producir el dispositivo o endoprótesis tubular enrollado o trenzado incluye los pasos de seleccionar un único filamento alargado biocompatible que tenga extremos opuestos; formar un elemento de recuperación y/o recolocación a partir del único filamento, que comprende un bucle alargado que se extiende por encima del primer extremo para permitir el agarre del bucle por un practicante para contraer radialmente la
20 endoprótesis; y enrollar o trenzar el filamento único, opcionalmente con otros filamentos, para formar el dispositivo o endoprótesis.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una vista parcial expandida de una endoprótesis de la técnica anterior.

25 La figura 2 es otra vista de la endoprótesis de la técnica anterior de la figura 1 siendo extraída por un dispositivo de recuperación.

La figura 3 representa una endoprótesis trenzada con diseño de bucle de extremos cerrados que tiene un elemento de recuperación y/o recolocación de la presente invención.

La figura 4 es una vista en perspectiva de un extremo de la endoprótesis de la figura 1 que tiene un elemento de recuperación y/o recolocación de acuerdo con la presente invención.

30 La figura 5 es una vista ampliada del elemento de recuperación y/o recolocación de la presente invención.

La figura 6 es una vista ampliada del elemento de recuperación y/o recolocación de la presente invención siendo extraído por un dispositivo de recuperación.

La figura 7 es otra vista del elemento de recuperación y/o recolocación de la figura 6 en un estado retraído o comprimido.

35 La figura 8 es una vista ampliada del extremo de la endoprótesis de la presente invención incluyendo un elemento de recuperación y/o recolocación que tiene una porción doblada dirigida hacia fuera.

La figura 9 es una vista lateral del extremo de endoprótesis de la figura 8.

La figura 10 es una vista ampliada del extremo de endoprótesis de la presente invención incluyendo un elemento de recuperación y/o recolocación que tiene una porción doblada dirigida hacia dentro.

40 La figura 11 es una vista ampliada del extremo de endoprótesis de la presente invención que incluye un elemento de recuperación y/o recolocación que tiene una parte retorcida dirigida hacia fuera.

La figura 12 es una vista ampliada del extremo de endoprótesis de la presente invención que incluye un elemento de recuperación y/o recolocación que tiene una parte retorcida dirigida hacia dentro.

Descripción detallada

45 La figura 1 representa una endoprótesis **10** de la técnica anterior que incluye un bucle **12** de recuperación y/o recolocación. El bucle **12** de recuperación y/o recolocación incluye dos alambres **14**, **18** que están circunferencialmente dispuestos alrededor del extremo **16** de la endoprótesis **10**. Los dos alambres **14**, **18** se extienden hacia fuera desde el extremo **16** de la endoprótesis para permitir al acceso a la endoprótesis **10** por un practicante con un dispositivo de recuperación tal como fórceps de dientes de rata o dispositivo de enganche. Los

dos alambres **14, 18** trabajan en conjunto cooperativamente entre sí para cinchar o estrechar el extremo **16** de la endoprótesis **10** y contraer radialmente el cuerpo de la endoprótesis **10** cuando se tira del mismo mediante un dispositivo de recuperación. Concretamente, cuando se accede y se tira de los dos alambres **14, 18** del bucle **12** de recuperación y/o recolocación, los dos alambres **14, 18** se deslizan cada uno por el otro para permitir cinchar el extremo **16** de la endoprótesis. Una vez que el extremo **16** de la endoprótesis está cinchado, entonces la tracción continuada sobre el bucle **12** de recuperación y/o recolocación comprime axialmente o contrae radialmente el cuerpo de la endoprótesis **10** desde el extremo de endoprótesis cinchado hasta el otro extremo. Sin embargo, durante el uso, se tira de ambos alambres **14, 18** conjuntamente para producir la contracción radial de la endoprótesis **10**. Además, estos alambres **14, 18** se deslizan uno alrededor de otro cuando se tira de ellos para permitir la contracción radial de la endoprótesis **10**. El bucle **12** de recuperación y/o recolocación de la técnica anterior puede usar un dispositivo de recuperación tal como fórceps de dientes de rata o gancho para aplicarse a su bucle de recuperación y/o recolocación debido a que los otros dispositivos pueden pinzar los dos alambres **14, 18** e impedir con ello que los dos alambres **14, 18** se deslicen cada uno junto al otro. Otros dispositivos de recuperación útiles incluyen, pero sin limitación a los mismos, alicates de punta de aguja, mordazas radiales o un lazo. Mas detalles de esta endoprótesis **10** de la técnica anterior con su bucle **12** de recuperación y/o recolocación se pueden encontrar en la publicación de la solicitud de patente US 2006/0276887, de Brady et al., en contenido de la cual se incorpora aquí como referencia. Además, un bucle de recuperación y/o recolocación que no está formado integralmente de los alambres trenzados para formar una endoprótesis se describe en la publicación de la solicitud de patente US 2006/0190075, de Jordan et al. La figura 2 muestra la endoprótesis **10** de la técnica anterior siendo extraída (**P**) por un dispositivo de recuperación **300** en dirección alejándose del extremo **16** de la endoprótesis. El dispositivo de recuperación **300** mantiene ambos alambres **14, 18** en una posición fija cuando tiran de la endoprótesis **10**. El dispositivo de recuperación **300** impide que los alambres **14, 18** se muevan cada uno alrededor del otro, lo que hace que el extremo **16** de la endoprótesis permanezcan en un estado acampanado, e impide que los alambres **14, 18** estrechen completamente el extremo **16** de la endoprótesis. Adicionalmente, la figura 2 muestra que el cuerpo de la endoprótesis **10** no es contraído por completo radialmente debido a la capacidad reducida de los alambres **14, 18** para deslizar cada uno alrededor del otro.

Por lo tanto, existe la necesidad de un elemento de recuperación y/o recolocación de alambre único, que proporcione tanto una reducción mejorada del extremo de la endoprótesis como contracción radial mejorada del cuerpo de la endoprótesis. Además, existe la necesidad de un elemento de recuperación y/o recolocación de alambre único que sea capaz de cinchar o reducir el extremo de la endoprótesis y de contraer radialmente el cuerpo de la endoprótesis usando una diversidad d dispositivos utilizados por un practicante. Además, existe la necesidad de un elemento de recuperación y/o recolocación de alambre único que proporcione esencialmente incluso contracción radial del extremo de la endoprótesis y del cuerpo de la endoprótesis y permita el fácil acceso por un practicante al elemento de tracción de la endoprótesis.

La presente invención proporciona al menos un elemento de recuperación y/o recolocación de un solo alambre que es integral y está formado a partir de uno de los filamentos o alambre usados para formar el endoprótesis trenzado. El elemento de recuperación y/o recolocación está diseñado para proporcionar una estructura que tiene la resistencia a la tracción requerida para evitar la fractura o daño a la endoprótesis cuando se aplica fuerza para recolocar o recuperar la endoprótesis, aunque permite un perfil de muy bajo de entrega, de tal manera que puede ser fácilmente cargado sobre un dispositivo de entrega sin interferir con el despliegue dentro del cuerpo o requerir fuerza incrementada de despliegue. Debido a que el elemento de recuperación y/o recolocación es una parte integral del trenzado o enrollamiento real para la estructura de la endoprótesis por sí misma, como opuesta a ser necesario un elemento añadido separado, no de unión, es decir, soldadura, engarzado, retorcido, del elemento de recuperación y/o recolocación a la estructura de la endoprótesis. La resistencia a la tracción del elemento de recuperación y/o recolocación puede ser, por lo tanto, maximizada mientras se mantiene de manera concomitante el perfil más pequeño para suministrar a un paciente. El alambre o alambres usados para formar al menos un elemento de recuperación y/o recolocación pueden ser del mismo tipo y material que los otros alambres que forman la endoprótesis trenzada, o, alternativamente, pueden estar hechos de diferentes tipos de materiales. El elemento de recuperación y/o recolocación está hecho de un alambre único que es también utilizado para formar la endoprótesis trenzada o al menos parte de la endoprótesis trenzada. De esta manera, el elemento de recuperación y/o recolocación puede además formar una transición sin costura hacia el cuerpo de la endoprótesis. Según se usa en esta memoria, la frase "elemento de recuperación y/o recolocación" se refiere a un elemento de recuperación, un elemento de reposición o una combinación de los mismos que este integralmente formada con una endoprótesis y, cuando se aplica a ella una fuerza de tracción longitudinal, ayuda en la contracción o cinchado radial de toda la endoprótesis para facilitar igualmente el movimiento, la recuperación y/o la recolocación de la endoprótesis.

Puede estar incorporado en la endoprótesis más de un elemento de recuperación y/o recolocación. Por ejemplo, cada extremo de endoprótesis puede tener uno o más elementos de recuperación y/o recolocación, como se muestra en la figura 7. En algunas realizaciones solo está presente un elemento de recuperación y/o recolocación

en uno o más extremos.

La figura 3 representa una endoprótesis **30** de la presente invención. La endoprótesis **30** es una estructura tubular hueca que tiene primero y segundo extremos abiertos **32, 34** y que tiene una pared **36** tubular entre los mismos. La pared tubular **36** tiene una pluralidad de alambres **38** alargados formados en la pared **36** tubular. Los alambres **38** alargados atraviesan la longitud de la endoprótesis **30** en una dirección transversal a la dimensión longitudinal de la endoprótesis **30**. Los alambres **38** alargados pueden estar formados en la pared tubular **36** trenzando los alambres **38**, enrollando los alambres **38** o incluso enrollando un solo alambre **38**, tricotando los alambres **38** y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, los alambres **38** están trenzados en un modelo trenzado para formar la pared **36** tubular. Un modelo trenzado útil, no limitativo, incluye un modelo de uno encima y uno debajo, pero también se pueden usar adecuadamente otros modelos.

Como se representa en la figura 3, la endoprótesis **30** es deseablemente una endoprótesis atraumática que tiene extremos **40** de bucle cerrado que definen la circunferencia del primer y segundo extremos **32, 34** abiertos opuestos. El alambre **38** alargado que termina en el extremo **32** abierto está enlazado encima para formar un bucle **40** de extremos cerrados y se reintroduce en la endoprótesis para formar la endoprótesis trenzada completa. Después de formar la endoprótesis trenzada, los extremos del alambre pueden soldarse o conectarse de otro modo conjuntamente formando una endoprótesis trenzada sin extremos abiertos, bucles abiertos o bordes afilados. Adicionalmente, se pueden usar múltiples alambres **38** en la formación de la endoprótesis y los alambres **38** están acoplados para formar bucles cerrados y alambres acoplados adyacentemente están asegurados a uno y al otro por medios mecánicos, tales como soldaduras.

La endoprótesis **30** es deseablemente una endoprótesis atraumática que no tiene elementos de terminación afilados en uno o ambos del primer y segundo extremos **32, 34** abiertos opuestos. Los alambres **38** alargados que terminan en el extremo **32** abierto están acoplados para formar bucles **40** de extremos cerrados y alambres acoplados adyacentemente están asegurados a uno y al otro por medios mecánicos, tales como soldaduras. El posicionamiento de alambres acoplados adyacentemente para formar diseños de bucles de extremos cerrados se describe con más detalle en las solicitudes publicadas US 2005-0049682 A1 y US 2006-0116752 A1. De manera deseable, los alambres **38** alargados que terminan en un extremo **32** abierto están en un arco del tipo de catedral o configuración en bucle. Otros detalles del tipo de arco de catedral o configuración en bucle cerrado se pueden encontrar en la publicación de la solicitud US 2005-0256563 A1.

