

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 527**

51 Int. Cl.:

<b>A61F 2/91</b>	(2013.01)
<b>A61F 2/95</b>	(2013.01)
<b>A61F 2/962</b>	(2013.01)
<b>A61F 2/01</b>	(2006.01)
<b>A61L 31/02</b>	(2006.01)
<b>A61L 31/14</b>	(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2015 PCT/US2015/036122**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15200056**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2015 E 15747600 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3160387**

54 Título: **Dispositivos endovasculares recuperables de composite de película delgada**

30 Prioridad:

**28.06.2014 US 201414318610**

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

**08.01.2019**

73 Titular/es:

**CORDIS CORPORATION (100.0%)  
6500 Paseo Padre Parkway  
Fremont, CA 94555, US**

72 Inventor/es:

**CHOUBEY, ANIMESH y  
MARREY, RAMESH**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 695 527 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

Dispositivos endovasculares recuperables de composite de película delgada

**Antecedentes**

5 Es bien conocido el empleo de diversas endoprótesis intravasculares suministradas por vía percutánea para el tratamiento de enfermedades de diversos vasos corporales. Estos tipos de endoprótesis se mencionan habitualmente como stents. Un stent es un dispositivo generalmente de forma tubular longitudinal de material biocompatible, tal como acero inoxidable, cobalto-cromo, nitinol o materiales biodegradables, que tienen orificios o ranuras cortadas en el mismo de modo que pueden expandirse de forma radial, por un catéter de globo o similar, o autoexpandirse de forma alternativa dentro del vaso. Los stents son útiles en el tratamiento de estenosis, 10 constricciones o aneurismas en vasos corporales tales como vasos sanguíneos. Estos dispositivos se implantan dentro del vaso para reforzar secciones colapsantes, parcialmente ocluidas, debilitadas o dilatadas de forma anómala de un vaso. Los stents típicamente se emplean después de angioplastia de un vaso sanguíneo para evitar la reestenosis del vaso enfermo. Aunque los stents se usan más notablemente en vasos sanguíneos, los stents también pueden implantarse en otros vasos corporales tales como el tracto urogenital y el conducto biliar.

15 Los stents generalmente incluyen una configuración flexible abierta. Esta configuración permite que el stent se inserte a través de vasos curvados. Además, la configuración del stent permite que el stent se configure en un estado radialmente comprimido para implante de catéter intraluminal. Una vez ubicado apropiadamente adyacente al vaso dañado, el stent se expande de forma radial para mantener y reforzar el vaso. La expansión radial del stent puede conseguirse por inflado de un globo adherido al catéter, o como alternativa usando materiales de 20 autoexpansión tales como nitinol dentro del stent. Se muestran ejemplos de diversas construcciones de stent en la patente de Estados Unidos n.º 4733665 presentada por Palmaz el 7 de noviembre de 1985.

La publicación internacional n.º WO 2004/032805 A1 divulga un dispositivo y sistema de atrapamiento embólico que comprende una vaina polimérica flexible y un miembro de expansión acoplado a cada extremo de la vaina. El dispositivo se usa en un procedimiento de tratamiento de una lesión colocando el dispositivo a través de la lesión y 25 expandiendo el dispositivo.

Puede usarse una angioplastia de globo en el lugar o como adjunto a un implante de stent. Como se sabe bien, se despliega un globo en un vaso sanguíneo estrechado y se expande para abrir el vaso estrechado. Una vez el vaso ha recuperado suficiente flujo, se extrae el globo.

30 Con cualquiera de estas técnicas, puede desarrollarse reestenosis posterior al procedimiento en aproximadamente la mitad de los pacientes que reciben un stent. Se cree que la reestenosis es incluso superior para angioplastia. Para reducir la tasa de reestenosis, se proporcionan stents de elución de fármaco, que se ha demostrado que son superiores a stents de metales desnudos en la reducción de la reestenosis. Sin embargo, se ha demostrado que la trombosis para un stent de elución de fármaco es un problema a lo largo del tiempo, que se cree que es como mucho de cinco años o mayor. Adicionalmente, el vehículo polimérico para el fármaco en dicho stent de elución de 35 fármaco se cree que es una fuente de respuesta inflamatoria o toxicidad local por parte del vaso corporal.

**Sumario de la divulgación**

Se ha ideado un dispositivo endovascular de composite novedoso hasta la fecha que supera o incluso elimina la mayoría de los inconvenientes del dispositivo de injerto de stent existente. En particular, se ha ideado una prótesis endovascular que incluye una estructura polimérica interior y una estructura con memoria de forma de película delgada exterior. La estructura polimérica interior se extiende desde un extremo distal hasta un extremo proximal a lo largo de un eje longitudinal. La estructura polimérica interior tiene una superficie interior orientada hacia el eje longitudinal con una primera pluralidad de poros, extendiéndose cada poro desde la superficie interior hasta una superficie exterior de la estructura polimérica. La estructura con memoria de forma de película delgada exterior tiene una superficie de película delgada interior acoplada a la superficie exterior de la estructura polimérica interior desde 40 el extremo distal hasta el extremo proximal con un miembro de recuperación en el extremo proximal para permitir que la prótesis se recupere después de la colocación en un vaso corporal. La estructura con memoria de forma de película delgada exterior está configurada con una segunda pluralidad de poros, extendiéndose cada poro desde la superficie de película delgada interior hasta una superficie de película delgada exterior de modo que se proporciona comunicación de fluido desde el interior de la estructura polimérica interior hasta el vaso corporal.

50 En virtud de este dispositivo de composite, se ha ideado un procedimiento de uso del dispositivo que puede conseguirse mediante: inserción de la prótesis montada en un catéter de suministro en un vaso sanguíneo próximo a una ubicación con depósitos arteriales en una pared interior del vaso sanguíneo; despliegue de la prótesis en el vaso sanguíneo próximo a la ubicación con depósitos arteriales; retirada del catéter de suministro del vaso sanguíneo; y recuperación de la prótesis después de un periodo de tiempo posterior a la etapa de despliegue.

55 Pueden conseguirse realizaciones alternativas de la invención cuando se utilizan con otras características indicadas posteriormente en el presente documento: una de la primera y la segunda pluralidad de poros incluye una proporción de los poros rellenos con un material bioactivo para la elución directamente en el vaso corporal; la proporción de

poros con materiales bioactivos incluye un 80 % de la pluralidad de poros; la estructura polimérica interior está conectada a la luz para un alambre guía que se extiende a través del extremo proximal hasta el extremo distal para permitir la inserción de un alambre guía; la luz para el alambre guía se dispone entre la estructura polimérica interior y una luz de inflado; la estructura polimérica interior incluye un material de polietileno; la estructura polimérica interior incluye un polímero mezclado con agentes bioactivos configurados para liberación temporizada; la estructura polimérica interior incluye un polímero biodegradable; la película delgada exterior incluye un metal biocompatible: el material biocompatible incluye una película delgada de nitinol; el metal biocompatible incluye una película delgada de cobalto y cromo; la estructura de película delgada exterior incluye un primer tronco de cono que se une a un cilindro y que termina en un segundo tronco de cono para definir la forma exterior global de la prótesis; cada uno de la pluralidad de poros está dispuesto en una dirección radial con respecto al eje longitudinal; al menos una de la primera y segunda pluralidad de poros dispuesta en el primer y segundo tronco de cono permite que una porción de la sangre del vaso corporal fluya a través de los poros en el primer y segundo tronco de cono; el miembro de recuperación incluye un gancho configurado para acoplar con el asa de recuperación de un catéter de recuperación; el miembro de recuperación incluye un miembro radial configurado para acoplar con pinzas de recuperación de un catéter de recuperación; la pluralidad de poros de la estructura polimérica interior están alineados con la segunda pluralidad respectiva de poros de la estructura de película delgada exterior de película delgada.

