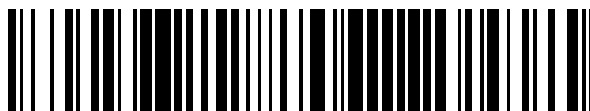


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 857**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/01** (2006.01)

**A61F 2/90** (2013.01)

**A61L 31/02** (2006.01)

**A61L 31/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2015 PCT/EP2015/069219**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16026953**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2015 E 15754193 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 3182925**

54 Título: **Filtro 3D para la prevención del accidente cerebral**

30 Prioridad:

**21.08.2014 EP 14181860**

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

**12.03.2019**

73 Titular/es:

**FRID MIND TECHNOLOGIES (100.0%)  
Bâtiment Pégase Rue Jean Sonet 23  
5032 ISNES, BE**

72 Inventor/es:

**FRID, NOUREDDINE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 703 857 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

Filtro 3D para la prevención del accidente cerebral

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a prótesis endoluminales implantables para prevenir la migración de coágulos para evitar el accidente cerebrovascular isquémico. Más particularmente, la presente invención se refiere a dispositivos que se colocan en la aorta para evitar que el material embólico y los coágulos de sangre entren en las ramas que llevan la sangre a los órganos, tales como el cerebro, los riñones o el hígado.

### Antecedentes de la invención

10 La aorta es el vaso más grande del cuerpo. Transporta sangre oxigenada desde el ventrículo izquierdo del corazón a todos los órganos. La aorta se extiende desde el corazón con la válvula aórtica; inmediatamente adyacente se encuentra la raíz aórtica, seguida por la aorta ascendente, el arco aórtico, la aorta descendente y la aorta toracoabdominal. La sección abdominal de la aorta alimenta las dos arterias ilíacas comunes. La aorta sana presenta una elasticidad arterial. Es decir, la capacidad de la aorta para distenderse y aumentar de volumen al aumentar la presión arterial de manera que la aorta cede a la presión o fuerza sin trastorno. Se utiliza como indicación de rigidez arterial.

15 El arco aórtico es un segmento corto donde comienzan los vasos ramificados hacia la cabeza y los brazos. Normalmente tiene tres ramas: la arteria braquiocefálica que lleva la sangre oxidada al brazo derecho, la parte derecha de la cabeza y el cerebro; la arteria carótida izquierda a la cabeza y el cerebro izquierdos; y la arteria subclavia izquierda al brazo izquierdo. Existen muchas anomalías en el arco aórtico, tales como el arco bovino, en el que solo hay dos vasos ramificados frente al arco aórtico. Alrededor del 15% del flujo sanguíneo del corazón se suministra al cerebro a través de estas ramas, y alrededor del 25% a los riñones.

20 Los accidentes cerebrovasculares significan un deterioro abrupto de la función cerebral provocado por cambios patológicos en los vasos sanguíneos. La oclusión repentina de una arteria que suministra sangre al cerebro provoca un accidente cerebrovascular isquémico. La isquemia también puede ocurrir en cualquier órgano tal como los riñones y el hígado. Hay dos tipos de fuentes de materiales embólicos; los materiales desprendidos de las placas de aterosclerosis de la aorta y los coágulos de sangre coagulada del corazón.

25 Alrededor del 20% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos son causados por cardioembolismo. Son causados principalmente por una embolia de material trombótico que se forma en la pared arterial o ventricular, o en las válvulas cardíacas izquierdas. Estos trombos se alejan y se arrastran a lo largo de la circulación arterial. Las cardioembolias se esperan en general cuando hay arritmia cardíaca o anomalías estructurales. Los casos más comunes de accidente cerebrovascular cardioembólico son la fibrilación auricular no reumática (AF), las válvulas protésicas, la cardiopatía reumática (RHD), cardiomiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio, el ateroma saliente del arco aórtico y del estado postoperatorio.

30 Los anticoagulantes son una clase de medicamentos que se utilizan comúnmente para evitar que la sangre forme coágulos peligrosos que pudieran dar como resultado un accidente cerebrovascular. Los anticoagulantes se utilizan con frecuencia en pacientes que ya tienen un alto riesgo de accidente cerebrovascular.

35 La warfarina pertenece a una clase de medicamentos llamados antagonistas de la vitamina K (AVK) que quiere decir que interfieren con la acción normal de la vitamina K, que está involucrada en el proceso de coagulación de la sangre. La warfarina, el anticoagulante predominante en uso clínico, reduce la fibrilación auricular relacionada con el accidente cerebrovascular en un 64%, aunque esta reducción va acompañada de un riesgo inherente de complicaciones hemorrágicas, entre las cuales la hemorragia cerebral es especialmente grave. Por lo tanto, hasta el 40% de los pacientes con AF tienen las contraindicaciones relativas o absolutas de la terapia de anticoagulación. El AVK tiene una ventana terapéutica estrecha y requiere el control frecuente en el laboratorio de la relación normalizada internacional (INR) y el ajuste posterior de la dosis para mantener a los pacientes dentro de un objetivo de INR.

45 La necesidad de un control regular también deriva del perfil farmacocinético complejo de la warfarina, las interacciones con medicamentos, hierbas, alcohol y alimentos, que pueden aparecer a nivel farmacológico subterapéutico (en la profilaxis inadecuada del accidente cerebrovascular) o supratrapéutico (en eventos de hemorragia). Se reveló que el 44% de las complicaciones hemorrágicas con warfarina se asociaron con una INR supratrapéutica y que el 48% de los eventos tromboembólicos se produjeron con niveles supratrapéuticos (Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. CMAJ. 2007;176(11):1589-94). A pesar de las recomendaciones basadas en la evidencia para la profilaxis del accidente cerebrovascular con AVK, sigue siendo impredecible en pacientes susceptibles con FA. Aproximadamente el 55% de los pacientes con FA no reciben profilaxis del accidente cerebrovascular adecuada y, como resultado, se aumenta la incidencia de accidente cerebrovascular. Además, los pacientes que realmente reciben tratamiento con warfarina pasan hasta la mitad del tiempo de tratamiento fuera del rango terapéutico. Esto

significa que la capacidad completa de la warfarina para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular no se ha realizado ni alcanzado nunca plenamente.

Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) han sido aprobados o están en desarrollo, y algunos están en las etapas avanzadas de la investigación clínica. Los NACO actúan específicamente mediante la inhibición directa e irreversible del factor de coagulación. Hay dos clases de NACO; "inhibidores directos de la trombina (IIa)" que inhiben la enzima trombina, e "inhibidores directos del factor Xa", que es fundamental para la propagación de la coagulación. Los NACO tienen ventajas potenciales sobre los AVK que incluyen un efecto de anticoagulación predecible, que permite una dosificación fija, un inicio y una compensación de acción rápidos y pocas interacciones entre medicamentos y alimentos. Además, tienen un índice terapéutico mucho más amplio en comparación con los AVK, lo que evita la necesidad de un control de laboratorio de rutina. Sin embargo, si se produce alguna hemorragia, los NACO no tienen antídotos específicos.

Los dispositivos de filtro de la técnica anterior no han sido completamente satisfactorios. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. N.º 6673089 y 6740112 describen una "malla trenzada de alambre de una sola capa autoexpandible" diseñada para colocarse en la zona de bifurcación de la arteria carótida común (ACC) a la arteria carótida externa (ACE). Teóricamente, esta malla trenzada se considera que desvía el émbolo a la ACE (que lleva la sangre a la cara) y evita llevarlo al cerebro a través de la arteria carótida interna (ACI). La eficacia del reencaminamiento del émbolo dentro de la arteria carótida externa (ACE) fue evaluada clínicamente por Sievert et al. en *Cardiovas Intervent Radiol* (2012) 35: 406-412, "A novel carotid device for embolic diversion" en tres pacientes durante 6 a 14 meses de seguimiento y se observó un alto riesgo de oclusión del filtro delante del orificio ACI.

El documento WO 2013/082555 A1 describe un filtro de malla trenzada autoexpandible para la aorta. La parte de filtro tiene varias capas. La trenza tiene un tamaño de poro efectivo medio entre 0,05 mm y 0,25 mm. Según se describe en la patente de EE. UU. N.º 5.061.275, una prótesis trenzada de una sola capa autoexpandible tiene una limitación en el número de alambres y el diámetro de los alambres para obtener una fuerza circunferencial razonable cuando se despliega en un lumen del cuerpo. Cuanto mayor sea el diámetro de la prótesis, más crítica se vuelve esta limitación. Por ejemplo, si el diámetro de la prótesis es de 30 mm, el diámetro del alambre tiene que ser entre 220 y 300  $\mu\text{m}$  y de 36 a 64 alambres de lo contrario la pared de la prótesis no puede ejercer una fuerza circunferencial suficiente contra la pared del vaso. Además, dicho dispositivo puede necesitar un gran tamaño del sistema de administración que puede comprometer el acceso femoral.

La publicación de la solicitud de patente de EE. UU. N.º 2003/0100940 describe un dispositivo protector tipo stent para filtrar los émbolos que se originan a partir de fuentes aguas arriba y evitar que entren en las ramas laterales del arco aórtico que llevan la sangre al cerebro. Dicho dispositivo de filtrado consiste en un tubo tipo malla de una sola capa en forma de una estructura trenzada hecha de 100-160 filamentos que tienen 50-100  $\mu\text{m}$  de diámetro, con un ancho de abertura de malla de 400-1000  $\mu\text{m}$ . Se ha demostrado la dificultad de colocar correctamente los dispositivos en la región del arco aórtico debido a su alta rigidez y poca flexibilidad: tiende a permanecer en forma recta mientras que el "arco" aórtico es curvo obviamente. En realidad, para obtener aberturas de malla finas en un dispositivo de filtrado diseñado con un diámetro de dispositivo grande para una región aórtica, por ejemplo, de 25 a 45 mm, debe constar de tanto (i) varios alambres con un diámetro pequeño, o (ii) una longitud larga de los alambres que forman más de 150 grados de ángulo entre los alambres trenzados.

Sin embargo, dichas configuraciones se pueden colapsar cuando se despliegan en el arco aórtico porque presentan una resistencia circunferencial baja debido al pequeño tamaño del alambre según se explicó anteriormente. También hay una limitación técnica para trenzar con dicho ángulo entre los alambres. La alta angulación conduce a una retracción extensa y a una mala colocación del dispositivo en el arco.