En cualquier caso, la presente invención es útil con varios diseños de endoprótesis, incluyendo los que no tienen extremos atraumáticos.

Deseablemente, los alambres **38** están hechos de cualquier material implantable apropiado, incluyendo, sin limitación, nitinol, acero inoxidable, aleación basada en cobalto, tal como Elgiloy®, platino, oro, titanio, tántalo, niobio, materiales poliméricos o combinación de los mismos. Ejemplo útiles y no limitativos de materiales poliméricos para endoprótesis incluyen poli(L-lactida) (PLLA), poli(D,L-lactida) (PLA), poli(glicolida) (PGA), polo(L-lactida-co-D,L-lactida) (PLLA/PLA), polo(L-lactida-co-glicolida) (PIIA/PGA), poli(D,L-lactida-co-glicolida) (pLa/PGA), poli(carbonato de glicolida-co-trimetileno) (PGA/PTMC), polidioxanona (PDS), Policaprolactona (PCL), polihidroxibutirato (PHBT), poli(fosfazona), poli(D,L-lactida-co-caprolactona) (PLA/PCL), poli(glicolida-co-caprolactona) (PGA/PCL), poli(fosfato éster) y similares. Alambres hechos de materiales poliméricos pueden incluir también materiales radio-opacos, tales como polvos de base metálica, partículas o pastas que pueden estar incorporadas en el material polimérico. Por ejemplo, el material radio-opaco puede estar mezclado con la composición polimérica de la cual está formado el alambre polimérico, y posteriormente modelado para formar la endoprótesis como se ha descrito en este documento. Alternativamente, el material radio-opaco puede ser aplicado a la superficie de la endoprótesis de metal o polímero. En cualquier realización se pueden usar varios materiales radio-opacos y sus sales y derivados, incluyendo, sin limitación, bismuto, bario y sus sales, como sulfato de bario, tántalo, tungsteno, oro, platino y titanio, por nombrar unos pocos. Se pueden encontrar materiales radio-opacos adicionales útiles en la patente US No. 6.626.936. Se contemplan también complejos metálicos útiles como materiales radio-opacos. La endoprótesis puede hacerse selectivamente radio-opaca en zonas deseadas a lo largo del alambre o hecho completamente radio-opaco, dependiendo del producto final deseado y de la aplicación. Además, los alambres **38** tienen un núcleo interior de tántalo, oro, platino, indio o combinación de los mismos y un elemento o capa exterior de nitinol para proporcionar un alambre compuesto para radio-capacidad o visibilidad mejoradas. Deseablemente, el núcleo interior es de platino y la capa exterior es de nitinol. Mas deseablemente, el núcleo interior de platino representa aproximadamente al menos 10 % del alambre basado en el porcentaje global de la sección transversal. Además, el nitinol que no ha sido tratado para memoria de forma, tal como por calentamiento, conformación y enfriamiento del nitinol en sus fases martensítica y austenítica, es también útil como la capa exterior. Mas detalles de tales alambres compuestos se pueden encontrar en la publicación de solicitud de patente US 2002/0035396 A1.

Preferiblemente, los alambres **38** están hechos de nitinol, o de un alambre compuesto que tiene un núcleo central de platino y una capa exterior de nitinol. Además, el material de soldadura de relleno, si se requiere mediante procesos de soldadura tales como MIG, puede estar hecho también de nitinol, acero inoxidable, aleación basada en cobalto tal como Elgiloy, platino, oro, titanio, tántalo, niobio y combinaciones de los mismos, preferiblemente nitinol. El material del cátodo no es crítico y se puede hacer de cualquier metal apropiado. El material de soldadura de relleno y el alambre **38** pueden estar hechos del mismo material, por ejemplo, nitinol.

Además, los alambres **38** pueden tener una construcción compuesta, tal como se encuentran descritos en la publicación de la solicitud de patente US 2002/0035396 A1. Por ejemplo, los alambres **38** pueden tener un núcleo interior de tántalo, oro, platino, iridio o combinación de los mismos y un elemento o capa exterior de nitinol para proporcionar un alambre compuesto para radio-capacidad o visibilidad mejoradas. Preferiblemente, los alambres **38** están hechos de nitinol.

Cualquiera de los extremos **32**, **34** opuestos abiertos, o ambos, de la endoprótesis **30** pueden tener un elemento de recuperación y/o recolocación **42** en el mismo. El elemento **42** de recuperación y/o recolocación es útil para recuperar y/o recolocar una endoprótesis **30** implantada o desplegada. El elemento **42** de recuperación y/o recolocación permite a un practicante contraer y mover, recolocar y/o recuperar la endoprótesis **30** dentro de un conducto implantado (no mostrado). El elemento **42** de recuperación y/o recolocación puede estar hecho a partir de un alambre, que incluya, pero sin limitación, una aleación de formación de memoria, tal como de los materiales anteriormente descritos, incluyendo nitinol. El uso de un alambre, en comparación con otros materiales convenientes, tales como hilo de sutura, tiene numerosas ventajas. Por ejemplo, la naturaleza de soporte propio del alambre facilita la colocación del elemento de recuperación y/o recolocación. Un alambre no se enredará, un problema potencial de los bucles de sutura, especialmente de bucles de sutura hechos de hilos o filamentos naturales o poliméricos, y también ayudará a la apertura de la endoprótesis **30**. Otra ventaja de usar un material de alambre es que el bucle de alambre que define el elemento de recuperación y/o recolocación será menos probable que se rompiera que un bucle de plástico o polímero cuando se aplica una fuerza de tracción, tal como se requiere para recolocar o extraer la endoprótesis **30**.

Como se representa en las figuras 4 y 5, la endoprótesis **30** incluye el elemento **42** de recuperación y/o recolocación. El elemento **42** de recuperación y/o recolocación incluye una primera sección **44** y una segunda sección **46**. El elemento **42** de recuperación y/o recolocación puede doblarse angularmente y extenderse alejándose del extremo **34** de la endoprótesis que define la primera sección **44**. La primera sección **44** se extiende hacia arriba, separándose del extremo **34** de la endoprótesis formando un bucle, arco o geometría en forma de "U" invertida. El elemento **42** de recuperación y/o recolocación puede incluir una segunda sección **46** que se extiende desde la porción doblada angularmente o desde ambos extremos de la primera sección **44**. La segunda sección **46** puede atravesar solo en parte aproximadamente la circunferencia del extremo **34** de la endoprótesis. La segunda sección **46** puede incluir dos patas **46a**, **46b** que emergen del trenzado **48** de la endoprótesis **30** y cruzan cada uno por encima o por debajo del otro antes de atravesar la circunferencia para conectarse a cualquier extremo de la primera sección **44**. En otras palabras, las patas **46a**, **46b** están contenidas dentro, y son una formación, del modelo de trenzado **48** de la endoprótesis **30**. Uno o más alambres **38** continuos se usan para formar la endoprótesis **30**. Generalmente, el alambre **38** está doblado para formar el arco de la primera sección **44**. El alambre **38** de cualquier lado de la primera sección **44** puede estar doblado angularmente de tal manera que la primera sección **44** se extenderá alejándose del extremo de la endoprótesis. Cada pata **46a**, **46b** de la segunda sección **46** puede extenderse perpendicularmente desde la primera sección **44**. Cada pata **46a**, **46b** puede estar formada en un medio círculo. Conjuntamente con los dos medios círculos, las patas **46a**, **46b** constituyen la segunda sección **46** del elemento **42** de recuperación y/o recolocación y definen la circunferencia del extremo **34** de la endoprótesis. Entonces, la segunda sección **46** entra en el modelo **48** de trenzado normal de la endoprótesis **30** y el cuerpo de la endoprótesis se forma usando un modelo trenzado. El elemento **42** de recuperación y/o recolocación puede estar angularmente doblado y extenderse alejándose del extremo **34** de la endoprótesis definiendo la primera sección **44**, teniendo por ello una longitud que circunvala parcialmente la circunferencia del extremo **34** de la endoprótesis. La primera sección **44** puede estar provista de una longitud circunferencial para permitir el fácil acceso por parte de un practicante del elemento **42** de recuperación y/o recolocación.

Como se representa en la figura 4, el elemento **42** de recuperación y/o recolocación puede pasar a través de un bucle **40** de extremos cerrados para unir la parte alargada o primera sección **44** al extremo **32** de la endoprótesis para facilitar el cinchado del extremo **32** de la endoprótesis cuando se aplica al mismo fuerza de tracción. El alambre **38** que forma la segunda sección **46** del elemento **42** de recuperación y/o recolocación puede cruzar a través de alguno o la totalidad de los bucles **40** de extremos cerrados en el extremo **32** de la endoprótesis. Algunos de los bucles **40** de extremos cerrados pueden estar desplazados longitudinalmente de otros de los bucles **40** de extremos cerrados, y el alambre **38** puede cruzar apropiadamente a través de los bucles **40** de extremos cerrados por el mismo extremo de la endoprótesis **30** mientras no cruce a través de los bucles **40** de extremos cerrados que están dispuestos hacia dentro del extremo **32** de la endoprótesis. Alternativamente, la endoprótesis **30** puede no

tener desplazamiento de los bucles **40** de extremos cerrados en el extremo **34** de la endoprótesis. Es deseable que la segunda sección **46** del elemento **42** de recuperación y/o recolocación pase a través de al menos dos bucles **40** de extremos cerrados. Por ejemplo, cada pata **46a**, **46b** puede pasar a través de al menos un bucle **40** de extremos cerrados para unir cada lado de la primera sección alargada **44** al extremo **32** de la endoprótesis para facilitar el cinchado del extremo **32** de la endoprótesis cuando se aplica al mismo fuerza de tracción.

Como se representa en las figuras 6a-6b, la endoprótesis **30** ha de contraerse fácilmente tras la aplicación de una fuerza de tracción, "P", al elemento **42** de recuperación y/o recolocación. Un médico accede a, y tira de, la primera sección **44** del elemento **42** de recuperación y/o recolocación mediante una herramienta, tal como por el vértice o bucle **50** del elemento **42** de recuperación y/o recolocación. Se tira de las patas **46a**, **46b** de la segunda sección **46** retirándolas del extremo **34** de la endoprótesis mediante la fuerza de tracción (P). El extremo **34** de la endoprótesis se comprime axialmente o se contrae radialmente por una acción de la parte circunferencial del alambre **38**. Al mismo tiempo que se tira de las patas **46a**, **46b** retirándolas del extremo **34** de la endoprótesis, las patas **46a**, **46b** tiran del alambre **38** trenzado que se extiende a través del cuerpo trenzado de la endoprótesis. Se tira del alambre **38** hacia y desde el extremo **34** de la endoprótesis causando contracción longitudinal sensiblemente de manera igual a lo largo de la longitud de la endoprótesis **30**. Además, como el alambre **38** que forma tanto la primera como la segunda secciones **44**, **46** es integral con el modelo trenzado **48** de la endoprótesis **30**, este alambre integral facilita adicionalmente el movimiento, la recolocación o recuperación de la endoprótesis **30**, produciendo, entre otras cosas, una acción de cinchado o contracción radialmente en esencia igual a lo largo de la dimensión longitudinal de la endoprótesis y también transfiriendo la fuerza de tracción a lo largo de la dimensión longitudinal de la endoprótesis. De ese modo, la tracción del elemento **42** de recuperación y/o recolocación proporciona la contracción y tracción simultáneas de la endoprótesis **30**. Por el contrario, si se aplica una fuerza (P) a un extremo de una endoprótesis sin tener un elemento **42** de recuperación y/o recolocación, no existe fuerza de cinchado o de contracción radial generada en ese extremo de la endoprótesis.