Estas y otras realizaciones, características y ventajas llegarán a ser evidentes para los expertos en la materia cuando las tomen con referencia a la siguiente descripción más detallada de las realizaciones ejemplares de la invención junto con los dibujos adjuntos que se describen en primer lugar brevemente.

#### 20 **Breve descripción de los dibujos**

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en el presente documento y constituyen parte de esta memoria descriptiva, ilustran las realizaciones actualmente preferentes de la invención y, junto con la descripción general dada anteriormente y la descripción detallada dada a continuación, sirven para explicar características de la invención (en la que números similares representan elementos similares), en que:

25 la figura 1A es una vista seccionada de una realización del dispositivo protésico endovascular de composite dentro de un vaso corporal;  
 la figura 1B es una vista seccionada en primer plano de una porción de la figura 1A;  
 la figura 1C es una vista en perspectiva de un sistema para suministrar o recuperar el dispositivo de composite estando mostrado el dispositivo de composite próximo a un vaso corporal estrechado;  
 30 la figura 2A ilustra en perspectiva otra realización del dispositivo;  
 la figura 2B ilustra una porción del sistema de recuperación para recuperar el dispositivo de la figura 2A;  
 la figura 2C ilustra una vista en perspectiva de otro sistema de recuperación;  
 la figura 3 ilustra las etapas de elevado nivel para generar una realización del dispositivo;

#### **Modos de realizar la invención**

35 La siguiente descripción detallada debe leerse con referencia a los dibujos, en que elementos similares en diferentes dibujos se numeran idénticamente. Los dibujos, que no estén necesariamente a escala, representan realizaciones seleccionadas y no pretenden limitar el alcance de la invención. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, no a modo de limitación, los principios de la invención. Esta descripción posibilitará claramente que un experto en la materia prepare y use la invención, y describe varias realizaciones, adaptaciones, variaciones, alternativas y usos de la invención, incluyendo lo que se cree actualmente que es el mejor modo de realizar la invención.

40 Como se usa en el presente documento los términos "de alrededor de" o "aproximadamente" para cualquier valor o intervalo numérico indican una tolerancia dimensional adecuada que permite que la parte o conjunto de componentes funcionen para su fin pretendido como se describe en el presente documento. Más específicamente, "de alrededor de" o "aproximadamente" puede referirse al intervalo de valores  $\pm 10\%$  del valor indicado, por ejemplo, "aproximadamente 90 %" puede hacer referencia al intervalo de valores de un 81 % a un 99 %. El término "proximal" indica la ubicación de un componente lo más cercano al operario del presente dispositivo y "distal" indica la ubicación de un componente más alejado del operario y cuando la ubicación del operario no es evidente, el extremo distal es opuesto al extremo proximal. Además, como se usa en el presente documento los términos "paciente", "hospedador", "usuario" y "sujeto" se refieren a cualquier sujeto humano o animal y no pretenden limitar los sistemas o procedimientos a uso humano, aunque el uso de la presente invención en un paciente humano representa una realización preferente.

45 Con referencia ahora a los dibujos en los que números similares indican el mismo elemento en todas las vistas, se muestra en la figura 1A una prótesis endovascular 100 compuesta principalmente de dos componentes: (1) una estructura polimérica interior 102 y (2) una estructura de película delgada exterior 106 que se extiende desde un extremo distal 100a hasta un extremo proximal 100b a lo largo de un eje longitudinal L-L. La estructura polimérica interior 102 tiene una superficie interior 102a que está orientada hacia el eje longitudinal L-L con una primera pluralidad de poros 104 proporcionada para la estructura polimérica interior 102. Se aprecia que cada poro se extiende desde la superficie interior 102a de la estructura polimérica interior 102 hasta una superficie exterior 102b de la superficie polimérica interior de polímero 102. La estructura de película delgada exterior 106 tiene una

superficie de película delgada interior 106a acoplada a la superficie exterior 102b de la estructura polimérica interior 102. Al igual que la estructura polimérica interior 102, la estructura de película delgada exterior 106 se extiende desde el extremo distal 100a hasta el extremo proximal 100b.

5 Tanto la estructura interior como la estructura exterior 102 y 106 son unitarias entre sí de modo que ambos componentes se tratan como un único miembro; es decir, se podría considerar que ambas estructuras funcionan juntas en determinadas condiciones como un globo, un stent o un filtro de sangre.

10 Para permitir la retirada del dispositivo 100 una vez colocado en un vaso corporal 112, se proporciona un miembro de recuperación 108 en el extremo proximal para permitir que la prótesis 100 se recupere mediante un catéter de recuperación 250. Además, la estructura de película delgada exterior 106 también está configurada con una segunda pluralidad de poros 110. Cada poro se extiende desde la superficie de película delgada interior 110 hasta una superficie de película delgada exterior 106a de modo que se proporciona comunicación de fluido BF del vaso corporal 112 desde el interior 103 de la estructura polimérica interior 102 hasta el vaso corporal 112. Específicamente, la primera pluralidad de poros 104 de la estructura polimérica interior 102 está alineada con respecto a la segunda pluralidad de poros 110 de la estructura exterior de película delgada 106.

15 Para aprovechar el flujo sanguíneo BF hacia y desde los poros 104 y 110, una de la primera y la segunda pluralidad de poros 104, 110 tiene varios poros (es decir, una proporción de la cantidad total de poros) rellenos de un material bioactivo 114 para la elución directamente al vaso corporal 112. En una realización, la cantidad de poros cargados con agentes bioactivos puede ser de aproximadamente un 20 % a un 80 % de la cantidad total de poros. Los poros 20 104 de la estructura polimérica interior 102 pueden estar alineados con los poros correspondientes 110 en la estructura de película delgada exterior. El agente bioactivo 114 puede estar dispuesto en uno de los poros 104, 110 o en ambos poros. En otra realización, ninguno de los poros está relleno o cargado con agentes bioactivos. En su lugar, se combinan agentes bioactivos de liberación temporizada con la estructura polimérica interior de polímero 102 de modo que el agente bioactivo eluye de la estructura polimérica interior de polímero 102 a los poros 104, 110 para el suministro en el vaso corporal 112. Se cree que una de las ventajas de la invención se debe a la estructura 25 de película delgada exterior de película delgada 106 configurada para el contacto físico del tejido blando del vaso corporal 112. Por consiguiente, el flujo sanguíneo BF tiende a forzar a que el agente bioactivo impacte directamente en el tejido, mostrado en esta ocasión en la figura 1B.

30 En la figura 1B puede observarse que la prótesis 100 (mediante la estructura interior 102) está conectada a una luz para el alambre guía 116 que se extiende a través del extremo proximal 100b de la prótesis 100 hasta el extremo distal 100b para permitir la inserción de un alambre guía 118. Como se muestra en la técnica, se proporciona una luz de inflado 120 para el inflado de las estructuras interior y exterior (102 y 106) con solución salina o agentes bioactivos adicionales diferentes a los proporcionados con el agente 114. Se aprecia en esta ocasión que la estructura polimérica interior 102 puede estar formada de un polímero adecuado, tal como, por ejemplo, polietileno, PTFE, ePTFE, Dacron, PET (poliéster), fluoropolímeros tales como PTFE y FEP, PTFE enrollado, HDPE y combinaciones de los mismos. La estructura polimérica interior 102 puede estar formada de polímeros biodegradables tales como poli(ácido láctico) (es decir, PLA), poli(ácido glicólico) (es decir, PGA), polidioxanona (es decir, PDS), polihidroxibutirato (es decir, PHB), polihidroxivalerato (es decir, PHV) y copolímeros o una combinación 35 de PHB y PHV (disponible en el mercado como Biopol®), policaprolactona (disponible como Capronor®), polianhídridos (polianhídridos alifáticos en la cadena principal o las cadenas laterales o polianhídridos aromáticos con benceno en la cadena lateral), poliortoésteres, poliaminoácidos (por ejemplo, poli-L-lisina, poli(ácido glutámico)), pseudopoliaminoácidos (por ejemplo, con la cadena principal de los poliaminoácidos alterada), policianoacrilatos o polifosfacenos. Como se usa en el presente documento, el término "biorreabsorbible" incluye un material biocompatible adecuado mezcla de materiales o componentes parciales de materiales que se están degradando en otros materiales generalmente no tóxicos por un agente presente en tejido biológico (es decir, que es biodegradable 40 mediante un mecanismo adecuado, tal como, por ejemplo, hidrólisis) o que se está eliminando por la actividad celular (es decir, biorreabsorción, bioabsorción o biorreabsorbible), por degradación en masa o superficial (es decir, bioerosión tal como, por ejemplo, utilizando un polímero hidrosoluble que es soluble en agua tras el contacto con tejido o líquido biológico) o una combinación de uno o más del material biodegradable, bioerosionable o biorreabsorbible indicado anteriormente.