Además, un trenzado de una sola capa con dicho tamaño de ventana (es decir, 400-1000  $\mu\text{m}$ ) puede tener una falta de partículas de captura según lo informado por Order et al. en *J. Endovasc. Ther.* (2004) 11: 211-218, particularmente al nivel del lado exterior de la curva del arco. Por ejemplo, cuando un tubo tipo malla de una sola capa se despliega en un lumen curvado, las aberturas de la malla con una configuración recta se muestran en las FIG. 1a y 1b.

Como otro problema, los dispositivos de filtro de la técnica anterior tienen una falta de conformabilidad que puede conducir a un gran riesgo de retorcerse cuando se deforman o doblan en una curva que coincida con la curvatura del arco aórtico. Dicho retorcimiento complica aún más la colocación del dispositivo.

Por consiguiente, existe una necesidad de que una prótesis endoluminal implantable sea altamente flexible y presente una eficacia de reencaminamiento de émbolos mejorada sin complicaciones cuando se despliega en un lumen curvado tal como un arco aórtico.

### Resumen de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una prótesis endoluminal implantable adecuada para ser desplegada dentro de un vaso curvo tal como un arco aórtico enfrente de las ramas que suministran sangre a los vasos pequeños como los que oxigenan el cerebro, y más adecuada para desviar el material realmente embólico

que habría fluido dentro de las ramas del arco aórtico, dentro de la aorta descendente, evitando de este modo que el émbolo extracraneal ocluya pequeñas arterias intercraneales en el cerebro.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo médico de filtración implantable capaz de proporcionar, en esencia, el mismo tamaño máximo de abertura de malla cuando se despliega en un lumen curvado como el que tiene en su estado expandido, por lo tanto adecuado para ser colocado en un arco aórtico al tiempo que se mantiene una relación adecuada de cobertura superficial y el tamaño de abertura de la malla en el lado exterior de la curva de manera que se obtenga una eficacia de reencaminamiento de émbolos suficiente.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un dispositivo médico implantable para mejorar la perfusión de órganos, tales como el cerebro, los riñones y el hígado, en donde la entrada de la rama que conduce a dicho órgano se cubre con los dispositivos médicos implantables.

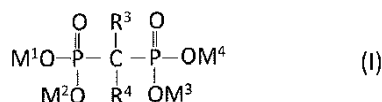
El objeto de la presente invención se define en las reivindicaciones independientes adjuntas. Las formas de realización preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

Un objetivo de la presente invención es una prótesis endoluminal implantable que consta de un armazón trenzado que define un lumen cilíndrico y una membrana no impermeable. Dicho armazón trenzado es autoexpandible e incluye varias capas de material biocompatible. Ventajosamente, el material biocompatible es un sustrato metálico seleccionado del grupo que consta de aleaciones de titanio, níquel-titanio tales como el nitinol y el Nitinol-DFT®-Platino, cualquier tipo de aceros inoxidable o una aleación de níquel-cobalto-cromo tal como el Phynox®. Cada capa forma una malla. Las mallas forman una celosía con varios alambres de capas dadas, que definen unidades de abertura poligonales cuando se observan verticalmente contra una pared de la prótesis endoluminal implantable. La unidad de abertura poligonal tiene preferiblemente una forma cuadrilátera, más preferiblemente una forma de paralelogramo. El diámetro ( $\varnothing_{25}$ ) del alambre es al menos 30  $\mu\text{m}$  y como máximo 220  $\mu\text{m}$ , preferiblemente al menos 50  $\mu\text{m}$  y como máximo 150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente al menos 75  $\mu\text{m}$  y como máximo 100  $\mu\text{m}$ . El armazón trenzado consta de al menos 96 y como máximo 512 alambres, preferiblemente al menos 128 y como máximo 320, más preferiblemente al menos 160, incluso más preferiblemente al menos 256. La relación ( $T_1/\varnothing_{25}$ ) del espesor ( $T_1$ ) de una pared de dicha prótesis endoluminal implantable al diámetro ( $\varnothing_{25}$ ) del alambre es al menos 2,5, preferiblemente al menos 3,0, más preferiblemente al menos 3,5, incluso más preferiblemente al menos 5,5, todavía más preferiblemente al menos 6,5, incluso más preferiblemente al menos 7,5. Ventajosamente, las mallas se entrelazan de manera que formen una celosía con varios alambres de capas dadas, estando integrados los alambres en la malla de al menos una de las capas adyacentes tal que las mallas de las capas adyacentes del armazón, en esencia, se compensen.

En un estado completamente expandido, un diámetro medio ( $\varnothing_{IC}$ ) del círculo inscrito (IC) de las unidades de abertura poligonal es al menos 50  $\mu\text{m}$  y como máximo 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente al menos 75  $\mu\text{m}$  y como máximo 200  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente al menos 100  $\mu\text{m}$  y como máximo 150  $\mu\text{m}$ ; y la relación de cobertura superficial (SCR) de dicho armazón trenzado (20) es más del 50% y menos del 90%, preferiblemente al menos el 55%, o incluso más preferiblemente al menos el 60%, todavía incluso más preferiblemente al menos el 65% o mayor. Ventajosamente, el diámetro máximo del círculo inscrito es al menos 50  $\mu\text{m}$  y como máximo 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente al menos 75  $\mu\text{m}$  y como máximo 200  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente al menos 100  $\mu\text{m}$  y como máximo 150  $\mu\text{m}$  en un estado completamente expandido.

Cuando la prótesis endoluminal implantable se despliega en un lumen curvado que tiene una relación H/W entre 0,5 y 0,9, un diámetro medio ( $\varnothing_{IC}$ ) del círculo inscrito (IC) de las unidades de abertura poligonales es al menos 50  $\mu\text{m}$  y como máximo 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente al menos 75  $\mu\text{m}$  y como máximo 200  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente al menos 100  $\mu\text{m}$  y como máximo 150  $\mu\text{m}$ . La relación de compresión relacionada con la longitud (LCR) está entre el 15% y el 40%, preferiblemente entre el 30% y el 40%. La relación de cobertura superficial (SCR) es más o menos del 50%, preferiblemente al menos el 55%, al menos el 60%, todavía incluso más preferiblemente al menos el 65% en el lado de la curva exterior. Ventajosamente, el diámetro máximo del círculo inscrito es al menos 50  $\mu\text{m}$  y como máximo 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente al menos 75  $\mu\text{m}$  y como máximo 200  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente al menos 100  $\mu\text{m}$  y como máximo 150  $\mu\text{m}$  cuando se despliega en un lumen curvado que tiene una relación H/W entre 0,5 y 0,9.

De acuerdo con una forma de realización preferida, los alambres se fabrican de metal biocompatible y la superficie de dichos alambres se cubre con un fosfonato, preferiblemente gem-bisfosfonato. Dicho gem-bisfosfonato tiene la fórmula general (I), representando  $R^3$  (i) alquilo  $-C_{1-16}$  no sustituido o sustituido con  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , piridilo, pirrolidilo o  $\text{NR}^5\text{R}^6$ , (ii)  $-\text{NHR}^7$ , (iii)  $-\text{SR}^8$  o (iv)  $-\text{Cl}$ ; representando  $R^4$   $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ , o  $-\text{Cl}$ ; representando  $R^5$   $-\text{H}$  o alquilo  $-C_{1-5}$ ; representando  $R^6$  alquilo  $-C_{1-5}$ ; representando  $R^7$  alquilo  $-C_{1-10}$  o cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ ; representando  $R^8$  fenilo; representando al menos uno de  $M^1$ ,  $M^2$ ,  $M^3$  y  $M^4$  cualquier átomo metálico de la superficie externa de los alambres de manera que al menos uno de los restos de fosfonato se una de forma covalente y directa a la superficie externa del alambre. El bifosfonato cubre al menos el 50% de la superficie externa de los alambres como monocapa y como una capa más externa. Ventajosamente, dicho gem-bisfosfonato se selecciona de un grupo que consta de ácido etidróico, ácido alendrónico, ácido clodrónico, ácido pamidrónico, ácido tiludrónico, ácido risedrónico o un derivado de los mismos. Como otra forma de realización,  $R^3$  representa alquilo  $-C_{1-16}$  sustituido con  $-\text{COOH}$  o  $-\text{OH}$  en la posición terminal y  $R^4$  representa  $-\text{OH}$ .



De acuerdo con otra forma de realización preferida, dichos alambres están recubiertos con un fosfonato que contiene una cadena de hidrocarburos que comprende de 3 a 16 átomos de carbono como una cadena lineal. El átomo de fósforo del fosfonato se une a la cadena de hidrocarburos en la posición alfa. La cadena de hidrocarburos se funcionaliza además en su posición terminal mediante un grupo carboxílico, un grupo fosfónico o un grupo hidroxilo. El fosfonato se une de forma covalente y directa a la superficie externa del alambre y cubre al menos el 50% de la superficie externa de los alambres fabricados de un metal biocompatible como monocapa y como una capa más exterior.

Otro objetivo de la presente invención se refiere a la prótesis endoluminal implantable descrita anteriormente para utilizar en la prevención del accidente cerebral embólico para pacientes que sufren fibrilación auricular, cardiopatía reumática, cardiomiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, ateroma saliente del arco aórtico y del estado postoperatorio o que tienen válvulas protésicas, colocando dicha prótesis endoluminal implantable enfrente de las arterias aórticas que transportan sangre al cerebro.

Todavía otro objetivo más de la presente invención se refiere a la prótesis endoluminal implantable descrita anteriormente para utilizar en mejorar la perfusión de un órgano colocando dicha prótesis endoluminal implantable en la aorta al tiempo que cubre las entradas de la arteria que lleva la sangre al órgano.

#### Breve descripción de las figuras

La FIG. 1a muestra un dispositivo de filtro trenzado de una sola capa en un estado totalmente expandido y una vista ampliada de una parte del dispositivo de filtro.

La FIG. 1b muestra un dispositivo de filtro trenzado de una sola capa convencional desplegado en un lumen curvado y una vista ampliada de una parte del dispositivo de filtro en el lado exterior de la curva.

La FIG. 2 es una vista parcial, en sección transversal, de la aorta, que muestra una prótesis endoluminal de acuerdo con la presente invención desplegada en el arco aórtico.