Como se representa en la figura 4, el elemento **42** de recuperación y/o recolocación se extiende de manera deseable longitudinalmente hacia fuera del cuerpo trenzado de la endoprótesis y alrededor de la circunferencia del extremo **32** de la endoprótesis, formando la segunda sección **46** y extendiéndose hacia fuera alejándose de la circunferencia, formando una primera sección del extremo **34** de la endoprótesis. Tal elemento **42** de recuperación y/o recolocación extendido y alargado facilita el agarre del elemento **42** de recuperación y/o recolocación por el practicante. La primera sección del elemento de recuperación y/o recolocación puede estar formada en diversas configuraciones geométricas para permitir el fácil acceso al practicante y permitir por igual la contracción longitudinal de la endoprótesis. Las figuras 4-5 representan la primera sección **44** con una geometría **50** de bucle. Las figuras 8-10 representan un bucle **50** doblado hacia abajo sobre sí mismo. Concretamente, la figura 10 representa una primera sección **76** con una porción **78** doblada hacia abajo sobre sí misma y doblada hacia el centro del ánima de la endoprótesis. Las figuras 8-9 representan una porción **56** doblada hacia abajo hacia sí misma y doblada hacia fuera alejándose del centro del ánima de la endoprótesis. Las figuras 11-12 representan bucles retorcidos en la forma de un bucle cerrado o geometría de forma de rosquilla. Concretamente, la figura 11 representa una primera sección **92** retorcida y doblada hacia el centro del ánima de la endoprótesis. La figura 12 representa una primera sección **100** retorcida y doblada hacia fuera alejándose del centro del ánima de la endoprótesis. A continuación, se describirán con más detalle las diversas configuraciones de los elementos de recuperación y/o recolocación.

En más detalle, la endoprótesis **60** de las figuras 8-9 es similar a la endoprótesis **30** de las figuras 4-5, incluyendo un cuerpo de endoprótesis trenzado y un elemento de recuperación y/o recolocación. El elemento **68** de recuperación y/o recolocación puede incluir una primera sección **54** doblada angularmente y que se extiende por encima del extremo de la endoprótesis; una segunda sección **62** que se extiende perpendicularmente desde la primera sección y que se transforma en, y que es parte integral de, la formación del cuerpo trenzado de la endoprótesis. A diferencia de la endoprótesis **30**, las figuras 8-9 representan la primera sección **54** con una porción **56** doblada en lugar del bucle **50** de las figuras 4-5. La porción **56** doblada forma un bucle **70**, similar al bucle **50**, doblado hacia abajo, hacia el extremo de la endoprótesis. La porción doblada **56** puede estar dirigida hacia el exterior de la endoprótesis y hacia fuera alejándose del ánima **58** central de la endoprótesis **60**. La figura 9 representa una vista lateral de la porción **56** doblada que muestra una forma de "J" invertida o forma de gancho de la porción **56** doblada. La figura 8 representa la vista frontal de la segunda sección **62** mostrando dos patas **62a**, **62b** que emergen del cuerpo **64** trenzado de la endoprótesis y cruzan cada una sobre, o debajo, de la otra antes de atravesar la circunferencia para conectarse a cada extremo de la primera sección **54**. La figura 8 muestra las patas **62a**, **62b** interconectadas o tejidas en un par de bucles **66** de extremos cerrados. La endoprótesis **60** permite ventajosamente que un practicante coja la porción **56** doblada a través del gancho formado por la porción **56** doblada.

La figura 10 representa una endoprótesis **72** que es similar a la endoprótesis **60** de las figuras 8-9, que incluye un cuerpo de endoprótesis trenzado y un elemento de recuperación y/o recolocación. El elemento de recuperación y/o

recolocación puede incluir una primera sección que se extienda por encima del extremo de la endoprótesis y que incluya una porción doblada y una segunda sección que emerja del cuerpo de endoprótesis trenzado e integralmente formada desde el mismo. Contrariamente a la endoprótesis **60**, la figura 10 representa la primera sección **76** provista de una porción **78** doblada dirigida hacia abajo, hacia el extremo de la endoprótesis y hacia dentro, hacia el conducto **80** central de la endoprótesis **72**. La figura 10 representa una vista trasera de la porción **76** doblada que muestra la forma de "J" invertida o la forma de gancho del elemento en forma de pliegue. La segunda sección **82** puede incluir dos patas **82a**, **82b** que emergen del cuerpo **84** de la endoprótesis trenzada y cruzan cada una sobre, o bajo, la otra antes de atravesar la circunferencia para conectarse a cada extremo de la primera sección **76**. Las patas **82a**, **82b** pueden estar interconectadas o tejidas en un par de bucles **76** de extremos cerrados. La endoprótesis **72** permite, ventajosamente, que un practicante agarre la porción **78** doblada a través del ancho vuelto hacia dentro, formado por la porción **78** doblada.

Las figuras 11 y 12 representan las endoprótesis **88** y **90**, respectivamente, que son similares a las endoprótesis **60** y **72** de las figuras 9 y 10, respectivamente, que incluyen un cuerpo de endoprótesis trenzado y un elemento de recuperación y/o recolocación. El elemento de recuperación y/o recolocación incluye una primera sección que se extiende por encima del extremo de la endoprótesis y que incluye una porción doblada, y una segunda sección que emerge del cuerpo de endoprótesis trenzado y formada integralmente del mismo. A diferencia de las endoprótesis **60** y **72**, las figuras 11 y 12 representan las primeras secciones **92**, **100**, respectivamente, con una porción doblada que esta retorcida en forma de bucle cerrado, por ejemplo, una geometría con forma de rosquilla, que define una parte retorcida. La figura 11 representa una primera sección **92** que incluye una parte **94** retorcida dirigida hacia fuera, que es un bucle que esta doblado hacia abajo, hacia el extremo de la endoprótesis, dirigido hacia fuera separándose del lumen central **96** y retorcido en una formación de bucle cerrado o rosquilla. La figura 11 representa una vista delantera de la parte retorcida **94** mostrando el bucle invertido retorcido transformado en una geometría de forma de rosquilla. La segunda sección **98** puede incluir dos patas **98a**, **98b** que emergen del cuerpo de endoprótesis trenzado y cruzan cada una sobre, o debajo, de la otra antes de atravesar la circunferencia para conectarse a cada extremo de la primera sección **92**. Las patas **98a**, **98b** pueden estar interconectadas o tejidas a la forma de dos o más bucles **112** de extremos cerrados. La endoprótesis **90** de la figura 12 es similar a la endoprótesis **88** de la figura 11. A diferencia de la endoprótesis **88**, la endoprótesis **90** puede incluir una primera sección **100** que incluye una parte **102** retorcida hacia dentro que es un bucle doblado hacia abajo, hacia el extremo de la endoprótesis, dirigido hacia dentro, hacia el ánima **104** central y retorcido en una formación de bucle cerrado o rosquilla. La figura 12 representa una vista del lado trasero de la parte **102** retorcida mostrando el bucle invertido retorcido transformado en una geometría en forma de rosquilla. La segunda sección **106** incluye dos patas **106a**, **106b** que emergen del cuerpo de endoprótesis trenzado y cruzan cada una sobre, o bajo, la otra antes de atravesar la circunferencia para conectarse a cada extremo de la primera sección **100**. Las patas **106a**, **106b** están interconectadas o tejidas para formar dos o más bucles de extremos cerrados. Las endoprótesis **88**, **90** permiten ventajosamente que un practicante agarre directamente la parte **94**, **102** retorcida o enhebre un dispositivo a través de las partes **108**, **110** triangulares por debajo de las partes **94**, **102** retorcidas, respectivamente. El enhebrado de un dispositivo a través de las partes **108**, **110** triangulares enhebrarán automáticamente el dispositivo a través de las partes retorcidas **94**, **102**, una vez aplicada una fuerza de tracción al dispositivo para retirar el dispositivo del ánima de la endoprótesis. La formación de rosquilla proporciona así una diversidad de modos para enganchar sobre las endoprótesis **88**, **90**.

Los elementos de recuperación y/o recolocación de la presente invención pueden formarse envolviendo un alambre alrededor de pasadores de plantilla dispuestos de manera fija o retirable sobre un mandril antes del enrollamiento o trenzado de la endoprótesis para formar la primera sección y la segunda sección. La primera sección puede formarse aplicando el alambre alrededor de pasadores de plantilla situados sobre el mandril para producir la forma de bucle deseada. La primera sección es una sección exagerada más larga, tal como zona de agarre, para fácil asido por el practicante o el médico. La primera sección puede estar doblada o retorcida para formar la configuración geométrica deseada de la primera sección. La primera sección puede estar doblada angularmente y extendida desde el mandril, la segunda sección puede extenderse desde la forma angularmente doblada de la primera sección y perpendicularmente desde la primera sección. La segunda sección puede ser formada enrollando continuamente el alambre perimetralmente alrededor del mandril formando la circunferencia de un extremo de la endoprótesis que sea generalmente circular. Una fuerza de tracción sobre el elemento de recuperación y/o recolocación originara el cinchado de la trenza a un diámetro menor a medida que se alarga axialmente, permitiendo así menor fuerza de fricción contra la pared del vaso y permitiendo la recuperación y/o recolocación de la endoprótesis desplegada. El alambre del elemento de recuperación y/o recolocación se usa para formar el endoprótesis trenzado usando la técnica de trenzado como se ha descrito en el presente documento. Detalles adicionales de alambres de trenzado se pueden encontrar en la solicitud US 61/147307, presentada el 26 de enero de 2009.

El elemento de recuperación y/o recolocación puede estar entrelazado con uno o más bucles de extremo adyacentes cuando la endoprótesis trenzada se está formando. El tener el elemento de recuperación y/o

recolocación entrelazado con uno o más, y deseablemente al menos dos, bucles adyacentes de extremos cerrados, proporciona el cinchado del extremo de endoprótesis tras la aplicación de la fuerza de tracción al elemento de recuperación y/o recolocación.

5 La endoprótesis de la presente invención está hecha de un hilo de alambre único continuo o de múltiples hilos de alambre único. Además, un hilo puede incluir muchos alambres que hayan sido soldados o unidos conjuntamente para formar el hilo único continuo. Por ejemplo, se pueden unir múltiples alambres extremo con extremo para formar un único alambre continuo sin bordes y extremos libres no unidos. Una vez que ha sido completado el trenzado de la endoprótesis, los extremos del alambre, el extremo del comienzo y el extremo del final, pueden conectarse conjuntamente mediante varios medios, por ejemplo, por medio de soldadura, para formar una endoprótesis continua trenzada de bucles cerrados. Adicionalmente, el elemento de recuperación y/o recolocación puede tener también las mismas o diferentes propiedades que otro(s) alambre(s) que forme(n) la endoprótesis trenzada. Por ejemplo, puede ser de la misma o diferente rigidez o flexibilidad, todo lo cual puede ser personalizado para una aplicación particular. La elección de material, diámetro del alambre, geometría y tratamiento previo de los alambres y la configuración de la endoprótesis son algunos de los factores que pueden ser variados para conseguir propiedades particulares de la endoprótesis. Adicionalmente, como se ha mencionado en esta memoria, el al menos un elemento de recuperación y/o recolocación puede estar hecho también radio-opaco por diversos procedimientos, por ejemplo, con un revestimiento o acabado, con una banda o como parte del material de la endoprótesis, como se describe con más detalle en esta memoria. Se pueden añadir también al elemento de recuperación y/o recolocación color o acabados diferentes para diferenciarlo visualmente del resto de los alambres de la endoprótesis. En algunas realizaciones, tales como cuando se usan alambres poliméricos, los medios de unión pueden incluir la fusión de los alambres poliméricos.