50 Con referencia a la figura 1B, la estructura de película delgada exterior 110 puede prepararse a partir de un metal biocompatible o pseudometales, tales como, por ejemplo, nitinol, cobalto-cromo, magnesio, cobre y similares. La prótesis 100 puede estar provista con diferentes formas tales como, por ejemplo, un miembro tubular alargado (figura 1C) o uno con un cilindro CYL unido a los extremos del cilindro con conos truncados respectivos F1 y F2 (es decir, troncos de cono) en la figura 1A. Los poros 104, 110 pueden estar alineados en diversas orientaciones. Se 55 prefiere que los poros 104 y 110 en la porción cilíndrica CYL se alineen de forma radial con respecto al eje longitudinal L-L de modo que los poros se alineen con un plano ortogonal con respecto al eje L-L. La orientación de los poros 104, 110 en el primero y el segundo cono truncado F1 y F2 permite que el flujo de sangre se mantenga a través del vaso sanguíneo 112. A este respecto, la prótesis 100 tiene características de un filtro de sangre mientras que al mismo tiempo mantiene la permeabilidad del vaso 112 que se ha ocluido parcialmente por placas 113 depositadas en la superficie interior 112a del vaso 112 (figura 1C).

En la figura 1C, se muestra un sistema de suministro ejemplar 200 con la protuberancia 202, el cuerpo 204, el acceso 206 del catéter para el suministro de solución salina o agentes bioactivos, el catéter 208 con el alambre guía 116 para la inserción del dispositivo 100 dentro de un vaso estrechado 112 con la superficie interior 112a con placas o depósitos 113.

5 Aunque el dispositivo puede dejarse dentro del vaso corporal de forma permanente, en determinadas circunstancias, un médico puede desear retirar el dispositivo del vaso corporal. En dichos casos el dispositivo está provisto de un miembro de retirada en forma de un gancho 108 que puede acoplarse a un lazo 254 de un catéter de recuperación 250.

10 En lugar de un gancho de recuperación, puede proporcionarse el miembro radial 108' en lugar del gancho 108. La rueda de recuperación radial 108' está configurada para acoplar con las pinzas de recuperación 252 del catéter de recuperación 250.

15 Con referencia a la figura 3, la estructura exterior de película delgada 106 se forma preferentemente depositando (por ejemplo, medio químico o físico) nitinol en un sustrato en la etapa 302. En resumen, el depósito químico puede ser por chapado, depósito de solución química, recubrimiento por centrifugación, depósito de vapor químico, depósito de vapor potenciado por plasma o depósito de capa atómica. El depósito físico para la fabricación de película delgada puede ser por un evaporador térmico, depósito por láser, depósito con arco catódico, pulverización, depósito de vapor, depósito evaporativo asistido por haz de iones o depósito por electropulverización. Con cualquiera de estas técnicas, puede proporcionarse un sustrato de sacrificio (por ejemplo, una forma cilíndrica de cobre o un polímero) para el depósito del material de película delgada y después retirarse en la etapa 304 después del depósito de material de la etapa 302.

El sustrato puede tener una configuración dimensional adecuada para el uso pretendido en el organismo. Por ejemplo, el sustrato puede adoptar la forma de dos formas de tronco de cono unidas a los extremos respectivos de un sustrato cilíndrico. Como alternativa, el sustrato puede adoptar la forma de un globo alargado (figura 1C).

25 En otra variación más, puede formarse un sustrato mediante impresión 3D para una configuración personalizada para que el depósito de metal (o pseudometal) consiga la estructura exterior de película delgada 106. Como se usa en el presente documento, la expresión "película delgada" indica un material estructural con un grosor de aproximadamente 500 Å a aproximadamente 50 µm de metal (o pseudometales).

30 Para formar los poros 110 en la película delgada, el material de sacrificio puede formarse como una estructura tridimensional (por ejemplo, estructura cilíndrica) de modo que cuando se retire el material de sacrificio deje detrás vacíos en forma de poros que se extienden a través de la estructura de película delgada 106. Después de formar la estructura exterior de película delgada en la etapa 302, puede atemperarse o cristalizarse a alta temperatura. La capa de sacrificio puede retirarse en la etapa 304 por grabado químico, antes o después del procedimiento de atemperado.

35 En otra variación más de la técnica de fabricación de la estructura exterior de película delgada, se depositan múltiples capas de un metal (por ejemplo, nitinol) en una capa de sacrificio generalmente plana de un sustrato, después se deposita una capa de materia de sacrificio (por ejemplo, cromo) en una porción de la capa de película delgada para definir una forma tridimensional para cada poro. Después de ello, se deposita además otra capa de película delgada sobre la capa de película delgada anterior y la capa de sacrificio. Esta secuencia puede repetirse según lo necesario. Después de ello, se retira la capa de sacrificio que incluye la capa contigua al sustrato y la capa de sacrificio que se extiende a través de la película delgada para definir cada uno de los poros. En este punto, la película delgada está en forma de una estructura plana. Para formar una estructura tridimensional tal como un cono o cilindro, la estructura de película delgada plana se enrolla en un mandril de ajuste cerrado hasta que los extremos de la lámina plana de película delgada colindan entre sí para formar una junta. La junta puede unirse conjuntamente (por ejemplo, soldadura con láser con gas inerte, soldadura de resistencia con argón, soldadura con halógeno, soldadura ultrasónica) para formar una estructura unitaria en la forma mostrada en esta ocasión en las figuras 1A y 1C. Se muestran y describen detalles de diversas técnicas en "NITINOL THIN FILM THREE-DIMENSIONAL DEVICES - FABRICATION AND APPLICATIONS" de Gupta y col., publicado por TiNi Alloy Company, 2003 y patente de Estados Unidos n.º 8460333.

50 Con referencia de nuevo a la figura 3, la estructura exterior de película delgada 106 formada en la etapa 304 se recubre entonces o se sumerge en su superficie interna con un material polimérico mezclado con agentes bioactivos adecuados. En el recubrimiento de la capa polimérica interna, la capa polimérica tenderá a extruirse a través de los poros formados en la estructura de película delgada exterior. Como alternativa, los poros pueden formarse a través de la estructura interior polimérica mediante perforación mecánica o por corte con láser a través de los poros existentes formados en la estructura de película delgada exterior. En las realizaciones preferentes, el poro puede tener cualquier forma o una combinación de formas (incluyendo la de un círculo) con un diámetro de aproximadamente 1 nm (nanómetro) a aproximadamente 300 micrómetros (o µm). En otra realización, el área definida por el poro, independientemente de su forma, puede ser de aproximadamente 4 nanómetros cuadrados a aproximadamente 10 micrómetros cuadrados. Independientemente de si el fármaco está cargado en los poros o mezclado con la estructura polimérica interior, la tasa de elución debe ser suficiente para los efectos terapéuticos en

el paciente. Los poros pueden configurarse de modo que los poros próximos a los extremos distal y proximal del dispositivo 100 sean más grandes que los poros próximos al centro del dispositivo 100.