La FIG. 3 es una vista ampliada esquemática de una parte de una (u otra) prótesis endoluminal de acuerdo con la presente invención.

Las FIG. 4a - 4c son una vista esquemática en alzado de una parte de la prótesis endoluminal con su primera capa, la primera y segunda capas, y la primera, segunda y tercera capas, respectivamente, que muestran cómo bloquear un material embólico que intenta atravesar una pared de la prótesis endoluminal frente a la entrada de las ramas aórticas.

Las FIG. 5a - 5c son una vista en perspectiva esquemática de la parte de la prótesis endoluminal mostrada en las FIG. 4a - 4c, respectivamente.

La FIG. 6 es una vista de perfil de la prótesis endoluminal en estado expandido.

La FIG. 6a es una vista ampliada esquemática de una parte de la prótesis endoluminal ilustrada en la FIG. 6.

La FIG. 7 es una vista en sección transversal, ampliada, parcial y esquemática del arco aórtico en el orificio de una rama aórtica, que muestra la prótesis endoluminal desplegada de acuerdo con la presente invención.

Las FIG. 7a y 7b son una vista ampliada esquemática ilustrada en la FIG. 7, que muestra cómo se elimina el material embólico situado temporalmente enfrente de un orificio aórtico durante el ciclo cardíaco.

La FIG. 8 es una vista en sección transversal esquemática de la aorta que muestra cómo medir el ancho y la altura del arco aórtico.

La FIG. 9 es una vista en perspectiva de un lumen curvado en C, que muestra una prótesis endoluminal desplegada en el mismo.

La FIG. 10 es una vista en perspectiva de una prótesis endoluminal de acuerdo con la presente invención en estado expandido.

La FIG. 10a es una vista ampliada de una parte de la prótesis endoluminal ilustrada en la FIG. 10.

La FIG. 11 es una vista en perspectiva de una prótesis endoluminal de acuerdo con la presente invención, que se despliega en el lumen curvado en C ilustrado en la FIG. 9.

La FIG. 11a es una vista ampliada de una parte de la prótesis endoluminal ilustrada en la FIG. 11 en el lado exterior de la curva.

5 La FIG. 12 es una gráfica que representa la relación entre (x) la relación H/W de un lumen curvado donde se despliega una prótesis endoluminal de acuerdo con la presente invención, e (y) el diámetro circular inscrito medio de la abertura de la malla de la prótesis endoluminal en el lado exterior de la curva.

La FIG. 13 es una gráfica que representa la relación entre (x) la relación H/W de un lumen curvado donde se despliega una prótesis endoluminal de acuerdo con la presente invención, (y) el diámetro circular inscrito medio de la abertura de la malla en el lado exterior de la curva y (z) la relación de compresión relacionada con la longitud.

10 La FIG. 14 es una gráfica que representa la relación entre (x) la relación H/W de un lumen curvado donde se despliega una prótesis endoluminal de acuerdo con la presente invención, e (y) el diámetro circular inscrito medio de la abertura de la malla de la prótesis endoluminal en el lado exterior de la curva.

La FIG. 15 es una gráfica que representa la relación entre (x) la relación H/W de un lumen curvado donde se despliega una prótesis endoluminal de acuerdo con la presente invención, (y) el diámetro circular inscrito medio de la abertura de la malla en el lado exterior de la curva y (z) la relación de compresión relacionada con la longitud.

### Descripción detallada de la invención

15 Según se utiliza en la presente memoria, el término "implantable" se refiere a la capacidad de un dispositivo médico de colocarse en una ubicación dentro de un vaso corporal. El dispositivo médico implantable se puede configurar para la colocación transitoria dentro de un vaso corporal durante una intervención médica (por ejemplo, segundos, minutos, horas) o para permanecer de forma permanente en un vaso corporal.

20 Los términos prótesis "endoluminal" o "transluminal" se refieren a un dispositivo adaptado para la colocación en un vaso corporal curvo o recto mediante los procedimientos en donde la prótesis se avanza dentro y a través del lumen de un vaso corporal desde una ubicación remota hasta un sitio objetivo dentro del vaso corporal. En los procedimientos vasculares, un dispositivo médico se puede introducir normalmente "endovascularmente" utilizando un catéter sobre una guía de alambre bajo guiado fluoroscópico. Los catéteres y las guías de alambre se pueden introducir a través de los sitios de acceso convencionales en el sistema vascular.

25 El término "catéter" se refiere a un tubo que se inserta dentro de un vaso sanguíneo para acceder al sitio objetivo. En la presente invención, un "catéter" designará tanto un catéter en sí mismo como un catéter con sus accesorios, es decir, una aguja, un alambre guía, una vaina de introducción y otros dispositivos médicos adecuados comunes conocidos por el experto en la técnica.

30 El término "prevenir" incluye rechazar o impedir que el material embólico entre en un vaso sanguíneo específico, tal como un vaso sanguíneo ramificado.

35 Para evitar cualquier confusión en la descripción de la presente memoria a continuación, los términos de "abertura", "poro" y "ventana" tienen su significado ordinario y se utilizan también indistintamente para referirse a un canal o conducto abierto desde una cara o superficie de un dispositivo médico a su otra cara o superficie. De manera similar, los términos de "entrada", "unión" y "orificio" se refieren a un área en la vasculatura donde al menos un vaso sanguíneo ramificado se bifurca del vaso sanguíneo principal.

El término "endotelialización" se refiere a un proceso celular que da como resultado el crecimiento interno de las células endoteliales en un dispositivo.

40 El término "permanente" se refiere a un dispositivo médico que se puede colocar en un vaso sanguíneo y permanecerá en el vaso sanguíneo durante un largo período de tiempo (por ejemplo, meses, años) y posiblemente durante el resto de la vida del paciente.

Los términos "émbolo", "material embólico" y "filtrado" se refieren a un coágulo u otro material biológico que se ha llevado a su sitio de alojamiento mediante el flujo sanguíneo. El material de obstrucción suele ser un coágulo de sangre (es decir, un trombo), pero puede ser un glóbulo de grasa (debido a la aterosclerosis), un trozo de tejido o un grupo de bacterias.

45 Una prótesis endoluminal implantable 1 de acuerdo con la presente invención consiste en un armazón trenzado 20 que define un lumen cilíndrico 21. El dispositivo carece de membrana impermeable. El armazón trenzado 20 se configura para adoptar una forma comprimida que tiene un diámetro relativamente pequeño y relativamente uniforme cuando se dispone dentro de un sistema de suministro (es decir, "en estado comprimido"), y para tomar de forma espontánea una forma desplegada que tiene un diámetro radialmente expandido dentro de la ubicación de suministro tal como un lumen corporal (es decir, "en estado desplegado") según se muestra en las Figs. 2 y 11. Según se utiliza en la presente memoria, el término "forma expandida" o "estado expandido" se refiere a respectivamente una forma o estado resultante de las propiedades autoexpandibles de un objeto autorecuperable a su forma original (por ejemplo, armazón trenzado 20) cuando se expande sin ninguna fuerza de compresión externa

(es decir, estado no restringido) según se muestra en la FIG. 10. Además de estas definiciones, el término "diámetro nominal" designa el diámetro del filtro stent cuando se coloca en el vaso objetivo. En general, el diámetro nominal ( $\varnothing_{nor}$ ) de un dispositivo autoexpandible diseñado para colocarse de forma permanente dentro de un lumen corporal es de 10 hasta un 25 % más pequeño que el diámetro exterior de dicho dispositivo cuando se despliega sin fuerza de compresión exterior ( $\varnothing_{exp}$ ). Dado que el diámetro ( $\varnothing_{39}$ ) de la aorta 39 está generalmente entre 20 mm y 40 mm, la prótesis endoluminal 1 de acuerdo con la presente invención está diseñada y/o fabricada para tener un diámetro ( $\varnothing_{1\_exp}$ ) entre 22 mm y 50 mm estado expandido. Las variaciones del diámetro de la prótesis influyen, a su vez, en su longitud. La longitud ( $L_{1\_dep}$ ) de la prótesis endoluminal 1 de acuerdo con la invención en su estado de despliegue es por tanto mayor que su longitud ( $L_{1\_exp}$ ) en estado expandido. La relación de compresión relacionada con la longitud (LCR) de la prótesis 1 se puede definir por la relación:

$$LCR = (L_{1\_dep} - L_{1\_exp}) / L_{1\_exp}$$

Cuando la prótesis endoluminal 1 se despliega en un lumen 30 curvado según se muestra en la Figura 9, su longitud ( $L_{1\_dep}$ ) en el estado de despliegue se mide a lo largo del punto medio 31 de la curva según se indica en la FIG. 11.

La curva del arco aórtico 39 se define generalmente mediante la medición de la anchura ( $W_{39}$ ) y la altura ( $H_{39}$ ) de la curva según se describe por Ou et al. en J. Thrac. Cardiovasc. Surg. 2006; 132: 1105-1111. La anchura ( $W_{39}$ ) se mide como la distancia horizontal máxima entre los puntos medios 31 de la aorta 39 ascendente y descendente cerca del plano axial que atraviesa la arteria pulmonar derecha (RPA); y la altura ( $H_{39}$ ) del arco aórtico mide la distancia vertical máxima entre ( $W_{39}$ ) y el punto medio 31 más alto del arco aórtico 39 según se muestra en la FIG. 8. La proporción  $H_{39}/W_{39}$  está generalmente en un rango de 0,5 y 0,9. Por ejemplo, cuando el valor es 0,9, el arco aórtico es extremadamente agudo según se representa, como el peor escenario, en la FIG. 9. Esto puede provocar un retorcimiento de los filtros convencionales, según se describió anteriormente, que tienen una fuerza circunferencial pobre y también hacen que la diferencia de la abertura de la malla entre su forma recta y su forma desplegada sea mayor en comparación con la forma desplegada en una curva que tiene aproximadamente 0,6 de proporción H/W que se observa generalmente en la aorta sana. Una de las ventajas de la prótesis endoluminal de acuerdo con la presente invención es que las ventanas de la malla no se ven comprometidas por esta curva extremadamente aguda debido a la combinación de las capas.