La endoprótesis puede tener juntas soldadas que, debido a su posicionamiento, proporcionan mayor resistencia radial, es decir, las endoprótesis resultantes pueden resistir mayores fuerzas de compresión sin temor al fallo de la soldadura. Los extremos del alambre que se han de soldar pueden estar dispuestos alrededor de islas o huecos sobre un mandril (no mostrado). Después de haber sido formadas las soldaduras o mientras están siendo formadas las soldaduras, partes de alambre que no forman la endoprótesis pueden ser cortadas o suprimidas de otro modo del modelo de trenzado de la endoprótesis.

Además, la endoprótesis de la presente invención puede tener un revestimiento. En una realización, el revestimiento es una cubierta tubular de silicona. La endoprótesis puede colocarse en un mandril de revestimiento (no mostrado) y puede incluir además una atadura, después de lo cual el conjunto puede ser sumergido en una solución de silicona para formar el revestimiento. En una realización, la parte del elemento de recuperación y/o recolocación no es cubierta de silicona. En una realización, el revestimiento o cubierta puede ser una cubierta de silicona, pero son útiles otras cubiertas, particularmente de polímeros elastómeros. El revestimiento integra la endoprótesis en el mismo y se forma esencialmente una cubierta de endoprótesis. En algunas realizaciones, cuando se reviste, puede ser deseable no embeber la sección del elemento de recuperación y/o recolocación en el revestimiento, aunque pueden ser revestidas las otras partes de alambre que emanan del elemento de recuperación y/o recolocación que forma el trenzado de la endoprótesis. Para impedir el revestimiento de la sección del elemento de recuperación y/o recolocación, el mandril puede estar truncado o geoméricamente alterado de tal manera que no permita el revestimiento del elemento de recuperación y/o recolocación, o se puede tirar del elemento de recuperación y/o recolocación retirándola del mandril durante el revestimiento y formación de la cubierta de polímero.

La endoprótesis puede estar completa, esencial o parcialmente revestida o forrada con un material polimérico. La endoprótesis puede estar también integrada en un revestimiento polimérico. La cubierta puede ser de la forma de una estructura tubular. Ejemplos no limitativos de materiales poliméricos útiles incluyen poliésteres, polipropilenos, polietilenos, poliuretanos, polinaftalenos, politetrafluoroetilenos, politetrafluoroetileno expandido, silicona y combinaciones y copolímeros de los mismos. En algunas realizaciones, el material polimérico es silicona. El material polimérico y/o la silicona pueden estar dispuestos en superficies exteriores de la endoprótesis, o dispuestos en las superficies interiores del endoprótesis o combinaciones de ellos.

Con cualquier realización, la endoprótesis puede usarse para numerosos fines, incluyendo mantener la derivación de una conducción, vaso o conducto del cuerpo, tal como en vasculatura coronaria o periférica, esófago, tráquea, bronquios, colon, tracto biliar, conducto pancreático, tracto urinario, próstata, cerebro y similares. Los dispositivos de la presente invención pueden ser usados también para soportar un conducto corporal debilitado o para proporcionar un conducto hermético al fluido para un conducto corporal.

Las endoprótesis de la presente invención, por ejemplo, la endoprótesis **30**, pueden colocarse en una diversidad de lugares corporales. En algunos aspectos de la presente invención, la pared **36** tubular de la endoprótesis **30** está dispuesta con un conducto corporal y un extremo de la endoprótesis, por ejemplo, el extremo **32** con el elemento **42** de recuperación y/o recolocación, puede estar dispuesto más allá del conducto corporal que está siendo

soportado por la pared **36** tubular de la endoprótesis **30**. En tales casos, el elemento **42** de recuperación y/o recolocación está con frecuencia dispuesto en un órgano de conducto corporal mayor, de tal manera que se puede acceder más fácilmente al elemento **42** por parte de un practicante. Por ejemplo, la pared **36** tubular de la endoprótesis **30** puede estar situada dentro del conducto biliar y el extremo **32** de la endoprótesis, con el elemento **42** de recuperación y/o recolocación, puede estar situado dentro del duodeno, donde el practicante puede acceder más fácilmente al elemento **42**. Sin embargo, tales aspectos no son limitativos y la endoprótesis **30** puede colocarse apropiadamente en cualquier conducto y/u órgano corporal que incluya combinaciones de conductos y/u órganos corporales.

La endoprótesis de la presente invención puede tratarse con un agente o agentes terapéuticos. "Agentes terapéuticos", "farmacéuticos", "agentes farmacéuticamente activos", "fármacos", "materiales genéticos", "materiales biológicamente activos" y otras expresiones relacionadas se pueden usar en el presente documento de manera intercambiable e incluir agentes terapéuticos genéticos, agentes terapéuticos no genéticos y células. La expresión "material genético" significa ADN o ARN, incluyendo, sin limitación, codificación en ADN/ARN, una proteína útil expuesta más abajo, destinada a ser insertada en un cuerpo humano que incluya vectores virales o vectores no viales. Los agentes terapéuticos pueden ser usados solos o en combinación. Se pueden emplear una amplia variedad de agentes terapéuticos en combinación con la presente invención, incluyendo los utilizados para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y estados (es decir, la prevención de una enfermedad o estado, la reducción o eliminación de síntomas asociados con una enfermedad o estado, o la eliminación esencial o completa de una enfermedad o estado).

La expresión "material biológico" incluye células, levaduras, material bacteriano, proteínas, péptidos, citoquinas y hormonas. Ejemplos de péptidos y proteínas incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de transformación (TGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de cartilago (CGF), el factor de crecimiento de nervios (NGF), el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), el factor de crecimiento del esqueleto (SGF), el factor de crecimiento derivado de osteoblastos (BDGF), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de crecimiento similar a insulina (IGF), el factores de crecimiento de citoquina (CGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor-1 inducible de hipoxia (HIF-1), el factor derivado de células madre (SDF), el factor de células madre (SCF), el suplemento de crecimiento de células endoteliales (ECGS), factor de estimulación de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), el factor de diferenciación de crecimiento (GDF), el factor de modulación de integrina (IMF), calmodulina (CaM), quinasa de timidina (TK), el factor de necrosis de tumor (TNF), hormona de crecimiento (GH), proteína morfogénica de huesos (BMP) (por ejemplo, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BmP-5, BMP-6 (Vgr-1), BMP-7 (PO-I), BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-14, BMP-15, BMP-16, etc.), matriz metaloproteínasa (MMP), inhibidor de tejido de matriz metaloproteínasa (TIMP), citoquinas, interleuquina (por ejemplo IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL- 5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, etc.), limfoquinas, interferón, integrina, colágeno (todos los tipos), elastina, fibrilinas, fibronectina, vitronectina, laminina, glicosaminoglicanos, proteoglicanos, transferencia, citotactina, dominios de unión de células (por ejemplo, RGD), y tenascina. BMPS ejemplares son BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP- 5, BMP-6, BMP-7. Estas proteínas diméricas pueden proporcionarse como homodímeros, heterodímeros o combinaciones de los mismos, solos o juntamente con otras moléculas. Las células pueden ser de origen humano (autólogas o alogénicas) o de origen animal (xenogénicas), genéticamente tratadas técnicamente, si se desea, para suministrar proteínas de interés en el lugar de implante. El medio de suministro puede ser formulado según sea necesario para mantener la función y la viabilidad de las células. Las células incluyen células progenitoras (por ejemplo, células progenitoras endoteliales), células madre (por ejemplo, mesenchimal, hematopoiética, neuronal), células estomales, células parenquimales, células indiferenciadas, fibroblastos, macrófago, y células satélite.

Ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos útiles incluyen, pero sin limitación, agentes adrenérgicos, esteroides adrenocorticales, supresores adrenocorticales, disuasorios de alcohol, antagonistas de aldosterona, aminoácidos y proteínas, desintoxicantes de amoniaco, agentes anabólicos, agentes analépticos, agentes analgésicos, agentes androgénicos, agentes anestésicos, compuestos anorécticos, antagonistas, activadores y supresores de pituitaria anterior, agentes antelmínticos, agentes antiadrenérgicos, agentes antialérgicos, agentes antiamebícos, agentes, antiandrógenos, agentes antianémicos, gentes antianginales, agentes anti ansiedad, agentes antiarínticos, agentes antiasmáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antibacterianos, agentes anticolelíticos, agentes antiolelitogénicos, agentes anticolinérgicos, anticoagulantes, agentes anticodiales, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antidiuréticos, antídotos, agentes antidisquinéticos, agentes antieméticos, agentes antiepilépticos, agentes antiestrógenos, agentes antifibrinolíticos, agentes antihongos, agentes antiglaucoma, agentes antihemofílicos, factor antihemofílico, agentes antihemorrágicos, agentes antihistamínicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihiperlipoproteínemicos, antihipertensivos, antihipotensivos, agentes antiinfectivos, agentes antiinflamatorios, agentes antiqueratinizantes, agentes antimicrobiales, agentes antimigraña, agentes antimitóticos, agentes antimicóticos, agentes antineoplásticos, agentes de potenciación suplementaria anticáncer, agentes antineutropénicos, agentes antiobsesionales, agentes

antiparasífticos, fármacos antiparkisonianos, agentes antipneumocísticos, agentes antiproliferativos, fármacos de hipertrofia antiprostática, agentes antiprotozoales, antiprúnticos, agentes antipsoriáticos, antipsicóticos, agentes antirreumáticos, agentes anticistosomales, agentes antiborreicos, agentes antiespásmicos, agentes antirombóticos, agentes antitusivos, agentes antiulcerantes, agentes antiurólfticos, agentes antivirales, agentes de
5 terapia de hiperplasia prostática benigna, reguladores de glucosa de la sangre, inhibidores de resorción de hueso, broncodilatadores, inhibidores de anhidrasa carbónica, depresivos cardiacos, cardioprotectores, agentes cardiotónicos, agentes cardiovasculares, agentes coleréticos, agentes colinérgicos, agonistas colinérgicos, desactivadores de colinesterasa, agentes coccidiostáticos, adyuvantes de cognición y mejoradores de cognición, depresivos, ayudas al diagnóstico, diuréticos, agentes dopaminérgicos, ectoparasitocidas, agentes eméticos,
10 inhibidores de enzimas, estrógenos, agentes fibrinolfticos, eliminadores de radicales libres de oxígeno, agentes de movilidad gastrointestinal, glucocotocoides, principios de estimulación de gónada, agentes hemostáticos, antagonistas de receptores de histamina H2, hormonas, agentes hipocolesterolémicos, agentes hipoglicémicos, agentes hipolipidémicos, agentes hipotensivos, inhibidores de reductasa HMGCoA, agentes de inmunización, inmunomoduladores, inmunorreguladores, inmunoestimulantes, inmunosupresivos, adjuntos de terapia de
15 impotencia, agentes queratolfticos, agonistas de LHRH, agentes de luteolisina, mucolfticos, agentes protectores mucosales, agentes midriáticos, descongestivos nasales, agentes neurolépticos, agentes de bloqueo neuromuscular, agentes neuroprotectores, antagonistas de NMDA, derivados de esterol no hormonal, agentes oxitócicos, activadores de plasminógeno, antagonistas del factor de activación de plaquetas, inhibidores de agregación de plaquetas, tratamientos post-derrame y post-trauma de cabeza, progestinas, prostaglandinas,
20 inhibidores del crecimiento prostático, agentes de protirotopina, agentes psicotrópicos, agentes radiactivos, agentes de distribución, escabicidas, agentes esclerosantes, sedativos, agentes hipnóticos-sedativos, antagonistas de adenosina A1 selectiva, antagonistas de receptor de adenosina A2 (por ejemplo, CGS 21680, regadenosón, UK 432097 o GW 328267), antagonistas de serotonina, inhibidores de serotonina, antagonistas de receptores de serotonina, esteroides, estimulantes, hormonas del tiroides, inhibidores de tiroides, agentes tiromeméticos,
25 tranquilizantes, agentes de angina inestable, agentes uricosúricos, vasoconstrictores, vasodilatadores, agentes vulnerarios, agentes de curación de heridas, inhibidores de xantina oxidasa, y similares, y combinaciones de los mismos.