En virtud del dispositivo, puede conseguirse un procedimiento de uso del dispositivo proporcionando la prótesis como se describe previamente. Con referencia a la figura 1C, la prótesis entonces se monta en el catéter de suministro 200 y se inserta en un vaso sanguíneo 112 hasta una ubicación que puede tener depósitos arteriales excesivos 113 dispuestos en una pared interior 112a del vaso sanguíneo 112. Una vez en la ubicación deseada en el vaso corporal 112, la prótesis puede desplegarse de la manera convencional (tirando de la vaina exterior para permitir que la prótesis se expanda o usando un pulsador para empujar la prótesis fuera del catéter de suministro). Como la estructura de película delgada exterior está hecha de un material de película delgada con memoria de forma que está configurada para expandirse a temperatura corporal, la estructura de película delgada exterior empieza a expandirse causando que la estructura interior 102 se expanda también. Puede proporcionarse solución salina al acceso 206 a través del acceso de inflado 120 para ayudar a la expansión de las estructuras exterior e interior. La sangre puede empezar a llenar el dispositivo como se muestra en forma de diagrama en la figura 1B. Una porción del volumen de sangre puede fluir a través de la primera sección de tronco de cono FC1 y a través de la segunda sección de tronco de cono FC2 mientras que una porción puede actuar como líquido de vehículo para empujar o suministrar algo de los agentes bioactivos 114 al tejido del vaso. Después de ello, el catéter de suministro puede desconectarse del dispositivo y extraerse del organismo. Después de un determinado tiempo para el implante, el dispositivo puede recuperarse por inserción de un catéter de recuperación 250. El catéter de recuperación 250 puede tener una pinza de lazo 252 o lazo 254 para conectar de forma positiva con el dispositivo 100 y tirar de él en la abertura de tipo embudo del catéter 250 (figuras 2B y 2C).

La estructura polimérica interior de la prótesis 100 está hecha preferentemente de un material adecuado tal como, por ejemplo, PTFE, ePTFE, Dacron, PET (poliéster), fluoropolímeros tales como PTFE y FEP, PTFE enrollado, HDPE, poli(ácidos carboxílicos), polímeros celulósicos, incluyendo acetato de celulosa y nitrato de celulosa, gelatina, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, polianhídridos incluyendo polímeros de anhídrido maleico, poliamidas, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de monómeros de vinilo tales como EVA, poli(éteres vinílicos), aromáticos polivinílicos, óxidos de polietileno, glucosaminoglucanos, polisacáridos, poliésteres incluyendo tereftalato de polietileno, poli(acrilamidas), poliéteres, polietersulfona, policarbonato, polialquilenos incluyendo polipropileno, polietileno y polietileno de alta masa molecular, polialquilenos halogenados incluyendo politetrafluoroetileno, poliuretanos, poliortoésteres, proteínas, polipéptidos, siliconas, polímeros de siloxano, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), policaprolactona, poli(hidroxi-butilato valerato) y mezclas y copolímeros de los mismos, recubrimientos de dispersiones poliméricas tales como dispersiones de poliuretano (por ejemplo, fibrina BAYHDROL®, colágeno y derivados de los mismos, polisacáridos tales como celulosas, almidones, dextranos, alginatos y derivados, ácido hialurónico, emulsiones de escualeno. El poli(ácido acrílico), disponible como HYDROPLUS® (Boston Scientific Corporation, Natick, Mass.), y descrito en la patente de Estados Unidos n.º 5091205 es particularmente deseable. Incluso es más deseable un copolímero de poli(ácido láctico) y policaprolactona. Las coberturas adecuadas incluyen nailon, colágeno, PTFE y PTFE expandido, tereftalato de polietileno y KEVLAR®, polietileno de masa molecular ultraelevada o cualquiera de los materiales divulgados en la patente de Estados Unidos n.º 5824046 y la patente de Estados Unidos n.º 5755770. Más generalmente, el material para la capa de estructura polimérica interior puede ser polímeros sintéticos tales como polietileno, polipropileno, poliuretano, poli(ácido glicólico), poliésteres, poliamidas, sus mezclas, combinaciones y copolímeros.

Como alternativa, la estructura polimérica interior puede estar formada de polímeros biodegradables tales como poli(ácido láctico) (es decir, PLA), poli(ácido glicólico) (es decir, PGA), polidioxanona (es decir PDS), polihidroxi-butilato (es decir, PHB), polihidroxi-valerato (es decir, PHV) y copolímeros o una combinación de PHB y PHV (disponible en el mercado como Biopol®), policaprolactona (disponible como Capronor®), polianhídridos (polianhídridos alifáticos en la cadena principal o las cadenas laterales o polianhídridos aromáticos con benceno en la cadena lateral), poliortoésteres, poliaminoácidos (por ejemplo, poli-L-lisina, poli(ácido glutámico)), pseudopoliaminoácidos (por ejemplo, con la cadena principal de los poliaminoácidos alterada), policianoacrilatos o polifosfacenos. Como se usa en el presente documento, el término "biorreabsorbible" incluye un material biocompatible adecuada mezcla de materiales o componentes parciales de materiales que se están degradando en otros materiales generalmente no tóxicos por un agente presente en tejido biológico (es decir, que son biodegradables mediante un mecanismo adecuado, tal como, por ejemplo, hidrólisis) o que se está eliminando por la actividad celular (es decir, biorreabsorción, bioabsorción o biorreabsorbible), por degradación en masa o superficial (es decir, bioerosión tal como, por ejemplo, utilizando un polímero hidrosoluble que es soluble en agua tras el contacto con tejido o líquido biológico) o una combinación de uno o más del material biodegradable, bioerosionable o biorreabsorbible indicado anteriormente.

Los agentes bioactivos también pueden usarse para cargarse en los poros o mezclarse en la estructura polimérica interior. Dichos agentes pueden incluir uno o más agentes terapéuticos no genéticos, materiales genéticos y células y combinaciones de los mismos, así como otros recubrimientos poliméricos. Los agentes terapéuticos no genéticos incluyen agentes antitrombogénicos tales como heparina, derivados de heparina, urocinasa y PPACK (dextrofenilalanina prolina arginina clorometilcetona); agentes antiproliferativos tales como enoxaprina, angipectina o anticuerpos monoclonales que pueden bloquear la proliferación de células de músculo liso, hirudina y ácido acetilsalicílico; agentes antiinflamatorios tales como dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalacina y mesalamina; agentes antineoplásicos/antiproliferativos/antimitóticos tales como paclitaxel,

5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina e inhibidores de timidina cinasa; agentes anestésicos tales como lidocaína, bupivacaína y ropivacaína; anticoagulantes, un compuesto que contiene péptido RGD, heparina, compuestos antitrombina, antagonistas del receptor de plaquetas, anticuerpos antitrombina, anticuerpos antirreceptor de plaquetas, aspirina, inhibidores de prostaglandina, inhibidores de plaquetas y péptidos antiplaquetarios de garrapata; promotores del crecimiento de células vasculares tales como inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, activadores transcripcionales y promotores traduccionales; inhibidores del crecimiento de células vasculares tales como inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, represores transcripcionales, represores traduccionales, inhibidores de la replicación, anticuerpos inhibidores, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento, moléculas bifuncionales que consisten en un factor de crecimiento y una citotoxina, moléculas bifuncionales que consisten en un anticuerpo y una citotoxina; agentes reductores del colesterol; agentes vasodilatadores; y agentes que interfieren con los mecanismos vasoactivos endógenos.