El armazón trenzado 20 comprende varias capas 22, 23, 24 de alambres 25 fabricados de material biocompatible. Los alambres tienen un diámetro ( $\varnothing_{25}$ ) de al menos 30  $\mu\text{m}$  y como máximo 220  $\mu\text{m}$ , preferiblemente al menos 50  $\mu\text{m}$  y como máximo 150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente al menos 75  $\mu\text{m}$  y como máximo 100  $\mu\text{m}$ . Cada capa del armazón trenzado 20 forma una malla. Cuando se observa normal con respecto a una pared de la prótesis endoluminal implantable 1, las mallas del armazón trenzado 20 forman una celosía con varios niveles de alambres 25. Preferiblemente, las mallas se entrelazan entre sí de manera que formen una estructura multicapa entrelazada. El término "multicapa entrelazada" se refiere a un armazón que comprende múltiples capas 22, 23, 24, cuyas capas no están separadas en el momento del trenzado, por ejemplo, un número dado de alambres de las capas 22a de la primera capa 22 que se entrelaza con las capas 23a de la segunda capa 23 y/u otras capas 24. Dicha multicapa entrelazada, por ejemplo, se puede formar utilizando la máquina de trenzado descrita en el documento EP1248372. El armazón trenzado 20 de la prótesis endoluminal 1 se fabrica con al menos 96 y como máximo 512 alambres 25, preferiblemente más al menos 128 y como máximo 320, más preferiblemente al menos 160, incluso más preferiblemente al menos 256.

La celosía define las unidades de abertura 26 que tienen una forma poligonal definida por lados (es decir, segmentos de alambre). La forma poligonal es preferiblemente cuadrangular, más preferiblemente de paralelogramo. Paralelogramo quiere decir un simple cuadrilátero con dos pares de lados paralelos; los lados enfrentados de un paralelogramo son de igual longitud; Los ángulos opuestos de un paralelogramo son de igual medida; y las diagonales se bisectan entre sí. Los paralelogramos incluyen cuadrados, rectángulos y rombos. Según se utiliza en la presente memoria, "círculo inscrito" 27 se refiere al círculo más grande que se puede dibujar en el interior de la unidad de abertura poligonal 26 y tangente a un máximo de sus lados (es decir, los segmentos de alambre 25) según se representa en las FIG. 1a, 1b, 3, 10a y 11a.

El tamaño del círculo inscrito 27 refleja directamente la eficacia para desviar el material embólico 35, particularmente microémbolos que habrían fluido dentro de las ramas aórticas, hacia la aorta descendente. "Microémbolo" se refiere a un émbolo de tamaño microscópico, por ejemplo, un pequeño coágulo de sangre o un pequeño grupo de bacterias. Los microémbolos son tanto materiales embólicos gaseosos como sólidos. Los microémbolos gaseosos se pueden originar a partir de cavitación inducida mecánicamente creada por una válvula de corazón protésica. Tienen un diámetro aproximado de 4  $\mu\text{m}$  y normalmente no provocan ningún efecto perjudicial en el cerebro. Por el contrario, los microémbolos sólidos son mucho más grandes que los microémbolos gaseosos, con un diámetro aproximado de 100  $\mu\text{m}$ . El tamaño más grande de los microémbolos sólidos en comparación con el tamaño de los capilares (diámetro 7-10  $\mu\text{m}$ ) puede provocar el bloqueo de la microcirculación. En J. Endovasc. Ther. 2009; 16; 161-167, "Reduction of cerebral embolization in carotid angioplasty: An in-vitro experiment comparing 2 cerebral protection devices" publicado por Charalambous et. Al., tanto los émbolos gaseosos como pequeños con un diámetro inferior a 200  $\mu\text{m}$  solo provocan isquemia cerebral no percibida clínicamente.

Por lo tanto, para reencaminar material embólico que tiene más de 200  $\mu\text{m}$ , el diámetro medio ( $\varnothing_{27}$ ) del círculo inscrito 27 (IC) de las aberturas poligonales 26 es preferiblemente como máximo 200  $\mu\text{m}$  en una configuración desplegada curva que se ajuste a la geometría del arco aórtico, preferiblemente como máximo 150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente como máximo 100  $\mu\text{m}$ . Al mismo tiempo, puesto que las aberturas deben ser lo suficientemente amplias como para permitir que los componentes de la sangre atraviesen la pared de la prótesis 1 y mantener una perfusión adecuada, el IC medio debería ser al menos 50  $\mu\text{m}$ , preferiblemente al menos 75  $\mu\text{m}$ . El diámetro medio ( $\varnothing_{27}$ ) de círculo inscrito 27 (IC) de las aberturas poligonales 26 promedia el valor encontrado sumando juntos todos los diámetros de los círculos inscritos 27 y dividiendo el total por el número total de aberturas 26.

Una de las ventajas de la prótesis endoluminal implantable de acuerdo con la presente invención es que la prótesis 1, que tiene un valor superior de  $T_1/\varnothing_{25}$ , puede evitar eficazmente que un material embólico 35 pase a través de su pared según se muestra en las FIG. 4a-4c, 5a -5c y 6a en comparación con un filtro convencional que tiene menos de 2,0 de  $T_1/\varnothing_{25}$ . La relación ( $T_1/\varnothing_{25}$ ) del espesor de pared ( $T_1$ ) de la prótesis endoluminal con el diámetro del alambre ( $\varnothing_{25}$ ) que es al menos 2,0 caracteriza un armazón trenzado que tiene más de una sola capa de malla. Cuanto mayor sea la relación  $T_1/\varnothing_{25}$ , más capas incluirá el armazón trenzado 20. Cada alambre que forma las capas múltiples se alinea, en esencia, paralelo con la pared, según se muestra en la FIG. 6, tiene la posibilidad de desviar o bloquear un material embólico que intenta atravesar la pared de la prótesis endoluminal 1 según se explica esquemáticamente en las FIG. 4a-4c y 5a-5c, la estructura actual puede por lo tanto aumentar la eficacia del reencaminamiento de émbolos.

Además, la configuración multicapa entrelazada que tiene más de 2,5 de  $T_1/\varnothing_{25}$  proporciona una importante propiedad técnica: cuando se despliega en un lumen curvado que tiene la relación H/W entre 0,5 y 0,9, el diámetro del círculo inscrito medio ( $\varnothing_{27}$ ) de las unidades de abertura es al menos 50  $\mu\text{m}$  y como máximo 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente al menos 75  $\mu\text{m}$  y como máximo 200  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente al menos 100  $\mu\text{m}$  y como máximo 150  $\mu\text{m}$  en el lado exterior de la curva 29 según se define en las FIG. 12 y 14, respectivamente. Dado que los orificios de las ramas aórticas se sitúan en el lado exterior del arco, es muy importante establecer un tamaño de abertura óptimo en el lado exterior cuando se despliega en una geometría de arco aórtico para mejorar la eficacia del filtrado. Los alambres de la configuración multicapa entrelazada de acuerdo con la presente invención tienen una distancia constante entre los alambres paralelos adyacentes en un estado desplegado, curvado lo que da como resultado que el diámetro inscrito medio ( $\varnothing_{27}$ ) permanezca casi el mismo que en la configuración de su estado expandido según se muestra en las FIG. 10a y 11a.

Según se mencionó anteriormente, la aorta presenta la distensibilidad arterial. Una prótesis endoluminal para la aorta debe tener suficiente fuerza circunferencial para tratar la distensibilidad arterial; de lo contrario, puede provocar complicaciones tales como la migración de dispositivos y el retorcido. La migración de dispositivos es un desplazamiento no deseado del dispositivo después de la implantación y el retorcido es un fenómeno bien conocido por los expertos en la técnica que se produce durante la colocación del stent en un vaso curvo. Para obtener suficiente fuerza circunferencial, la relación de compresión relacionada con la longitud (LCR) también debe estar en un rango del 15% y el 40%, preferiblemente del 30% y el 40%. Las relaciones de LCR con la relación H/W y el diámetro del círculo inscrito medio de acuerdo con la presente invención se muestran en las FIG. 13 y 15.

La relación de cobertura superficial (SCR) del armazón trenzado 20 se define por la relación:

$$SCR = S_w/S_t$$

En donde: " $S_w$ " es la superficie real cubierta por los alambres 25 que componen el armazón trenzado 20, y " $S_t$ " es el área superficial total de la pared del armazón trenzado 20. En un estado completamente expandido, la SCR de la prótesis endoluminal 1 es más del 50%, preferiblemente al menos el 55%, incluso más preferiblemente al menos el 60%, todavía incluso más preferiblemente el 65%. Cuando se despliega en un lumen curvado en C 30 que tiene un diámetro nominal de la prótesis endoluminal 1 y la relación  $H_{30}/W_{30}$  entre 0,5 y 0,9, el armazón trenzado 20 con al menos 3,5 de relación de  $T_1/\varnothing_{25}$  (preferiblemente 5,5, más preferiblemente al menos 6,5, incluso más preferiblemente al menos 7,5) puede proporcionar casi la misma relación de cobertura superficial (SCR) a lo largo de su curva exterior 29 como la de su configuración recta, es decir, más del 50%. Es otra ventaja de la presente invención, que da como resultado la mejora de la eficacia del reencaminamiento de émbolos.

Los dispositivos de filtrado conocidos en la técnica a menudo se obstruyen y necesitan ser limpiados o incluso reemplazados. Una prótesis endoluminal diseñada para ser colocada de forma permanente en un vaso sanguíneo debe tener una capacidad inherente para limpiarse a sí misma o ser limpiada mediante fuerzas o efectos endógenos con el fin de eliminar la limpieza periódica realizada por un médico o la extracción del dispositivo del vaso sanguíneo.

La prótesis endoluminal 1 tiene un espesor de pared suficiente ( $T_1$ ) frente al tamaño de la abertura 26, es decir, el diámetro del círculo inscrito ( $\varnothing_{27}$ ) confiere una propiedad de auto-limpieza alta en comparación con los dispositivos de filtro convencionales. Según se muestra en las FIG. 7, 7a y 7b, algunos materiales embólicos 35 que fluyen alrededor de un orificio 36 de la rama aórtica 37 son empujados temporalmente contra una superficie interior 42 de la prótesis endoluminal implantable 1 enfrente de las ramas aórticas 37 como resultado de la entrada de sangre a través de una pared de las misma durante la sístole ventricular y la fase de relajación del ciclo cardíaco. Gracias al



espesor de pared  $T_1$  suficiente del armazón trenzado 26, estos materiales embólicos 35 se mantienen atrapados en la superficie interior 42 en lugar de pasar a través de la pared, y se eliminan a continuación de nuevo en la corriente de la sangre aórtica 38 durante la sístole auricular, como resultado de la fuerza de expulsión de lavado. El término "fuerza de expulsión de lavado" se refiere a una propiedad inherente de la prótesis endoluminal implantable. Específicamente, es la fuerza que se imparte en el material embólico 35 por parte de la sangre aórtica 38 que fluye y con la cual entra en contacto.