Agentes terapéuticos úftiles, no genéticos, para usar con la presente invención incluyen, pero sin limitación,

- 30 (a) agentes antitrombóticos tales como heparina, derivados de heparina, uroquinasa, clopidogrel y PPACK (dextrofenilalanina prolina arginina clorometilcetona);
- (b) agentes antiinflamatorios tales como glucocorticoides, betemetasona, dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina;
- 35 (c) agentes antineopláfticos/antiproliferativos/antimioticos tales como paclitaxel, 5-fluorouracil, cisplatina, vinblastina, vincristina, epotilones, metotrexato, azatioprina, adriamicina y mutamicina, endostatina, angiostatina, angiopeptina, anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la proliferación de células en musculo liso, inhibidores de quinasa timidina, cladribina, taxol y sus análogos o derivados, paclitaxel, así como sus derivados, análogos o unión de paclitaxel a proteínas, por ejemplo, Abraxane™;
- (d) agentes anestésicos tales como lidocama, bupivacama y ropivacama;
- 40 (e) anticoagulantes tales como D-Fhe-Pro-Arg clorometil cetona, un compuesto que contiene péptido de RGD, heparina, hirudina, compuestos de antitrombina, antagonistas de receptores de plaquetas, anticuerpos de anti trombina, anticuerpos de receptores de antiplaquetas, aspirina (la aspirina también está clasificada como un fármaco analgésico, antipirético y antiinflamatorio), dipiridamol, protamina, hirudina, inhibidores de prostaglandina, inhibidores de plaquetas, agentes antiplaquetas tales como trapidil o liprostina y péptidos antiplaquetas de marcar;
- 45 (f) promotores del crecimiento de células vasculares tales como factores de crecimiento, factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF, todos los tipos que incluyen VEGF-2), receptores de factor de crecimiento, activadores transcripcionales y promotores translacionales;
- 50 (g) inhibidores del crecimiento de células vasculares tales como agentes antiproliferativos, inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas de receptores del factor de crecimiento, represores transcripcionales, represores translacionales, inhibidores de replicación, anticuerpos inhibitorios, anticuerpos dirigidos contra factores del crecimiento, moléculas bifuncionales que consisten en un factor de crecimiento y una citotoxina, moléculas bifuncionales que consisten en un anticuerpo y una citotoxina;
- (h) inhibidores de proteína quinasa y tirosina quinasa (por ejemplo, tirfostinas, genistema, quinoxalinas);
- (i) análogos de prostaciclina;

- (j) agentes de disminución del colesterol;
- (k) angiopoietinas;
- (l) agentes antimicrobianos tales como triclosano, cefalosporinas, aminoglicósidos y nitrofurantoma;
- (m) agentes citotóxicos, agentes citostáticos y efectores de proliferación de células;
- 5 (n) agentes vasodilatadores;
- (o) agentes que interfieren con mecanismos vasoactivos endógenos;
- (p) inhibidores de reclutamiento de leucocitos, tales como anticuerpos monoclonales;
- (q) citoquinas;
- (r) hormonas;
- 10 (s) inhibidores de proteína HSP 90 (es decir, Proteína del Golpe de Calor, que es una proteína acompañante molecular o interna y es necesaria para la estabilidad y función de otras proteínas clientes/proteínas de traducción de señales, responsables del crecimiento y supervivencia de células), incluyendo geldanamicina;
- (t) relajantes de músculo liso tales como antagonistas de receptores alfa (por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, terazosina, prozosina y alfuzosina), bloqueadores de canales de calcio (por ejemplo, verapamil, diltiazem, nifedipina, nicardipina, nimodipina y bepridil), agonistas de beta receptores (por ejemplo, dobutamina y salmeterol), antagonistas de beta receptores (por ejemplo, atenolol, metoprolol y butoxamina), antagonistas de receptores de angiotensina-II (por ejemplo, losartano, valsartano, irbesartano, candesartano, eprosartano y telmisartano), y fármacos antiespasmódicos/anticolinérgicos (por ejemplo, cloruro de oxibutinina, flavoxato, tolterodina, sulfato de hiosciamina, diclomina);
- 15 (u) inhibidores de bARKct;
- (v) inhibidores de fosfolambano;
- (w) gen/protema de Serca 2;
- (x) modificadores de respuesta inmune que incluyen aminoquizolinas, por ejemplo, imidazoquinolinas tales como resiquimod e imiquimod;
- 20 (y) apolioproteínas humanas (por ejemplo, AI, AII, AIII, AIV, AV, etc.);
- (z) moduladores de receptores de estrógeno selectivos (SERMs), tales como raloxifeno, lasofoxifeno, arzoxifeno, miproxifeno, ospemifeno, PKS 3741, MF 101 y SR 16234;
- (aa) antagonistas de PPAR, incluyendo antagonistas de PPAR-alfa, gamma y delta, tales como rosiglitazona, pioglitazona, netoglitazona, fenofibrato, bexaoteno, metaglidaseno, rivoglitazona y tesaglitazar;
- 30 (bb) agonistas de prostaglandina E, incluyendo agonistas de PGE2, tales como alprostadil u ONO 8815Ly;
- (cc) péptido de activación del receptor de trombina (TRAP);
- (dd) inhibidores de vasopeptidasa, incluyendo benazepril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramipril, imidapril, delapril, moexipril y espirapril;
- (ee) timosina beta 4;
- 35 (ff) fosfolípidos que incluyen fosforilcolina, fosfatidilinositol y fosfatidilcolina;
- (gg) antagonistas de VLA-4 y antagonistas de VCAM-1;
- (hh) agentes antiproliferativos tales como enoxaprina, angiopeptina, o anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la proliferación de células del músculo liso, hirudina, ácido acetilsalicílico, tacrolimus, everolimus, pimecrolimus, sirolimus, zotarolimus, amlodipina y doxazosina;
- 40 (ii) fármacos de dimetilación de ADN, tales como 5-azacitidina, que están también categorizadas como un metabolito de ARN o ADN que inhibe el crecimiento de células e induce apoptosis en ciertas células cancerosas;

(jj) agentes de disminución del colesterol, agentes vasodilatadores y agentes que interfieren con mecanismos de vasoactivos endógenos;

(kk) antioxidantes, tales como probucol;

5 (ll) agentes antibióticos, tales como penicilina, cefoxitina, oxacilina, tobramicina, eritromicina, anfotericina, rapamicina (sirolimus) y adriamicina;

(mm) sustancias angiogénicas, tales como factores del crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos, estrógeno, incluyendo estradiol (E2), estriol (E3) y 17-beta estradiol;

(nn) fármacos para fallo del corazón, tales como digoxina, beta-bloqueadores, inhibidores de enzima angiotensina- convertina (ACE), incluyendo captopril y enalapril, estatinas y compuestos relacionados; y

10 (oo) macrólidas tales como sirolimus o everolimus.

Los agentes terapéuticos no genéticos pueden ser utilizados individualmente o en combinación, incluyendo en combinación con cualquiera de los agentes descritos en el presente documento.

15 Otros agentes terapéuticos incluyen nitroglicerina, óxidos nitrosos, óxidos nítricos, antibióticos, aspirinas, digitalis, estrógeno, estradiol halafuginona, inhibidores de forfolambano y glicósidos. Agentes terapéuticos ejemplares incluyen fármacos antiproliferativos, tales como esteroides, vitaminas y agentes de inhibición de restenosis. Agentes ejemplares de inhibición de restenosis incluyen agentes de estabilización de microtúbulos, tales como Taxol®, paclitaxel (es decir, paclitaxel, análogos de paxlitaxel, o derivados de paclitaxel, y mezclas de los mismos). Por ejemplo, derivados apropiados para usar en los dispositivos médicos incluyen 2'succinil-taxol, 2'succinil-taxol trietanolamina, 2'-glutaril-taxol, sal de 2'-glutaril-taxol trietanolamina, y 2'-O-ester con N-

20 (dimetilaminoetil)glutamina, y 2'-O-ester con sal de hidrocloruro de N-(dimetilaminoetil)glutamina.

25 Otros ejemplos de agentes terapéuticos no genéticos, no necesariamente exclusivos de los citados anteriormente, incluyen taxanos tales como paclitaxel (incluyendo formas en partículas del mismo, por ejemplo, partículas de paclitaxel unidas con proteína, tales como nanopartículas de paclitaxel unidas por albumina, por ejemplo Abraxana™), sirolimus, everolimus, tacrolimus, zotarolimus, Epo D, dexametasona, estradiol, halofuginona, cilostazol, geldanamycin, cloruro de alagebrium (ALT-711), ABT-578 (Abbott Laboratories), trapidil, liprostina, Actinomycin D, Resten-NG, Ap-17, abciximab, clopidogrel, Ridogrel, beta-bloqueadores, inhibidores de bARKct, inhibidores de fosfolambano, gen/protema de Serca 2, imiquimod, apolioproteínas humanas (por ejemplo, AI-AV), factores de crecimiento (por ejemplo, VEGF-2), así como derivados de los precedentes, entre otros.

30 Agentes terapéuticos genéticos útiles para usar en relación con la presente invención incluyen, pero sin limitación, ADN y ARN antipercepción, así como codificación de ADN para las diversas proteínas (así como las propias proteínas), tales como (a) ARN antipercepción; (b) tARN o rARN para sustituir moléculas endógenas defectivas o deficientes; (c) factores angiogénicos y otros, incluyendo factores del crecimiento tales como factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos, factor de crecimiento endotelial, factores de crecimiento mitogénicos endoteliales, factor de crecimiento epidérmico, factor a y p de crecimiento de transformación, factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor a de necrosis de tumor, factor de crecimiento de hepatocito y factor de crecimiento similar a insulina; (d) inhibidores ciclos celulares que incluyen inhibidores de CD, y (e) timidina quinasa ("TK") y otros agentes útiles para interferencia con proliferación de células. Codificación de ADN para la familia de las proteínas morfogénicas de huesos ("BMP") son también útiles e

35 incluyen, pero sin limitación, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 (Vgr-1), BMP-7 (OP-1), BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-14, BMP-15 y BMP-16. Actualmente deseables son cualquiera de BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 y BMP-7. Estas proteínas dímeras pueden ser proporcionadas como homodímeras, heterodímeras o combinaciones de las mismas, solas o junto con otras moléculas. Alternativamente, o en adición, se pueden proporcionar moléculas capaces de inducir un efecto aguas arriba o aguas abajo de una BMP. Tales moléculas incluyen cualquiera de las proteínas de "erizo" o el ADN que las codifica.