Los materiales genéticos incluyen ADN y ARN no codificante, ADN codificante de ARN de antisentido, ARNt o ARNr para reemplazar molecular endógenas defectuosas o deficientes, factores angiogénicos incluyendo factores de crecimiento tales como factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos, factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento transformante alfa y beta, factor de crecimiento del endotelio derivado de plaquetas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento de patocitos y factor de crecimiento de tipo insulina, inhibidores del ciclo celular incluyendo inhibidores de CD, timidina cinasa ("TK") y otros agentes útiles para interferir con la proliferación celular, la familia de proteínas morfogénicas óseas ("BMP"), BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 (Vgr-1), BMP-7 (OP-I), BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-14, BMP-15 y BMP-16. Las BMP deseables son cualquiera de BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 y BMP-7. Estas proteínas diméricas pueden proporcionarse como homodímeros, heterodímeros o combinaciones de los mismos, en solitario o junto con otras moléculas. Como alternativa o adicionalmente, pueden proporcionarse moléculas que pueden inducir un efecto anterior o posterior de una BMP. Dichas moléculas incluyen cualquiera de las proteínas "hedgehog" o el ADN que las codifica.

Las células pueden ser de origen humano (autólogas o alogénicas) o de una fuente animal (xenogénicas), modificadas genéticamente si se desea para suministrar proteínas de interés al sitio de despliegue. Las células pueden proporcionarse en un medio de suministro. El medio de suministro puede formularse según lo necesario para mantener la función celular y la viabilidad.

Se aprecia que la utilización de la estructura de película delgada exterior con memoria de forma de película delgada y una estructura polimérica interior, como se muestra y se describe (con algunas de las características particulares para algunas realizaciones y todas las características para otras realizaciones), permite los siguientes beneficios clave: (a) la estructura exterior de película delgada en virtud de su material metálico tiene mayor lubricidad; (b) el material de película delgada se interpone entre el tejido del vaso corporal para mitigar o reducir una respuesta inflamatoria si la capa polimérica tuviera que entrar en contacto con el tejido del vaso corporal directamente; (c) la capa polimérica disuade el crecimiento excesivo interno de tejido, permitiendo de ese modo que el dispositivo se recupere sin traumatismo excesivo a los tejidos adyacentes; (d) los poros permiten el flujo de sangre continuado a través del dispositivo de composite, aunque a un caudal inferior; (e) la construcción del dispositivo de composite permite la inserción del catéter de suministro para permitir el suministro de nuevos fármacos o agentes bioactivos diferentes de los agentes bioactivos que se cargaron originalmente en los poros o se mezclaron en los materiales poliméricos en el implante inicial del dispositivo; y (f) se cree que la estructura exterior de película delgada evita la deslaminación de la estructura polimérica interior, reduciendo de ese modo la toxicidad local o la respuesta inflamatoria del paciente.

Aunque la invención se ha descrito en términos de variaciones particulares y figuras ilustrativas, los expertos en la materia reconocerán que la invención no está limitada a las variaciones o figuras descritas. Además, cuando los procedimientos y etapas descritos anteriormente indican que determinados eventos se están produciendo en determinado orden, se pretende que no tengan que realizarse determinadas etapas en el orden descrito, sino en cualquier orden siempre que las etapas permitan que las realizaciones funcionen con su fin pretendido. Por lo tanto, en la medida en que hay variaciones de la invención, que son equivalentes a las invenciones encontradas en las reivindicaciones, es la intención que esta patente cubra también esas variaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Una prótesis endovascular (100), que comprende:

una estructura polimérica interior (102) que se extiende desde un extremo distal (100a) hasta un extremo proximal (100b) a lo largo de un eje longitudinal, teniendo la estructura polimérica interior (102) una superficie interior (102a) orientada hacia el eje longitudinal con una primera pluralidad de poros (104) extendiéndose cada poro (104) desde la superficie interior (102a) hasta una superficie exterior (102b) de la estructura polimérica (102);

**caracterizada porque** la prótesis endovascular comprende, además:

una estructura con memoria de forma de película delgada metálica o pseudometálica exterior (106) que tiene un grosor de aproximadamente 500 Å a aproximadamente 50 micrómetros que tiene una superficie de película delgada interior (106a) acoplada a la superficie exterior (102b) de la estructura polimérica interior (102) desde el extremo distal (100a) hasta el extremo proximal (100b) con un miembro de recuperación (108) en el extremo proximal (100b) para permitir que la prótesis (100) sea recuperada después de la colocación en un vaso corporal (112), estando configurada la estructura con memoria de forma de película delgada exterior (106) con una segunda pluralidad de poros (110) extendiéndose cada poro desde la superficie de película delgada interior (106a) hasta una superficie de película delgada exterior (106b) de modo que se proporcione comunicación de fluido desde el interior de la estructura polimérica interior (102) hasta el vaso corporal (112).

2. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 1, en que una de la primera y segunda pluralidad de poros (104, 110) incluye una proporción de los poros rellenos con un material bioactivo (114) para la elución directamente en el vaso corporal (112).

3. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 2, en que la proporción de poros (104, 110) con materiales bioactivos (114) incluye un 80 % de la pluralidad de poros (104, 110).

4. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 1, en que la estructura polimérica interior (102) está conectada a una luz para alambre guía (116) que se extiende a través del extremo proximal (100b) hasta el extremo distal (100a) para permitir la inserción de un alambre guía (118).

5. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 4, en que la luz para el alambre guía (116) está dispuesta entre la estructura polimérica interior (102) y una luz de inflado (120).

6. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 5, en que la estructura polimérica interior (102) incluye un material de polietileno.

7. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 5, en que la estructura polimérica interior (102) incluye un polímero mezclado con agentes bioactivos configurado para liberación temporizada de los agentes.

8. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 5, en que la estructura polimérica interior (102) incluye un polímero biodegradable.

9. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 5, en que la película delgada exterior incluye un metal biocompatible.

10. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 9, en que el metal biocompatible incluye una película delgada de nitinol.

11. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 9, en que el metal biocompatible incluye una película delgada de cobalto y cromo.

12. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 1, en que la estructura de película delgada exterior (106) incluye un primer tronco de cono que se une a un cilindro y que termina en un segundo tronco de cono para definir la forma exterior global de la prótesis.

13. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 12, en que cada una de la pluralidad de poros (104, 110) está dispuesta en una dirección radial con respecto al eje longitudinal.

14. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 13, en que al menos una de la primera y segunda pluralidad de poros (104, 110) dispuesta en el primer y segundo tronco de cono permite que una porción de la sangre del vaso corporal fluya a través de los poros en el primer y segundo tronco de cono.

15. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 14, en que el miembro de recuperación (108) incluye un gancho configurado para acoplarse con el lazo de recuperación de un catéter de recuperación.

16. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 14, en que el miembro de recuperación (108) incluye un miembro radial (108') configurado para acoplarse con pinzas de recuperación de un catéter de recuperación.



17. La prótesis endovascular (100) de la reivindicación 1, en que la primera pluralidad de poros (104) de la estructura polimérica interior (102) están alineados con respecto a la segunda pluralidad de poros (110) de la estructura de película delgada exterior de película delgada (106).