Los estudios y experimentos llevados a cabo por el inventor conducen a conclusiones sorprendentes e inesperadas. Si la relación  $T_1/\varnothing_{25}$  es más pequeña de 2,0 como en los filtros convencionales, el material embólico 35 se elimina o bien a través de las aberturas de la malla y entra dentro de las ramas arteriales o bien se acumula hasta que bloquea el flujo de sangre en el orificio de las ramas. Cuanto mayor sea la relación  $T_1/\varnothing_{25}$ , mayor será la fuerza de expulsión de lavado que presentará la prótesis endoluminal 1.

Por lo tanto, la presente prótesis endoluminal 1 reduce el riesgo de oclusión de los orificios de las ramas cubiertos de este modo, dando como resultado un aumento de la seguridad de utilización. La relación  $T_1/\varnothing_{25}$  debería ser al menos 2,5, preferiblemente al menos 3,0, más preferiblemente 3,5, incluso más preferiblemente 5,5, todavía más preferiblemente al menos 6,5, incluso más preferiblemente al menos 7,5, con el fin de mejorar la seguridad del dispositivo.

El sustrato de material biocompatible preferiblemente metálico seleccionado de un grupo que consta de aceros inoxidable (por ejemplo, 316, 316L o 304); aleaciones de níquel-titanio que incluyen tipos superelásticos o con memoria de forma (por ejemplo, nitinol, Nitinol-DFT<sup>®</sup>-Platino); aleaciones de cobalto-cromo (por ejemplo, elgiloy); aleaciones de cobalto-cromo-níquel (por ejemplo, phynox); aleaciones de cobalto, níquel, cromo y molibdeno (por ejemplo, MP35N o MP20N); aleaciones de cobalto-cromo-vanadio; aleaciones de cobalto-cromo-tungsteno; aleaciones de magnesio; aleaciones de titanio (por ejemplo, TiC, TiN); aleaciones de tantalio (por ejemplo, TaC, TaN); L605;. Dicho sustrato metálico se selecciona preferiblemente a partir del grupo que consta de titanio, aleaciones de níquel-titanio tales como nitinol y Nitinol-DFT<sup>®</sup>-Platino, cualquier tipo de aceros inoxidable o una aleación de cobalto-cromo-níquel como Phynox<sup>®</sup>.

Como efecto sorprendente adicional, se mejora la perfusión en las ramas de acuerdo con el incremento del valor  $T_1/\varnothing_{25}$ . La "perfusión" es, en fisiología, un proceso de un cuerpo que suministra sangre a los capilares envueltos en su tejido biológico. Los términos "hipoperfusión" e "hiperperfusión" miden el nivel de perfusión relacionado con una corriente de un tejido que necesita cumplir sus necesidades metabólicas. Puesto que el dispositivo médico implantable de acuerdo con la presente invención aumenta la perfusión en las ramas aórticas cubiertas de este modo, se mejora la función de los órganos a los que las ramas aórticas llevan la sangre.

Según se indica en la solicitud de patente de EE. UU. N.º US2006/0015138, es conocido que el recubrimiento preferido para un medio filtrante debe ser altamente hidrófobo tal como el politetraetilfluoruro (PTFE), el polivinilfluorideno (PVDF) y el polialileno con el fin de disminuir el grado de fricción entre la sangre y la superficie del dispositivo y mejorar la entrada de sangre a las ramas.

Sorprendentemente, combinar con la estructura anteriormente mencionada del armazón trenzado 20, un revestimiento de un ácido a base de fósforo formado sobre la prótesis endoluminal 1 puede proporcionar una eficacia de reencaminamiento embólico mejorada, al tiempo que se mantiene una permeabilidad adecuada del armazón trenzado 20 en las partes sobre los orificios de las ramas aórticas. El ácido a base de fósforo utilizado se puede seleccionar a partir de ácidos fosfónicos orgánicos que tienen la fórmula  $H_2R^1PO_3$  en donde  $R^1$  es un ligando orgánico con un átomo de carbono directamente unido al fósforo en su posición alfa. Al menos un resto fosfonato del fosfonato se une covalente y directamente a la superficie externa del sustrato metálico en el recubrimiento.

En una forma de realización preferida, dicho ligando orgánico comprende una cadena de hidrocarburos con entre 3 y 16 átomos de carbono. El ligando orgánico se funcionaliza además en su carbono terminal (es decir, en el extremo opuesto de la posición alfa) con el fin de aumentar la interacción entre el recubrimiento y el material embólico 35 que fluye en una aorta. Dichos grupos funcionales pueden ser un grupo hidroxilo, un grupo carboxílico, un grupo amino, un grupo tiol, un grupo fosfónico o un derivado químico de los mismos. Preferiblemente, el sustituyente es un grupo carboxílico, un grupo fosfónico o grupos hidroxilo. Dichos recubrimientos proporcionan una mejor eficacia de reencaminamiento embólico al tiempo que promueven la formación de endotelio en la pared interior del dispositivo médico implantable que cubre la pared de la arteria, excepto las partes que cubren los orificios de las ramas, y mantienen una permeabilidad adecuada del armazón trenzado en las partes enfrente de las ramas aórticas.

Preferiblemente, el número de átomos de carbono en el ligando orgánico es al menos 6 y como máximo 16 como una cadena lineal, más preferiblemente al menos 8 y como máximo 12. Dicho ácido fosfónico se puede seleccionar a partir de un grupo que consta ácido 6-fosfonohexanoico, ácido 11-fosfonoundecanoico, ácido 16-fosfonohexadecanoico, ácido 1,8-octanodifosfónico, ácido 1,10-decildifosfónico y ácido (12-fosfonododecil) fosfónico. Uno de los átomos de carbono, - (CH<sub>2</sub>) -, del ligando orgánico se puede sustituir con un grupo amino terciario, - N(R<sup>2</sup>Y)-. El sustituyente del grupo amino terciario tiene un grupo alquilo, -R<sup>2</sup>Y, cuyo carbono terminal se funcionaliza mediante ácido carboxílico, ácido fosfónico o un derivado de los mismos. Dicho ácido fosfónico que comprende el grupo amino terciario se selecciona preferiblemente a partir de un grupo que consta de ácido N-(fosfonometil)

5 iminodiacético y N,N-bis(fosfonometil)glicina. En otra forma de realización preferida, el ácido fosfónico se puede funcionalizar adicionalmente en la posición alfa del ligando orgánico mediante un ácido fosfónico adicional y/o un grupo hidroxilo tal como el ácido 5-hidroxi-5,5'-bis(fosfono)pentanoico. En otra forma de realización preferida, los recubrimientos se forman a partir de bifosfonatos germinales caracterizados por dos enlaces C-P situados en el mismo átomo de carbono que define una estructura de P-C-P. Dichos grupos de gem-bisfosfonato tienen la fórmula general (I),



10 representando R<sup>3</sup> (i) alquilo -C<sub>1-16</sub> sin sustituir o sustituido con -COOH, -OH, -NH<sub>2</sub>, piridilo, pirrolidilo o NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; (ii) -NHR<sup>7</sup>; (iii) -SR<sup>8</sup>; o (iv) -Cl; representando R<sup>4</sup> -H, -OH o -Cl; representando R<sup>5</sup> -H o alquilo -C<sub>1-5</sub>; representando R<sup>6</sup> alquilo -C<sub>1-5</sub>; representando R<sup>7</sup> alquilo C<sub>1-10</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>; representando R<sup>8</sup> fenilo. Al menos uno de M<sup>1</sup>, M<sup>2</sup>, M<sup>3</sup> y M<sup>4</sup> representan cualquier átomo metálico en la superficie externa del dispositivo médico implantable. Esto significa que al menos un resto fosfonato del bisfosfonato se une covalente y directamente a la superficie externa del sustrato metálico en el recubrimiento. El bifosfonato cubre al menos el 50% de la superficie externa del sustrato metálico como monocapa y como una capa más externa. Preferiblemente R<sup>3</sup> representa alquilo -C<sub>1-16</sub> sustituido con -COOH o -OH en la posición terminal; y R<sup>4</sup> representa -OH. Preferiblemente, dicho gem-bisfosfonato es ácido etidróico, ácido alendrónico, ácido clodróico, ácido pamidróico, ácido tiludróico, ácido risedróico o un derivado de los mismos.

### Método de despliegue

La prótesis endoluminal 1 de acuerdo con la presente invención se despliega utilizando un aparato de suministro de prótesis endoluminales. Este aparato está diseñado para ser impulsado por un operador desde el sitio proximal a través del sistema vascular de manera que el extremo distal del aparato se pueda llevar cerca del lugar de implantación, donde la prótesis 1 se puede descargar desde el extremo distal del aparato. El aparato de suministro comprende la prótesis 1, una región receptora de la prótesis en donde se ha introducido la prótesis, un eje interno central y una vaina de retracción. Preferiblemente, el aparato comprende además un medio de sujeción autoexpandible que se comprime dentro de la vaina, cuya parte distal rodea la parte proximal de la prótesis, y cuyo extremo proximal se une de forma permanente al eje interno con una unión con el fin de proporcionar al aparato una función para volver a envainar una prótesis parcialmente sin envainar en una vaina retráctil. Para desplegar la prótesis 1 en una ubicación deseada en la aorta, el extremo distal de la vaina retraída se lleva a la ubicación y la vaina retraída se retira progresivamente de la prótesis 1 hacia el extremo proximal del aparato de administración. Una vez que la funda está adyacente al extremo proximal del medio de sujeción, se permite que la prótesis 1 se autoexpandan parcialmente hasta una forma desplegada. Al retraer continuamente la vaina proximalmente, el medio de sujeción se libera de la vaina y se despliega bajo el efecto de la temperatura del organismo y/o debido a su elasticidad inherente. Para prevenir una migración de la prótesis después de la implantación, se elige generalmente una prótesis 1 sobredimensionada la cual tiene un diámetro en su estado expandido "nominal" que es 10-40% mayor que el diámetro del lumen del cuerpo en el lugar de la implantación. Dicha prótesis 1 ejerce una fuerza radial suficiente en una pared interna del lumen del cuerpo y, por lo tanto, se fija firmemente donde se implanta. Puesto que, tras el despliegue, la fuerza radial proporcionada por la parte desplegada de la prótesis 1 en la pared de la aorta se hace mayor que la fuerza de agarre del medio de sujeción desplegado en su estado desplegado, el medio de sujeción puede liberar la prótesis en la posición desplegada sin desplazamiento longitudinal no deseado cuando se retrae el eje interior proximalmente junto con la vaina.