45 Vectores para suministrar agentes terapéuticos genéticos incluyen, pero sin limitación, vectores virales tales como adenovirus, adenovirus de flora, virus adeno-asociados, retrovirus, virus alfa (Semliki Forest, Sndbis, etc.), lentivirus, virus de herpes símples, virus competentes de replicación (por ejemplo, ONYX-015) y vectores túrbidos; y vectores no virales tales como cromosomas y mini-cromosomas artificiales, vectores de ADN plásmido (por ejemplo, pCOR), polímeros catiónicos (por ejemplo, polietileneimina, polietileneimina (PEI), polímeros de injerto (por ejemplo, poliéter- PEI y óxido-PEI de polietileno), polímeros neutros tales como polivinilpirrolidona (PVP), SP1017 (SUPRATEK), lípidos tales como lípidos catiónicos, liposomas, lipoplexes, nanopartículas, o micropartículas, con y sin secuencias de objetivo tales como el dominio de transducción de proteínas (PTD).

Células para usar en relación con la presente invención pueden incluir células de origen humano (autólogas o

- alógicas), incluyendo medula de hueso completa, células mono-nucleares derivadas de medula de hueso, células progenitoras (por ejemplo, células progenitoras endoteliales), células madre (por ejemplo, mesenquimales, hematopoyéticas, neuronales), células madre pluripotentes, fibroblastos, miofibroblastos, células satélite, pericitos, cardiomiocitos, miocitos esqueléticos o macrófagos, o procedentes de una fuente animal, bacteriana o de hongos (xenogénica), que puede ser genéticamente modificada técnicamente, si se desea, para proporcionar proteínas de interés.
- Han sido identificados como candidatos para regímenes de tratamientos vasculares numerosos agentes terapéuticos, no necesariamente exclusivos de los listados anteriormente, por ejemplo, como agentes que se dirigen a restenosis (antirestenóticos). Tales agentes son útiles para la práctica de la presente invención e incluyen uno o más de los siguientes:
- (a) bloqueadores de Ca-canal, incluyendo benzotiazapinas tales como diltiazemo y clentiazemo, dihidropiridinas tales como nifedipina, amlodipina y nicardapina, y fenilalquilaminas tales como verapamil;
 - (b) moduladores de trayectoria de serotonina, incluyendo: antagonistas de 5-HT tales como cetanserina y naftidrofurilo, así como inhibidores de captación de 5-HT tales como fluoxetina;
 - (c) agentes de trayectoria nucleótida cíclica, incluyendo inhibidores de fosfodiesterasa tales como cilostazol y dipiridamol, estimulantes de adenilato/Guanilato ciclase tales como forskolin, así como análogos de adenosina;
 - (d) moduladores de catecolamina, incluyendo α/β -antagonistas tales como labetalol y carvedilol;
 - (e) antagonistas de receptores de endotelina tales como bosentano, sitaxsentano, atrasentano, endonentano;
 - (f) moléculas donantes/liberadoras de óxido nítrico, incluyendo nitratos/nitritos orgánicos tales como nitroglicerina, dinitrato isosorbido y nitrito de amilo, compuestos nitrosos inorgánicos tales como nitroprusido de sodio, sidnoniminas tales como molsidomina y linsidomina, nonoatos tales como diolatos de diazenium y aductos de NO de alcanediaminas, compuestos de S-nitroso, incluyendo compuestos de bajo peso molecular (por ejemplo, derivados de S-nitroso de captopril, glutatión y N-acetil penicilamina) y compuestos de alto peso molecular (por ejemplo, derivados de S-nitroso de proteínas, péptidos, oligosacáridos, polisacáridos, polímeros/oligómeros sintéticos y polímeros/oligómeros naturales), así como compuestos de C-nitroso, compuestos de O-nitroso, compuestos de N-nitroso y L-arginina;
 - (g) inhibidores de Enzima de Conversión de Angiotensina (ACE) tales como cilazapril, fosinopril y enalapril;
 - (h) antagonistas de receptor de ATII, tales como saralasin y losartina;
 - (i) inhibidores de adherencia de plaquetas, tales como albumina y óxido de polietileno;
 - (j) inhibidores de agregación de plaquetas, incluyendo cilostazol, aspirina y tienopiridina (ticlopidina, clopidogrel) e inhibidores de GP IIb/IIIa tales como abciximab, eptifibatida y tirofiban;
 - (k) moduladores de trayectoria de coagulación, incluyendo heparinoides tales como heparina, heparina de bajo peso molecular, sulfato de dextrano y tetradecasulfato de β -ciclodextrina, inhibidores de trombina tales como hirudina, hirulog, PPACK(D-fhe-L-propil-L-arg-clorometilcetona) y argatroban, inhibidores de FXa tales como antistatina y TAP (péptido anticoagulante de marcar), inhibidores de Vitamina K tales como warfarina, así como proteína C activada;
 - (l) inhibidores de trayectoria de ciclooxigenasa, tales como aspirina, ibuprofeno, flurbiprofeno, indometacina y sulfpirazona;
 - (m) corticosteroides naturales y sintéticos, tales como dexametasona, prednisolona, metprednisolona e hidrocortisona;
 - (n) inhibidores de trayectoria de lipoxigenasa, tales como ácido nordihidroguairético y ácido cafeico;
 - (o) antagonistas de receptor de leucotrienos;
 - (p) antagonistas de E- y P-selectinas;
 - (q) inhibidores de interacciones de VCAM-1 e ICAM-1;
 - (r) prostaglandinas y análogos de las mismas, incluyendo prostaglandinas tales como PGE1 y PGI2 y análogos de prostaciclina, tales como ciprostenol, epoprostenol, carbaciclina, iloprost y beraprost;

(s) preventores de activación de macrófagos, incluyendo bisfosfonatos;

(t) inhibidores de reductasa HMG-CoA, tales como lovastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina y cerivastatina;

(u) aceites de peces, tales como ácidos grasos de omega-3;

5 (v) eliminadores/antioxidantes de radicales libres, tales como probucol, vitaminas C y E, ebseleno, ácido transretinoico, SOD (orgotema) y mímicos de SOD, verteporfina, rostoporfina AGI 1067 y M 40419;

10 (w) agentes que afectan a varios factores de crecimiento, incluyendo agentes de trayectoria FGF, tales como anticuerpos de bFGF y proteínas de fusión quimérica, antagonistas de receptores de PDGF, tales como trapidil, agentes de trayectoria de IGF, incluyendo análogos de somatostatina tales como angiopeptina y ocreotida, agentes de trayectoria de TGF-p, tales como agentes polianiónicos (heparina, fucoidina), decorina, y anticuerpos de TGF-p, agentes de trayectoria de EGF, tales como anticuerpos de eGf, antagonistas de receptores y proteínas de fusión quimérica, agentes de trayectoria TNF-a, tales como talidomida y análogos de los mismos, moduladores de trayectoria de Tromboxano A2(TXA2), tales como sulotrobano, vapiprost, dazoxibeno y ridogrel, así como inhibidores de proteína tirosina quinasa, tales como derivados de tirfostina, genistema y quinoxalina;

15

(x) inhibidores de trayectoria de matriz mateloproteasa (MMP), tales como marimastato, ilomastato, metastato, batimastato, polisulfato de pentosano, rebimastato, inciclinida, apratastato, PG 116800, RO 1130830 o ABT 518;

(y) inhibidores de movilidad de células, tales como citocalasina B;

20 (z) agentes antiproliferativos/antineoplásicos, incluyendo antimetabolitos tales como antagonistas/análogos de purina (por ejemplo, 6-mercaptopurina y pro-fármacos de 6-mercaptopurina, tales como azatioprina o cladribina, que es un análogo nucleósido de purina clorado), análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina y 5-fluorouracilo) y metotrexato, mostaza de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, etileniminas, antibióticos (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina), nitrosoureas, cisplatina, agentes que afectan dinámicas de microtúbulos (por ejemplo, vinblastina, vincristina, colcinina, Epo D, paclitaxel y epotilona), activadores de caspasa, inhibidores de proteasoma, inhibidores de angiogenesis (por ejemplo, endostatina, angiostatina y escualamina), fármacos de la familia de olimus (por ejemplo, sirolimus, everolimus, tacrolimus, zotarolimus, etc.) cerivastatina, flavopiridol y suramina;

25

30 (aa) inhibidores de trayectoria de deposición/organización de matriz, tales como halofuginona u otros derivados de quinazolinona, pirfenidona y tranilasto;

(bb) facilitadores de endotelialización, tales como VEGF y péptido de RGD;

(cc) moduladores de reología de la sangre, tales como pentoxifilina, y

(dd) rompedores de reticulación de glucosa, tales como cloruro de alagebrium (ALT-711).

35 Estos agentes terapéuticos pueden ser usados individualmente o en combinación, incluyendo en combinación con cualquiera de los agentes descritos en esta memoria.

En la patente US 5.733.925, de Kunz, se describen también numerosos agentes terapéuticos adicionales útiles para la práctica de la presente invención.

40 Se pueden usar una amplia gama de cargas de agentes terapéuticos en relación con formas de dosificación de la presente invención, siendo determinada fácilmente la cantidad farmacéuticamente efectiva por los expertos en la técnica y dependiendo finalmente, por ejemplo, del estado que se ha de tratar, de la naturaleza del propio agente terapéutico, del tejido en el que se introduce la forma de dosificación, etc.

45 Además, con cualquier realización de la endoprótesis se puede modificar la forma general tubular. Por ejemplo, la forma tubular puede tener un diámetro variado, puede ser progresivamente estrechada y puede tener un extremo abocinado hacia fuera, y similares. Además, los extremos de la endoprótesis pueden tener un diámetro mayor que las regiones medias de la endoprótesis. En una realización particularmente útil, al menos uno de los extremos de la endoprótesis pasa de un diámetro a otro diámetro. Deseablemente, ambos extremos pasan de esta manera a convertirse en extremos "abocinados".

La endoprótesis puede estar revestida con un material polimérico. Por ejemplo, los alambres de la endoprótesis pueden estar parcial o totalmente cubiertos con material biológicamente activo que esté dispuesto con el material

polimérico. Además, el revestimiento polímero puede extenderse sobre o a través de los espacios intersticiales entre los alambres de endoprótesis de manera que proporcione una cubierta o forro tubular hueco sobre la superficie interior o exterior de la endoprótesis. El material polimérico puede ser seleccionado del grupo que consiste en poliéster, polipropileno, polietileno, poliuretano, polinaftaleno, politetrafluoroetileno, politetrafluoroetileno expandido, silicona y combinaciones de los mismos.