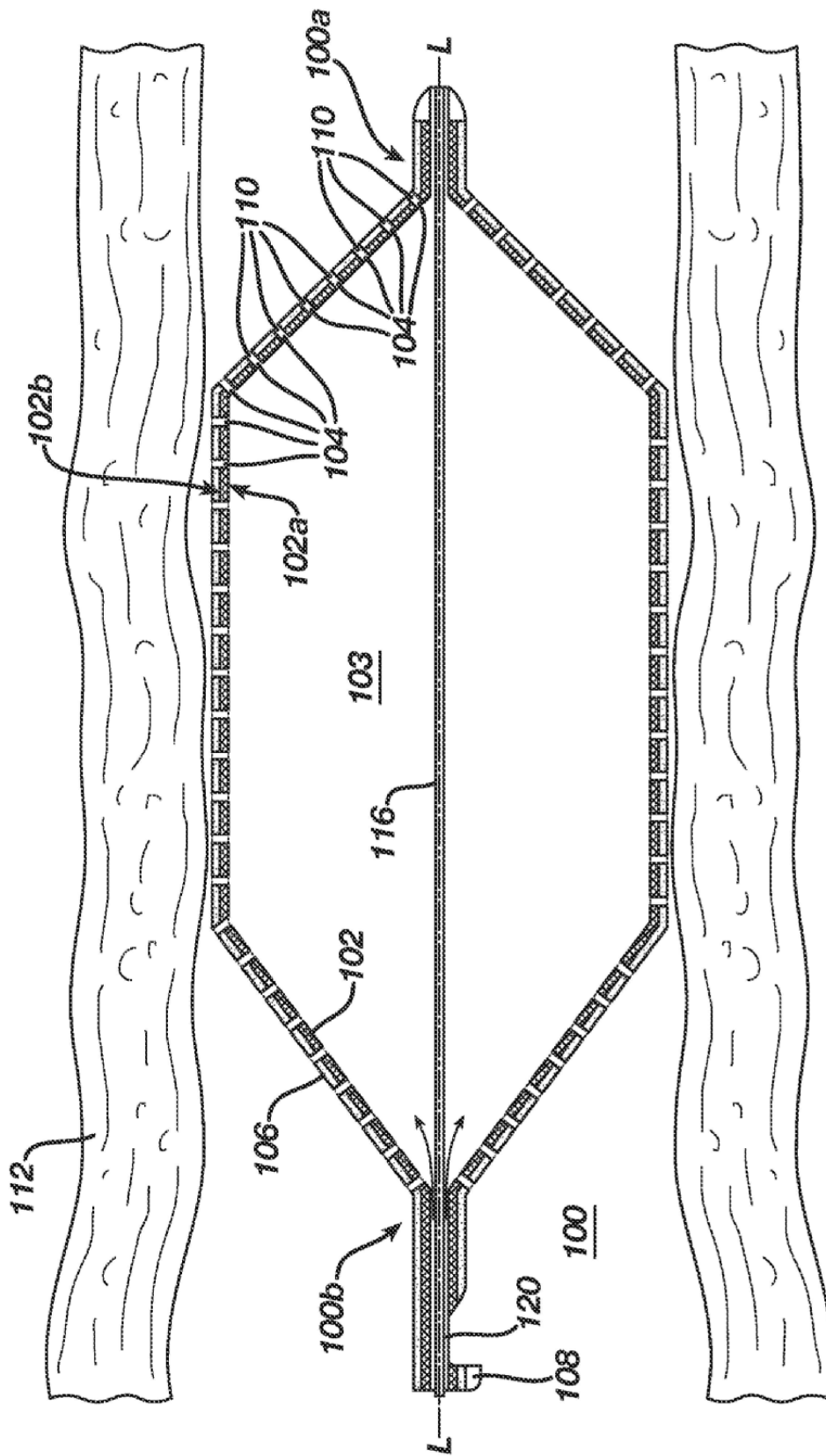


FIG. 1A

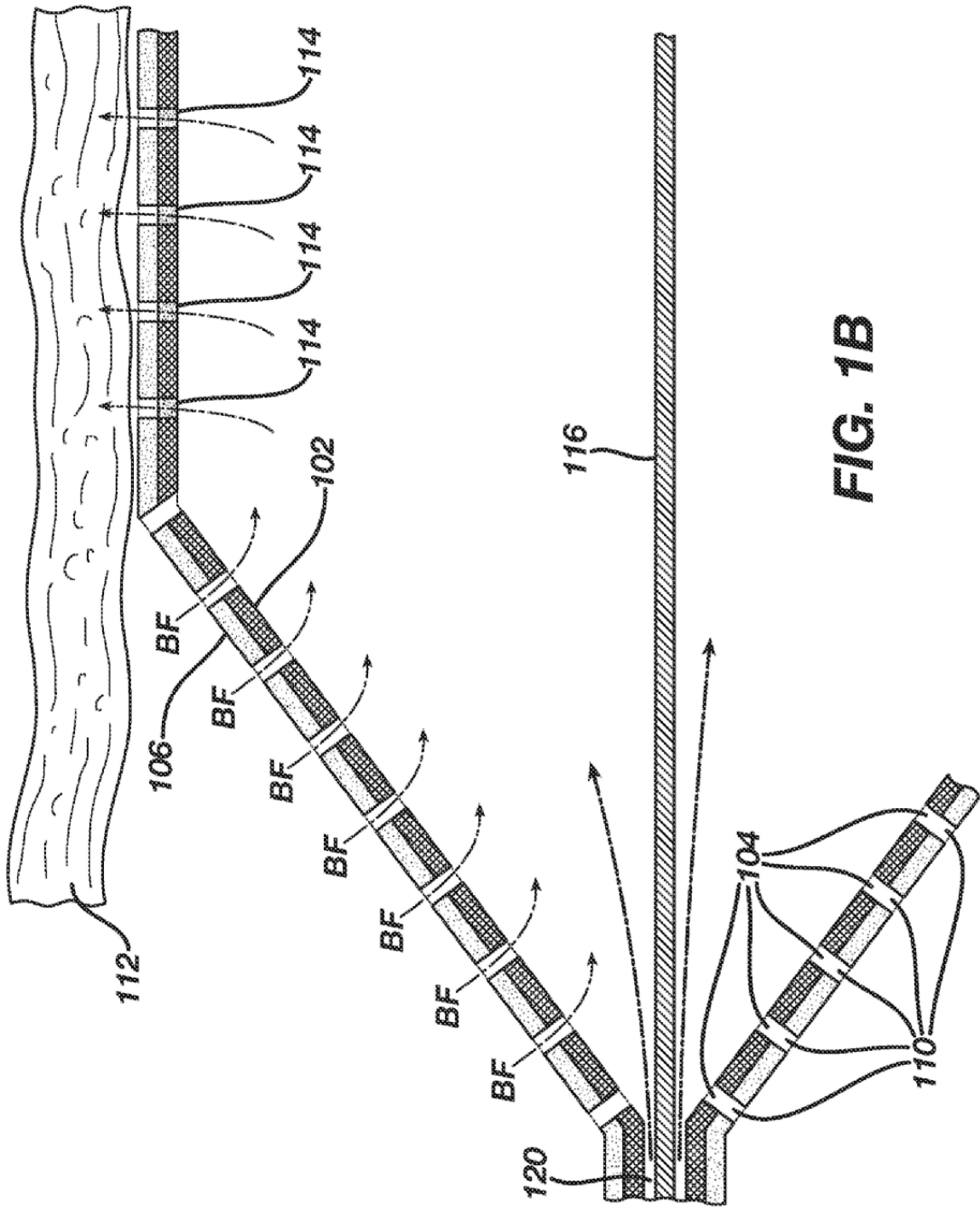
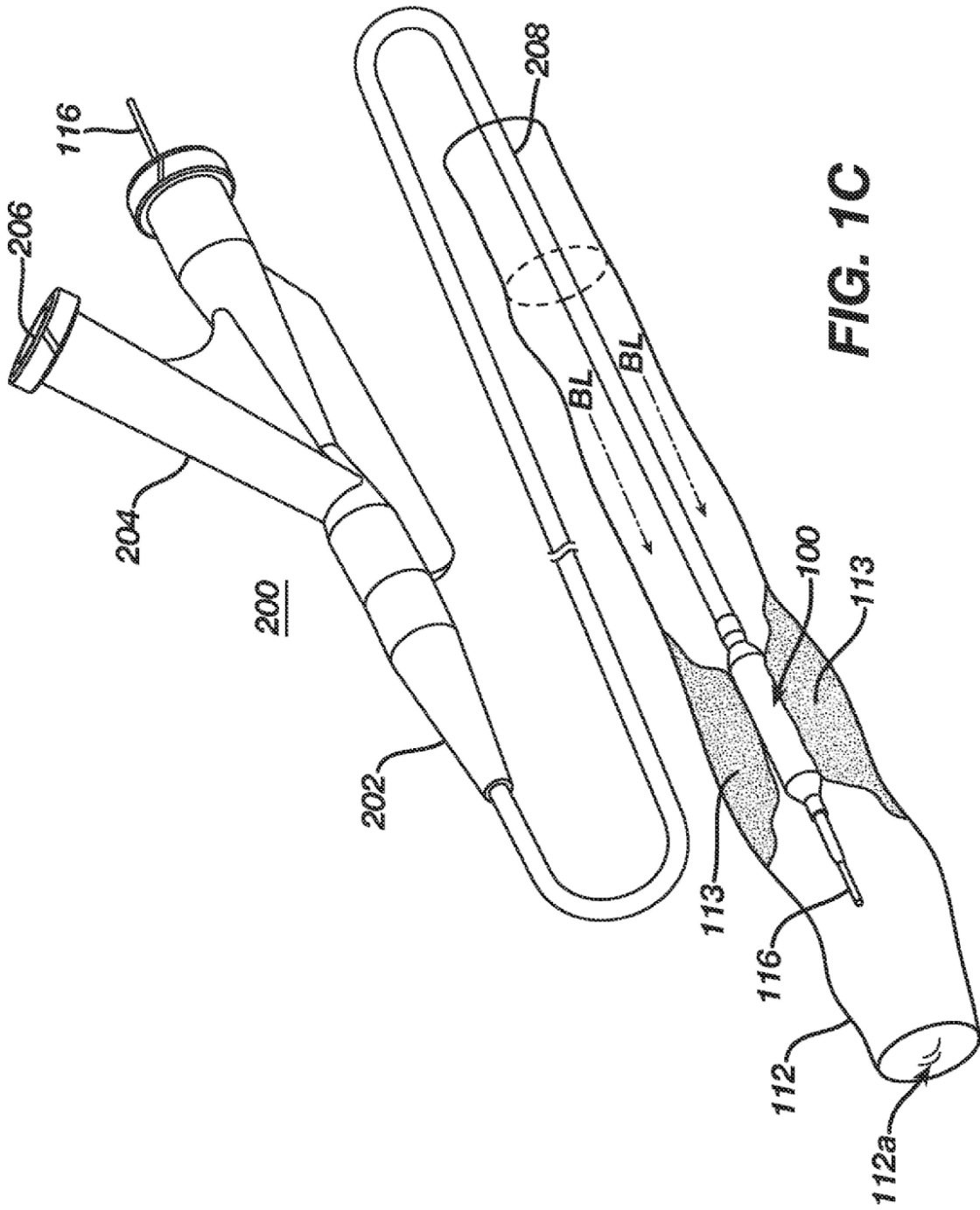