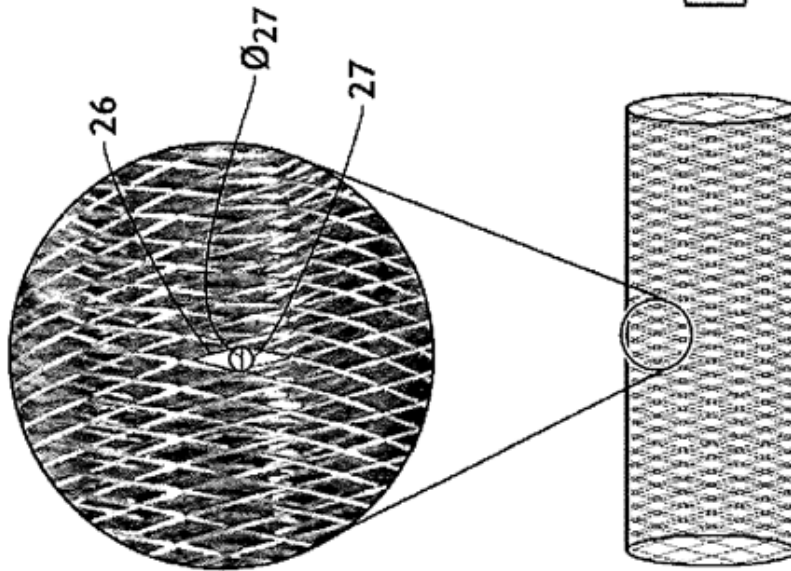
## REIVINDICACIONES

1. prótesis endoluminal implantable (1) que consta de un armazón trenzado (20) que define un lumen cilíndrico (21) desprovisto de membrana impermeable, siendo dicho armazón trenzado (20) autoexpandible, comprendiendo varias capas (22, 23, 24) de alambres (25) fabricados de un material biocompatible, formando cada capa una malla, formando las mallas una celosía con varios alambres (2) de capas (22, 23, 24) dadas, definiendo la celosía las unidades de abertura poligonales (26) cuando se observa normal a una pared de la prótesis endoluminal implantable (1), siendo el diámetro ( $\varnothing_{25}$ ) del alambre (25) al menos 30  $\mu\text{m}$  y como máximo 150  $\mu\text{m}$ , siendo el diámetro medio ( $\varnothing_{27}$ ) del círculo inscrito (27) de las unidades de abertura poligonales (26) al menos 75  $\mu\text{m}$  y como máximo 200  $\mu\text{m}$  en el estado completamente expandido, caracterizado por que :
- 5
- 10
- El armazón trenzado (20) consta de al menos 128 y como máximo 512 alambres (25);
  - la relación ( $T_1/\varnothing_{25}$ ) del espesor ( $T_1$ ) de una pared de dicha prótesis endoluminal implantable (1) y el diámetro ( $\varnothing_{25}$ ) del alambre (25) es al menos 3,0;
  - en un estado totalmente expandido, la relación de cobertura superficial (SCR) de dicho armazón trenzado (20) es más del 50% y menos del 90%;
- 15
- cuando la prótesis endoluminal implantable (1) se despliega en un lumen curvado que tiene una relación H/W entre 0,5 y 0,9, el diámetro medio ( $\varnothing_{27}$ ) del círculo inscrito de las unidades de abertura es al menos 75  $\mu\text{m}$  y como máximo 200  $\mu\text{m}$ , siendo la relación de compresión relacionada con la longitud (LCR) entre el 15% y el 40%, y siendo la relación de cobertura superficial (SCR) del armazón trenzado (20) más del 50% en el lado de la curva exterior.
- 20
2. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las mallas se entrelazan formando una celosía con varios alambres de capas dadas, estando los alambres integrados en la malla de al menos una de las capas adyacentes tal que las mallas de capas adyacentes del armazón, en esencia, se compensen.
3. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la relación ( $T_1/\varnothing_{25}$ ) es al menos 3,5, preferiblemente 5,5, más preferiblemente 6,5, incluso más preferiblemente al menos 7,5.
- 25
4. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el armazón trenzado (20) consta de al menos 256 alambres.
5. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con la reivindicación 4, en donde los alambres se fabrican a partir de material biocompatible, estando cubierta la superficie de dichos alambres con un gem-bisfosfonato, teniendo dichos grupos gem-bisfosfonato la fórmula general (I),
- 30
- $$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{R}^3 \quad \text{O} \\ \parallel \quad | \quad \parallel \\ \text{M}^1\text{O}-\text{P}-\text{C}-\text{P}-\text{OM}^4 \\ | \quad | \quad | \\ \text{M}^2\text{O} \quad \text{R}^4 \quad \text{OM}^3 \end{array} \quad (\text{I})$$
- representando  $\text{R}^3$ : (i) alquilo  $-\text{C}_{1-16}$  no sustituido o sustituido con  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , piridilo, pirrolidilo o  $\text{NR}^5\text{R}^6$ ; (ii)  $-\text{NHR}^7$ ; (iii)  $-\text{SR}^8$ ; o (iv)  $-\text{Cl}$ ;
- representando  $\text{R}^4$   $-\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ , o  $-\text{Cl}$ ;
- representando  $\text{R}^5$   $-\text{H}$  o alquilo  $-\text{C}_{1-5}$ ;
- 35
- representando  $\text{R}^6$  alquilo  $-\text{C}_{1-5}$ ;
- representando  $\text{R}^7$  alquilo  $\text{C}_{1-10}$  o cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ ;
- representando  $\text{R}^8$  fenilo;
- representando al menos uno de  $\text{M}^1$ ,  $\text{M}^2$ ,  $\text{M}^3$  y  $\text{M}^4$  cualquier átomo metálico de la superficie externa del alambre (25), de manera que al menos un resto fosfonato se une covalente y directamente a la superficie externa del alambre (25), y cubriendo el bifosfonato al menos el 50% de la superficie externa de los alambres (25) como monocapa y como una capa más externa.
- 40
6. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho gem-bisfosfonato es ácido etidrónico, ácido alendrónico, ácido clodrónico, ácido pamidrónico, ácido tiludrónico, ácido risedrónico o un derivado de los mismos.
- 45
7. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dichos alambres se recubren con fosfonato que contiene una cadena de hidrocarburos que comprende 3 a 16 átomos de carbono como una cadena lineal, uniéndose el átomo de fósforo del fosfonato a la cadena de hidrocarburos en la posición alfa, siendo además funcionalizada dicha cadena de hidrocarburos en su posición terminal mediante un grupo carboxílico, un grupo fosfónico o un grupo hidroxilo, y al menos uno de  $\text{M}^1$  y  $\text{M}^2$  que representan cualquier átomo metálico de la superficie

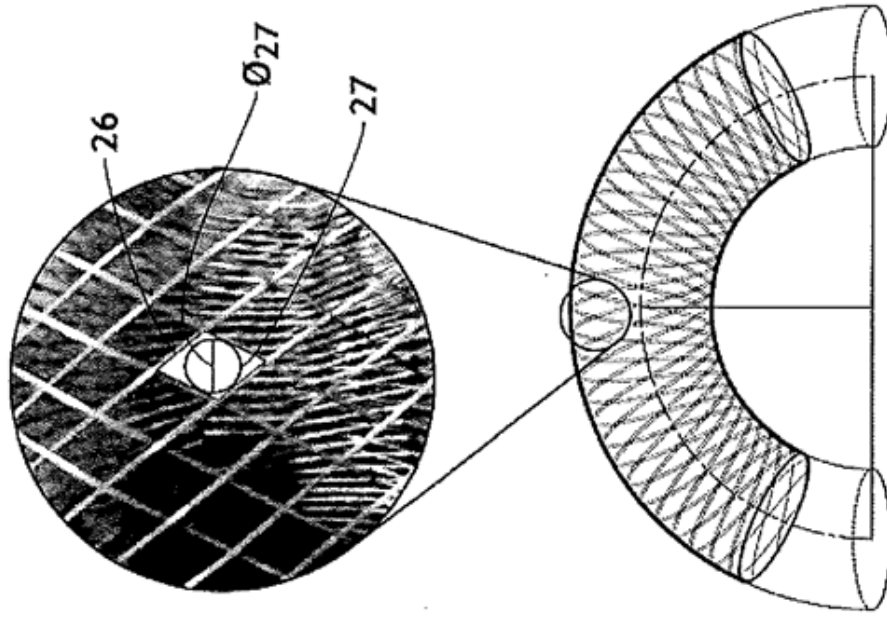
externa del dispositivo médico implantable, estando unido covalente y directamente el fosfonato a la superficie externa del alambre (25) y cubriendo al menos el 50% de la superficie externa del dispositivo médico implantable como monocapa y como capa más externa.