Se pueden emplear en la invención varios tipos de endoprótesis y construcciones de endoprótesis. Entre las diversas endoprótesis se incluyen, sin limitación, endoprótesis de autoexpansión y endoprótesis expansibles de balón. Las endoprótesis pueden ser capaces de contraerse también radialmente, y en este sentido se pueden describir mejor también como radialmente distensibles o deformables. Las endoprótesis de autoexpansión incluyen las que tienen una acción similar a un muelle, que hace que la endoprótesis se expanda radialmente, o la endoprótesis se expanden debido a las propiedades de memoria del material de la endoprótesis para una configuración particular y a cierta temperatura. El nitinol es un material que tiene la capacidad para funcionar bien tanto cuando está en el modo de muelle como en un modo de memoria basado en la temperatura. Por supuesto, se contemplan otros materiales, tales como acero inoxidable, platino, oro, titanio y otros metales biocompatibles, así como endoprótesis polímeros. La configuración de la endoprótesis se puede elegir también de una pluralidad de geometrías. Por ejemplo, las endoprótesis de alambre pueden estar sujetas a un modelo helicoidal continuo, con o sin una forma de onda o zigzag en el alambre, para formar una endoprótesis radialmente deformable. Aros o elementos individuales circulares pueden ser articulados conjuntamente tal como mediante riostras, suturas, soldadura o entrelazado o fijación de los aros para formar una endoprótesis tubular. Las endoprótesis tubulares útiles de la presente invención también incluyen los formados atacando químicamente o cortando un modelo a partir de un tubo. A tales endoprótesis se hace referencia a menudo como endoprótesis ranurados. Además, las endoprótesis se pueden formar atacando químicamente un modelo en un material o molde y depositando material de endoprótesis en el modelo, tal como mediante deposición química de vapor o similares. Ejemplos de varias configuraciones de endoprótesis se muestran en la patente US 4.503.569, de Dotter; en la patente US 4.733.665, de Palmaz; en la patente US 4.856.561, de Hillstead; en la patente US 4.580.568, de Gianturco; en la patente US 4.732.152, de Wallsten, en la patente US 4.886.062, de Wiktor, y en la patente US 5.876.448, de Thompson, patentes de U.S. Nos. 6.007.574, 6.309.415, 7.60.323, 7.419.502 y 7.419.503, de Pulnev et al.; patente US 7.311.031, de McCullagh et al.; y publicación de solicitud de patente US 2007/0118206, de Colgan et al. Habiendo sido así descrita la invención, será ahora evidente para los expertos en la técnica que la misma puede ser modificada de muchas formas, mientras las realizaciones resultantes caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una endoprótesis (30; 60; 72; 88; 90) que comprende:

5 uno o más alambres (38) alargados trenzados para formar una endoprótesis tubular que tiene un elemento (42; 68) de recuperación y/o reposicionamiento y un primer extremo (32) abierto opuesto y un segundo extremo (34) abierto, teniendo cada extremo abierto una circunferencia y un cuerpo tubular entre los mismos, estando definido el primer extremo (32) abierto por una serie de bucles (40) de extremo cerrado, teniendo el elemento (42; 68) de recuperación y/o reposicionamiento una primera sección (44; 54; 76; 92; 100) que incluye al menos un bucle alargado de extremo cerrado que se extiende desde el primer extremo (32) abierto y una segunda sección (46; 82; 98) que emerge del cuerpo tubular trenzado, estando la segunda sección (46; 82; 98) entretrejida con al menos un bucle (40) de extremo cerrado de la serie de bucles (40) de extremo cerrado y que se extiende integralmente en la primera sección (44; 54; 76; 92; 100), con lo que la fuerza ejercida sobre el bucle alargado de extremo cerrado provoca la contracción radial de la endoprótesis tubular, en la que el elemento (42; 68) de recuperación y/o reposicionamiento es integral con el cuerpo tubular trenzado, y en el que el elemento (42; 68) de recuperación y/o reposicionamiento incluye un solo alambre que se extiende alrededor del primer extremo (32) abierto y **caracterizada porque:**

dicho único alambre cruza sobre sí mismo antes de incorporarse en el cuerpo tubular trenzado.

2. La endoprótesis de la reivindicación 1, en la que la segunda sección (46; 82; 98) del elemento (42; 68) de recuperación y/o reposicionamiento pasa a través de al menos dos bucles (40) de extremo cerrado que se extienden desde el primer extremo (32) abierto.

3. La endoprótesis de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que comprende además una cubierta dispuesta sobre al menos una porción de la superficie de la endoprótesis.

4. La endoprótesis de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el uno o más alambres (38) alargados incluyen un metal, un polímero o ambos.

5. La endoprótesis de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el bucle alargado de extremo cerrado del elemento (42; 68) de recuperación y/o reposicionamiento incluye una porción (56; 78) doblada, en la que la porción (56; 78) doblada se dobla hacia abajo hacia el primer extremo (32) abierto de la endoprótesis.

6. La endoprótesis de la reivindicación 5, en la que la porción (56; 78) doblada del elemento (42; 68) de recuperación y/o reposicionamiento está dirigida hacia dentro hacia el lumen de la endoprótesis (58; 80; 96).

7. La endoprótesis de la reivindicación 5, en la que la porción (50) doblada del elemento (42; 68) de recuperación y/o reposicionamiento está dirigida lejos del lumen de la endoprótesis (58; 80; 96; 104).

8. La endoprótesis de la reivindicación 5, en la que la porción doblada incluye una porción (94; 102) retorcida, en la que la porción retorcida (94; 102) define una formación de bucle cerrado o rosquilla.

9. La endoprótesis de la reivindicación 8, en la que la porción retorcida (94; 102) está dirigida hacia dentro hacia el lumen de la endoprótesis (96; 104) en la formación de bucle cerrado o rosquilla.

10. La endoprótesis de la reivindicación 8, en la que la porción retorcida se dirige hacia fuera alejándose del lumen de la endoprótesis en la formación de bucle cerrado o rosquilla.

11. La endoprótesis de una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en la que el elemento (42; 68) de recuperación y/o reposicionamiento incluye además una porción (108; 110) triangular colocada debajo de la porción (94; 102) retorcida.

12. La endoprótesis de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende adicionalmente un segundo elemento (42; 68) de recuperación y/o reposicionamiento.

13. La endoprótesis de la reivindicación 12, en la que el primer elemento (42; 68) de recuperación y/o reposicionamiento se extiende desde el primer extremo (32) abierto y el segundo elemento (42; 68) de recuperación y/o reposicionamiento se extiende desde el segundo extremo (34) abierto.

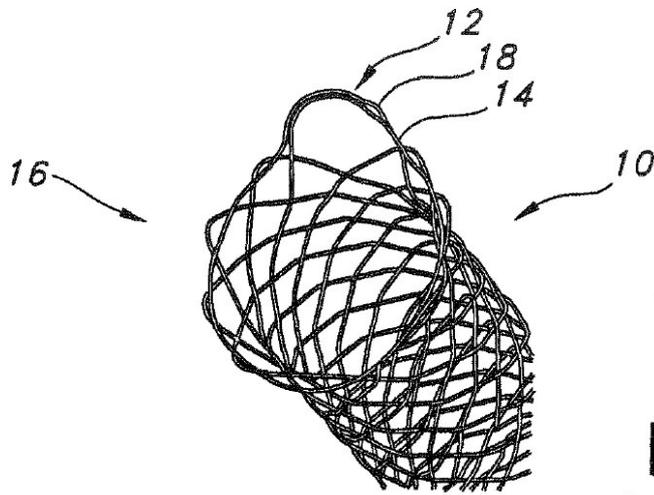


FIG. 1
(TÉCNICA ANTERIOR)

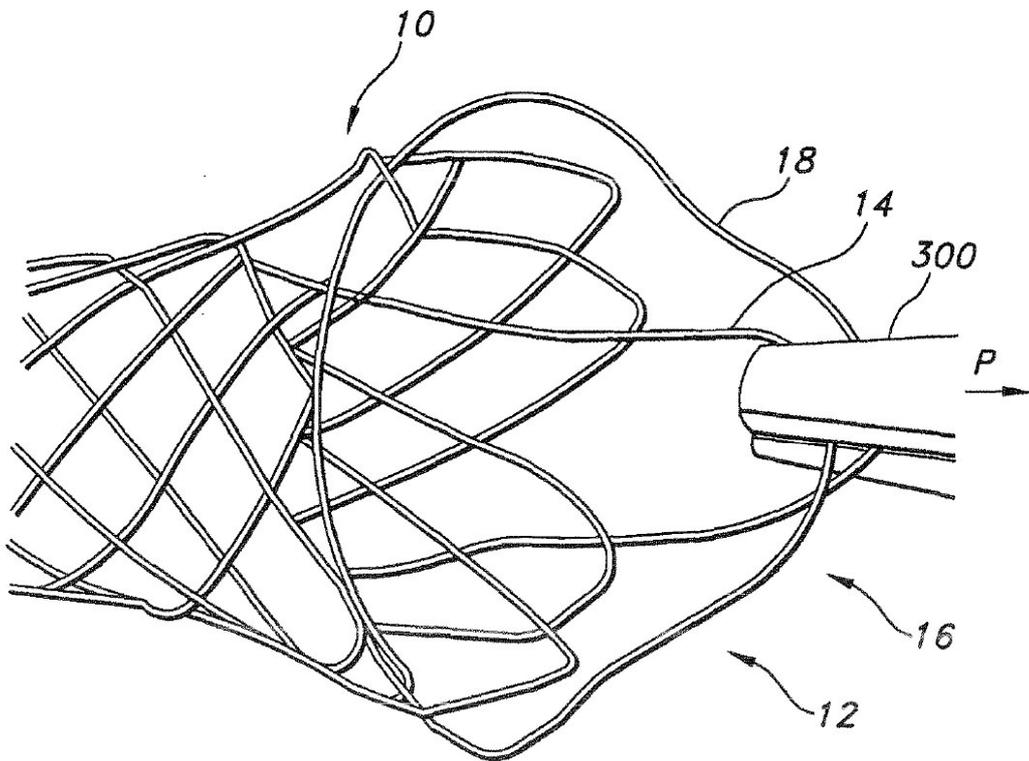


FIG. 2
(TÉCNICA ANTERIOR)