FIG. 1B



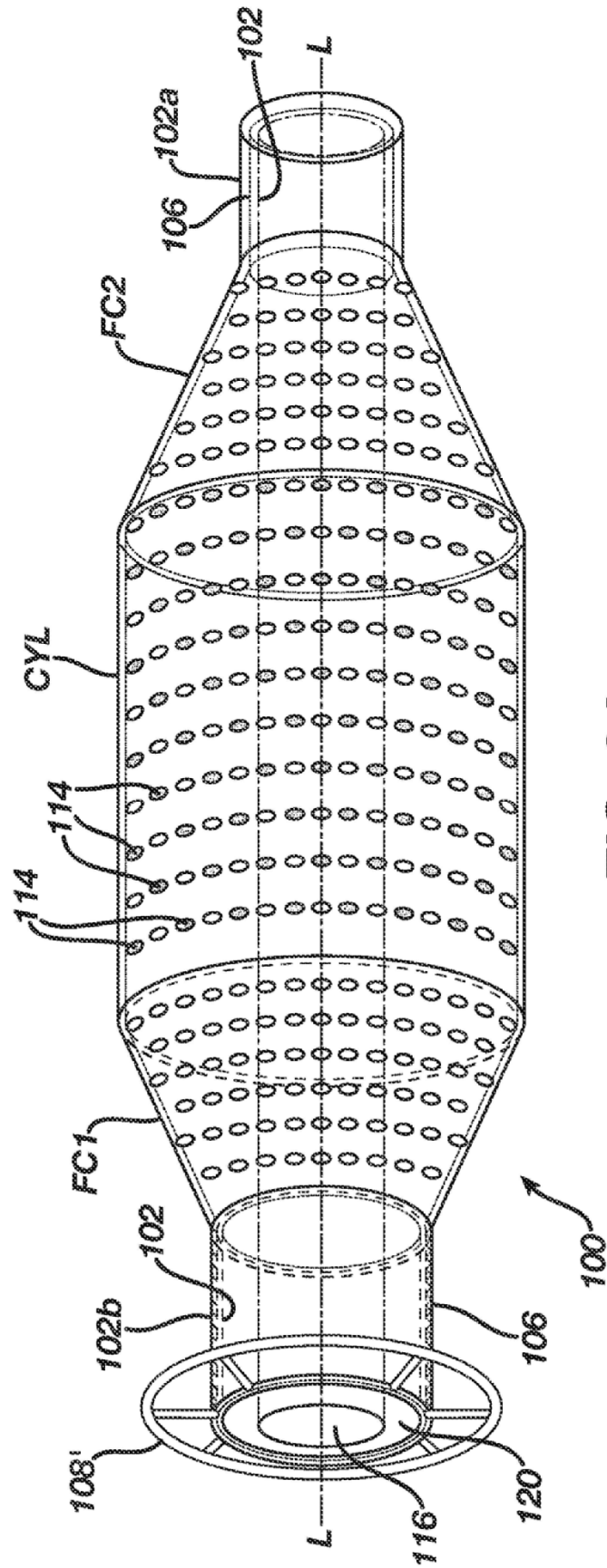


FIG. 2A

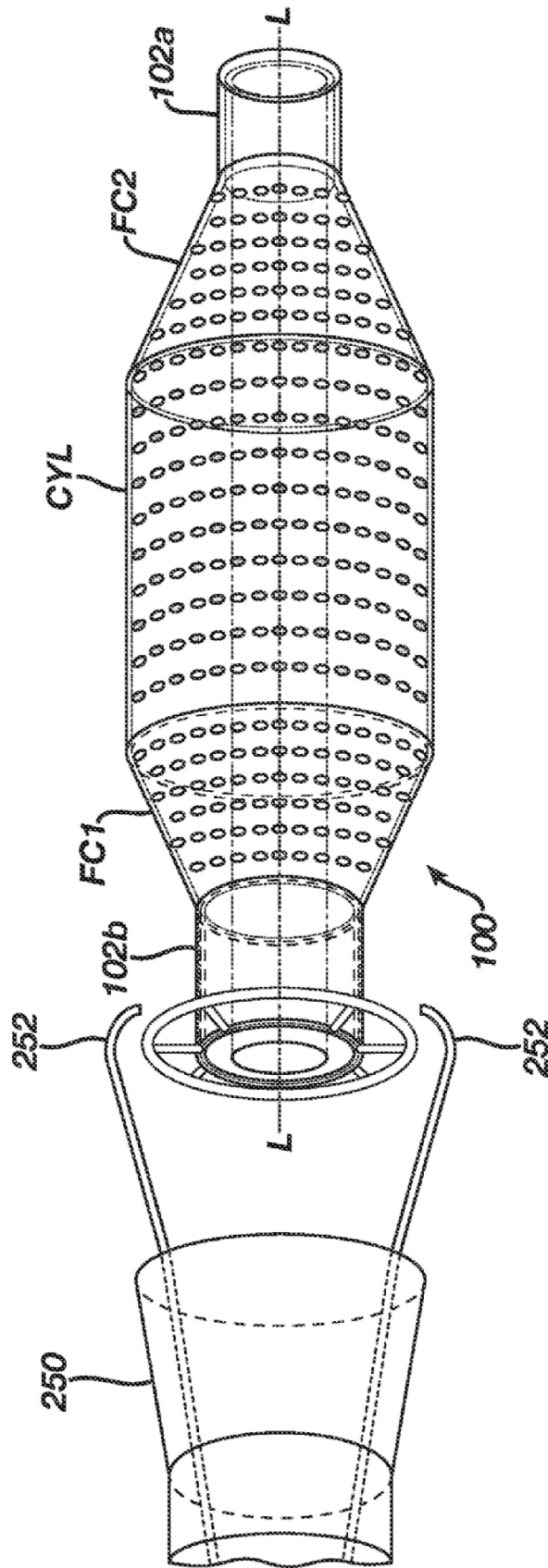