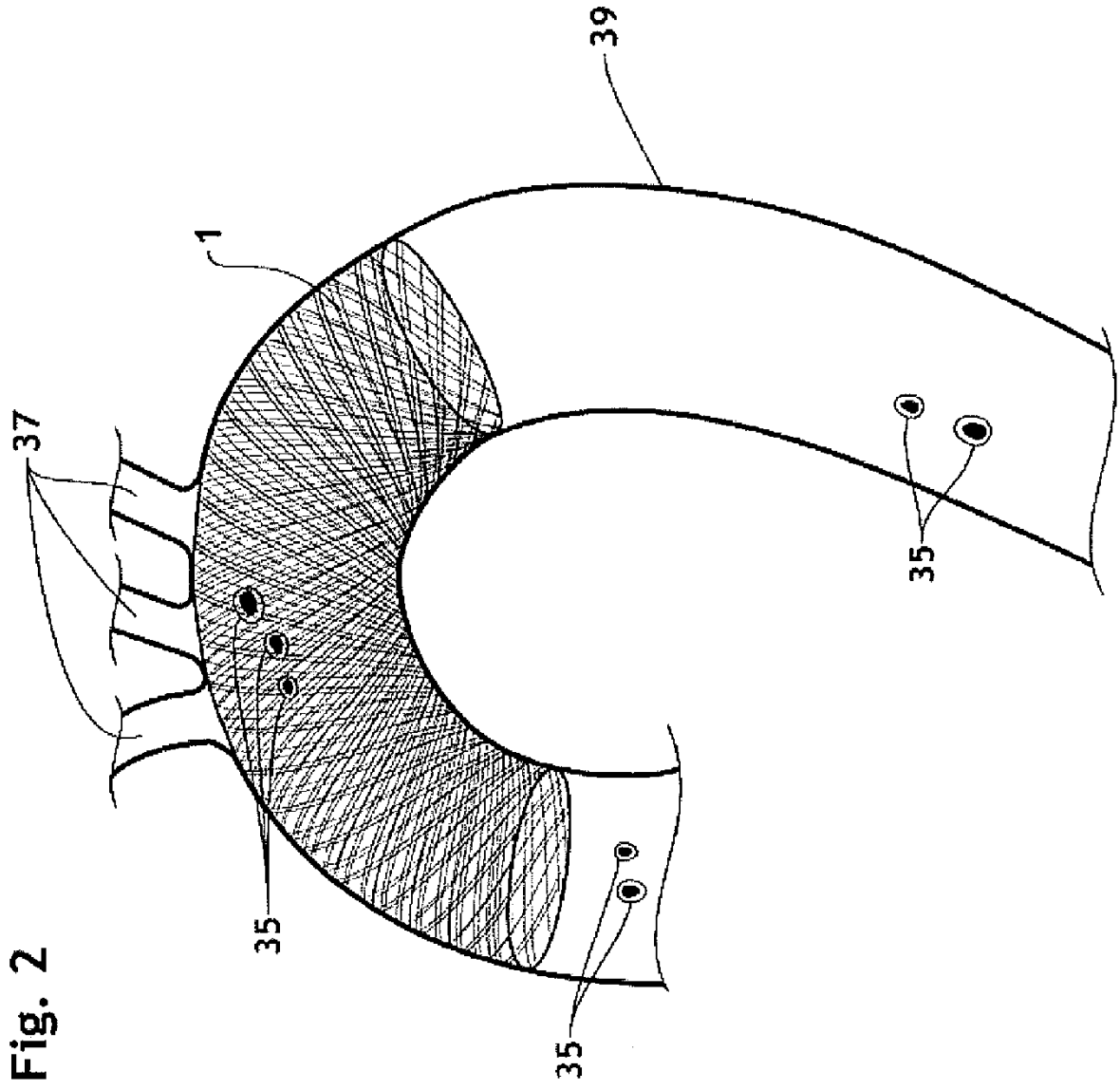
- 5 8. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación de cobertura superficial (SCR) de dicho armazón trenzado (20) es al menos el 55%, preferiblemente al menos el 60%, incluso más preferiblemente el 65% en un estado completamente expandido
- 10 9. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde cuando el dispositivo médico implantable (1) se implementa en un lumen curvado que tiene una relación H/W entre 0,5 y 0,9, el diámetro medio ( $\varnothing_{27}$ ) del círculo inscrito de las unidades de abertura (27) es al menos 100  $\mu\text{m}$  y como máximo 150  $\mu\text{m}$ , la relación de compresión relacionada con la longitud (LCR) está entre el 30% y el 40% en el lado exterior de la curva.
- 15 10. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la relación de cobertura superficial (SCR) del armazón trenzado (20) es al menos el 55%, preferiblemente al menos el 60%, más preferiblemente al menos el 65% en el lado exterior de la curva.
- 15 11. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el diámetro ( $\varnothing_{25}$ ) de los alambres (25) es al menos 50  $\mu\text{m}$ , preferiblemente al menos 75  $\mu\text{m}$  y como máximo 100  $\mu\text{m}$ .
- 20 12. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el diámetro medio ( $\varnothing_{27}$ ) del círculo inscrito (27) de las unidades de abertura poligonales (26) es al menos 100  $\mu\text{m}$  y como máximo 150  $\mu\text{m}$  en el estado completamente expandido.
- 20 13. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el material biocompatible es un sustrato metálico seleccionado a partir del grupo que consta de titanio, aleaciones de níquel-titanio tales como el nitinol y el Nitinol-DFT<sup>®</sup>-Platino, cualquier tipo de aceros inoxidables o aleaciones de cobalto-cromo-níquel tal como el Phynox<sup>®</sup>.
- 25 14. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para utilizar en prevención del accidente cerebral embólico para pacientes que padecen de fibrilación auricular, cardiopatía reumática, cardiomiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, ateroma de arco aórtico saliente o de estado postoperatorio o que tienen válvulas protésicas, colocando dicha prótesis endoluminal implantable enfrente a las arterias aórticas que llevan la sangre al cerebro.
- 30 15. Prótesis endoluminal implantable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para utilizar en la mejora de la perfusión de un órgano colocando dicha prótesis implantable endoluminal implantable en la aorta al tiempo que se cubren las entradas de las arterias que llevan la sangre al órgano.