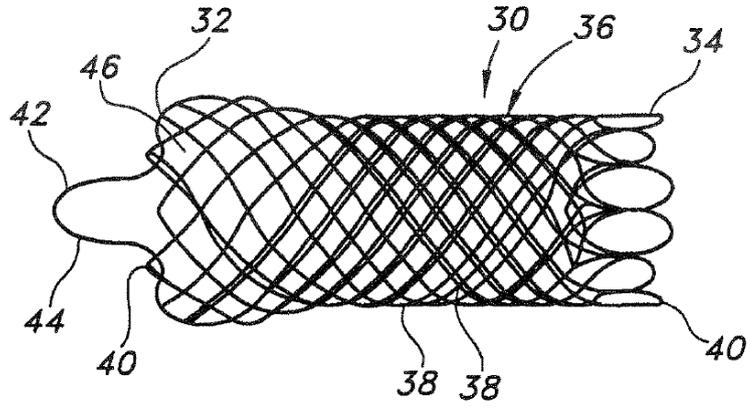


FIG. 3

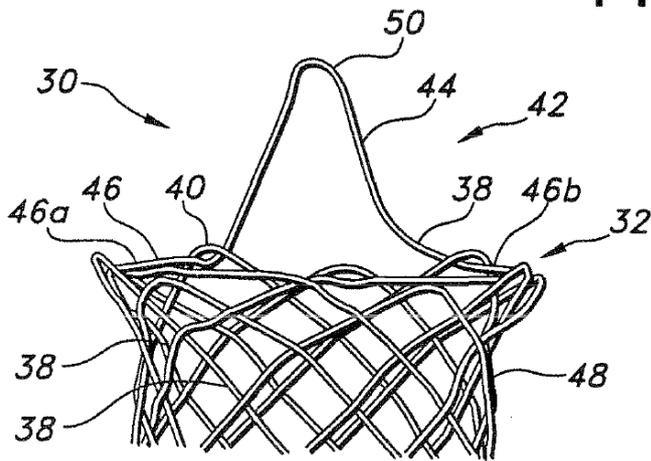


FIG. 4

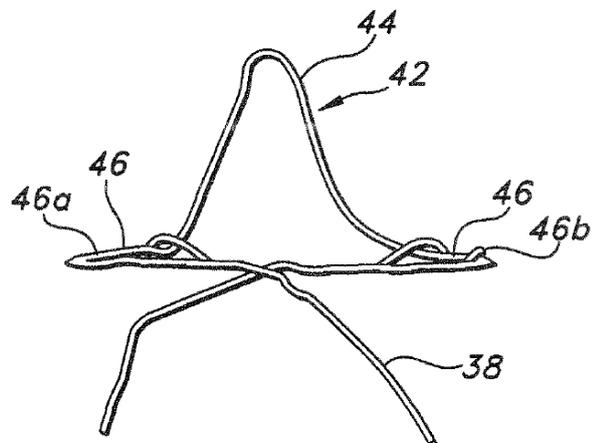


FIG. 5

FIG. 6A

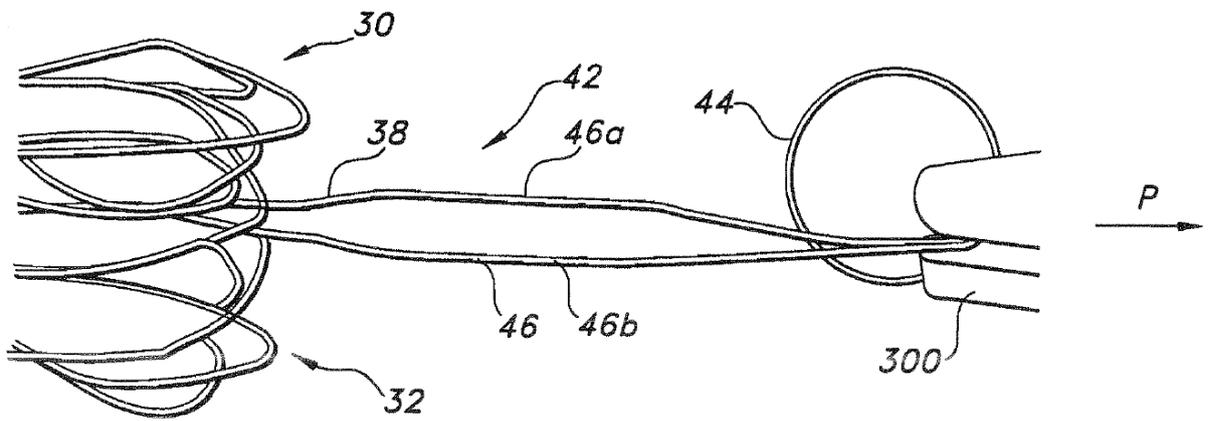
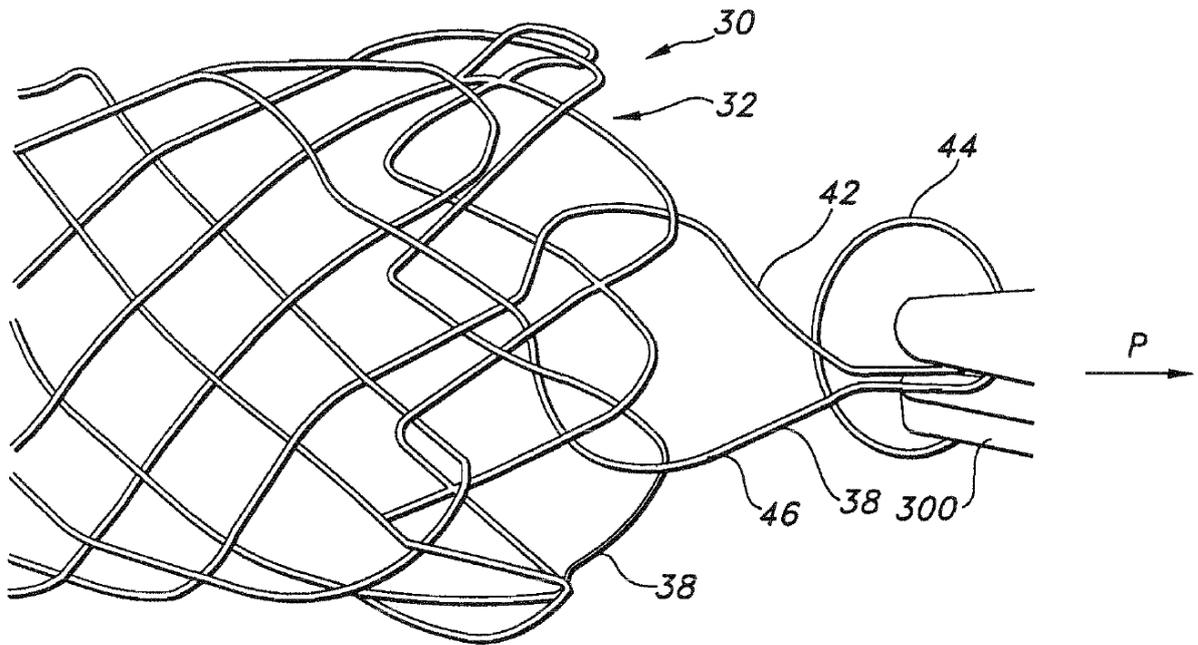


FIG. 6B

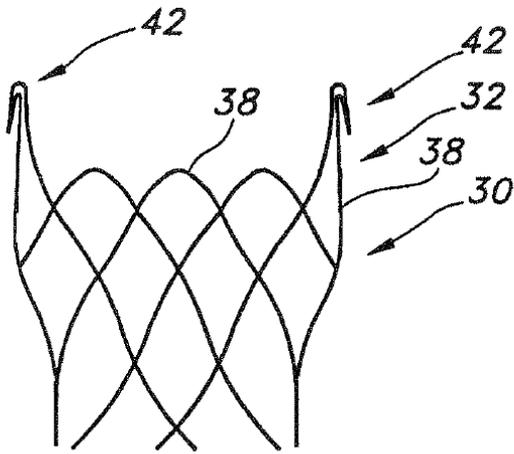


FIG. 7

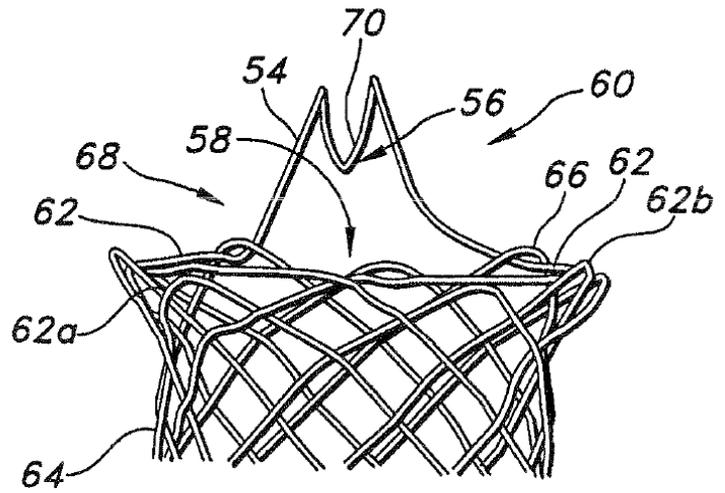


FIG. 8

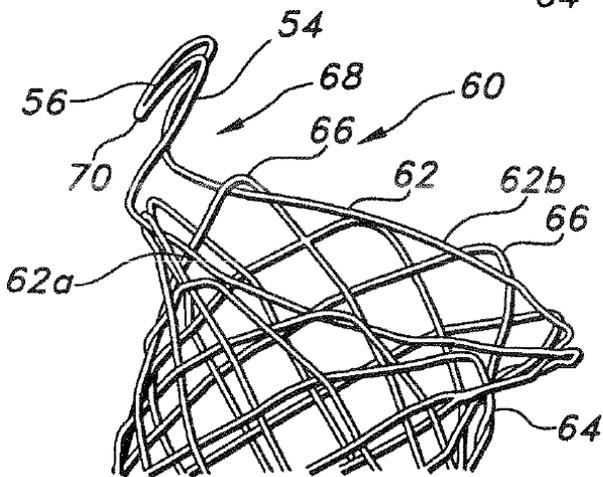


FIG. 9

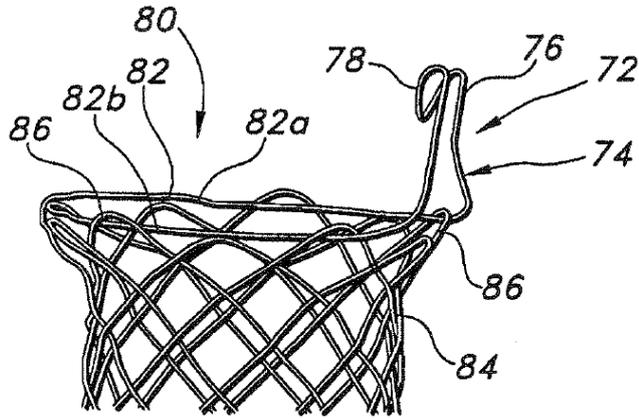


FIG. 10

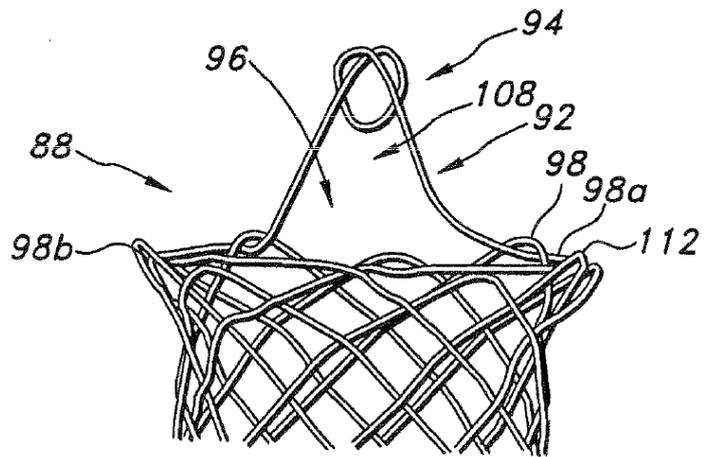


FIG. 11

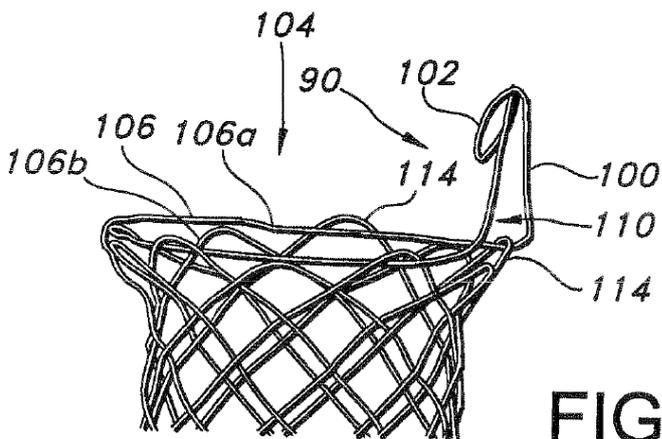


FIG. 12