FIG. 2B

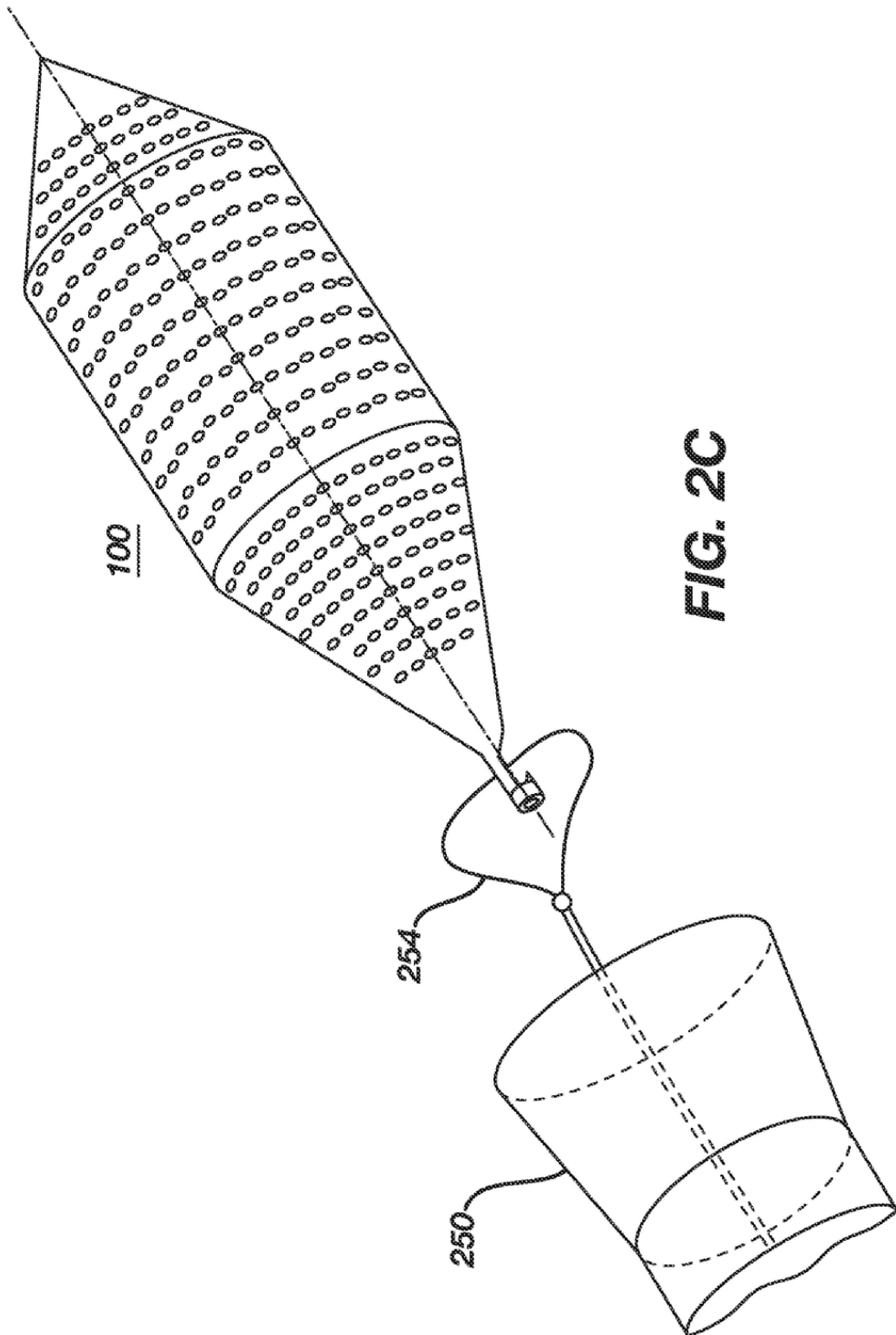
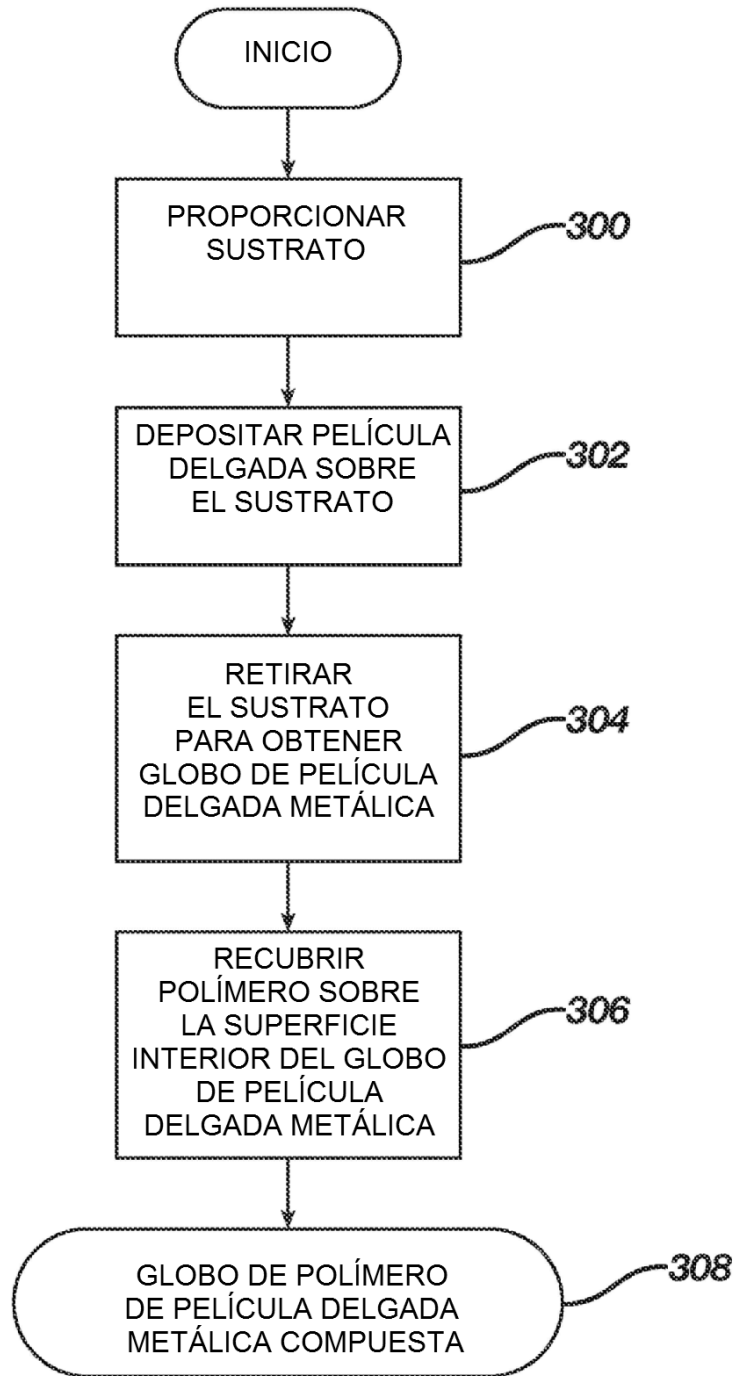


FIG. 2C



**FIG. 3**