**Fig. 1a** (Técnica anterior)



**Fig. 1b** (Técnica anterior)





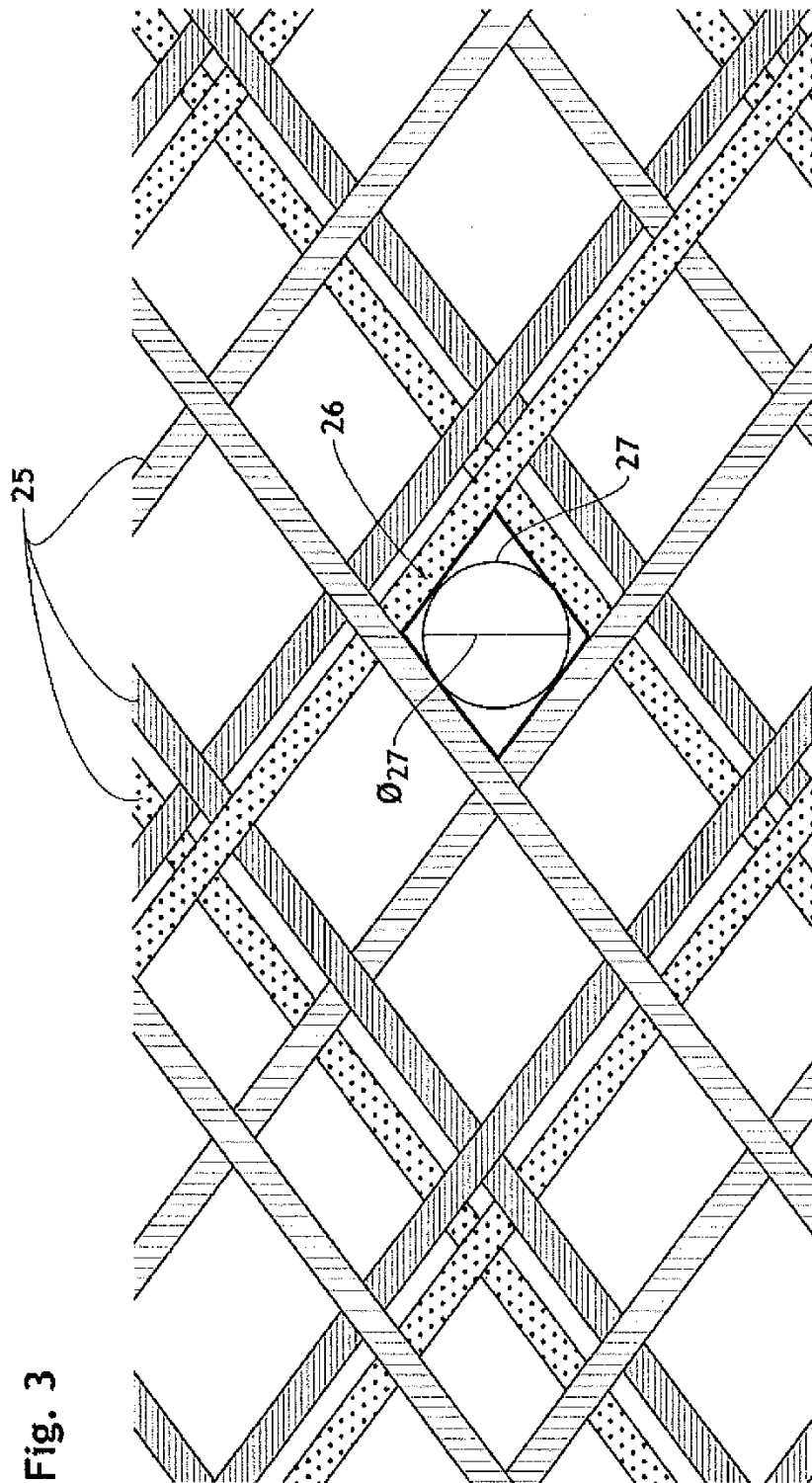


Fig. 3

Fig. 4a

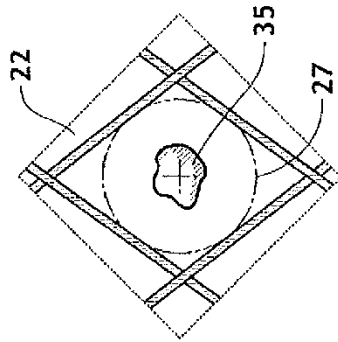


Fig. 4b

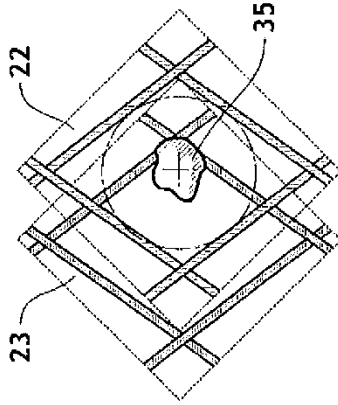


Fig. 4c

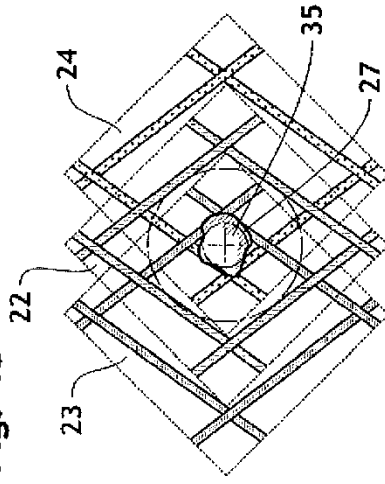


Fig. 5a

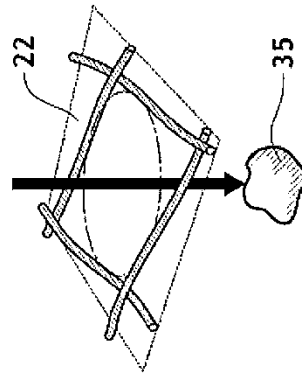


Fig. 5b

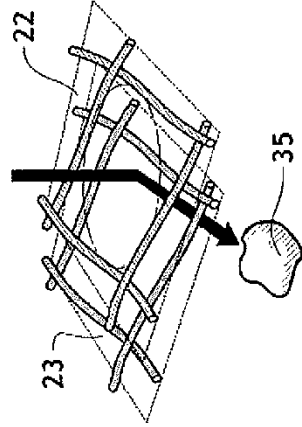
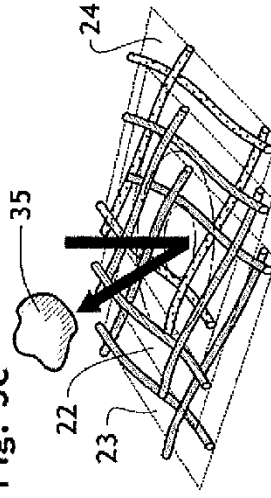


Fig. 5c





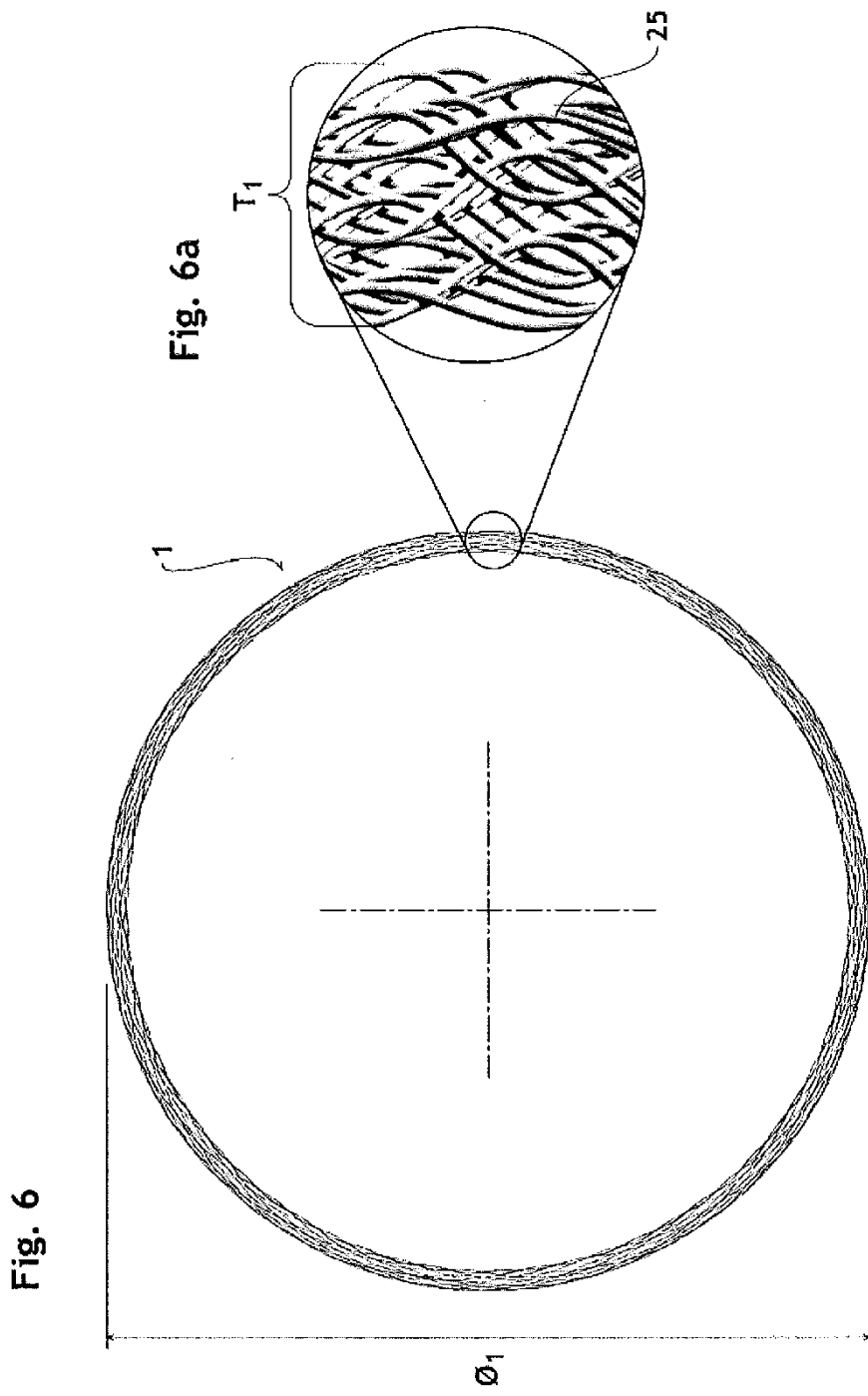


Fig. 7

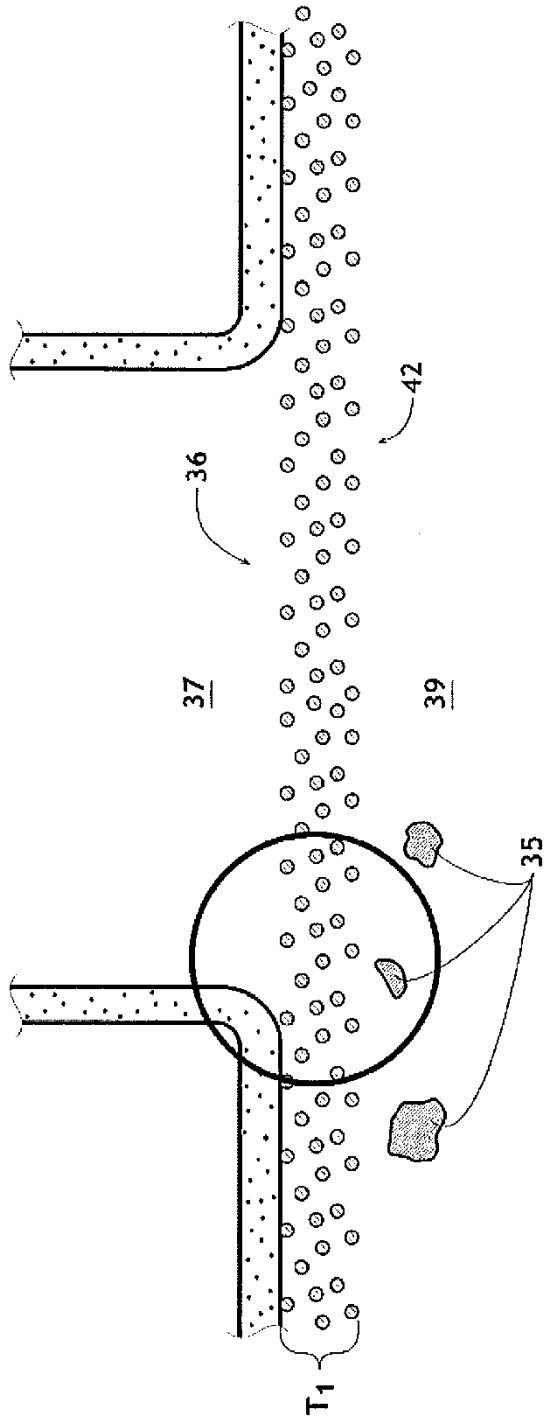


Fig. 7b

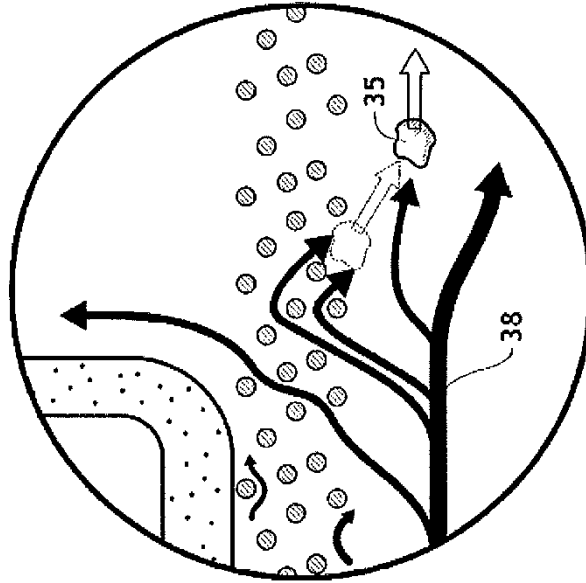
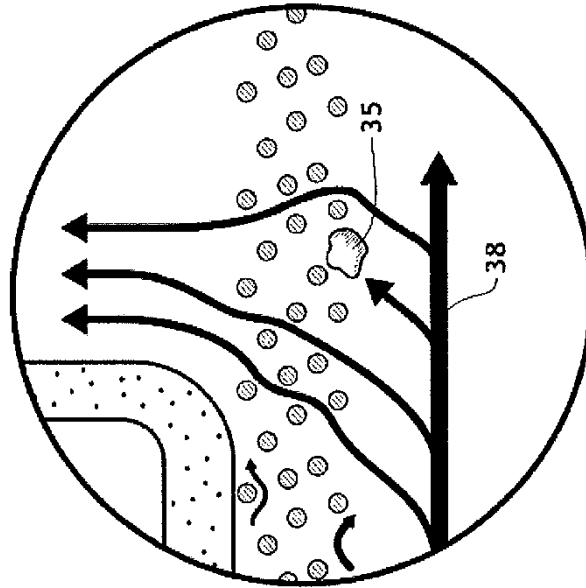


Fig. 7a



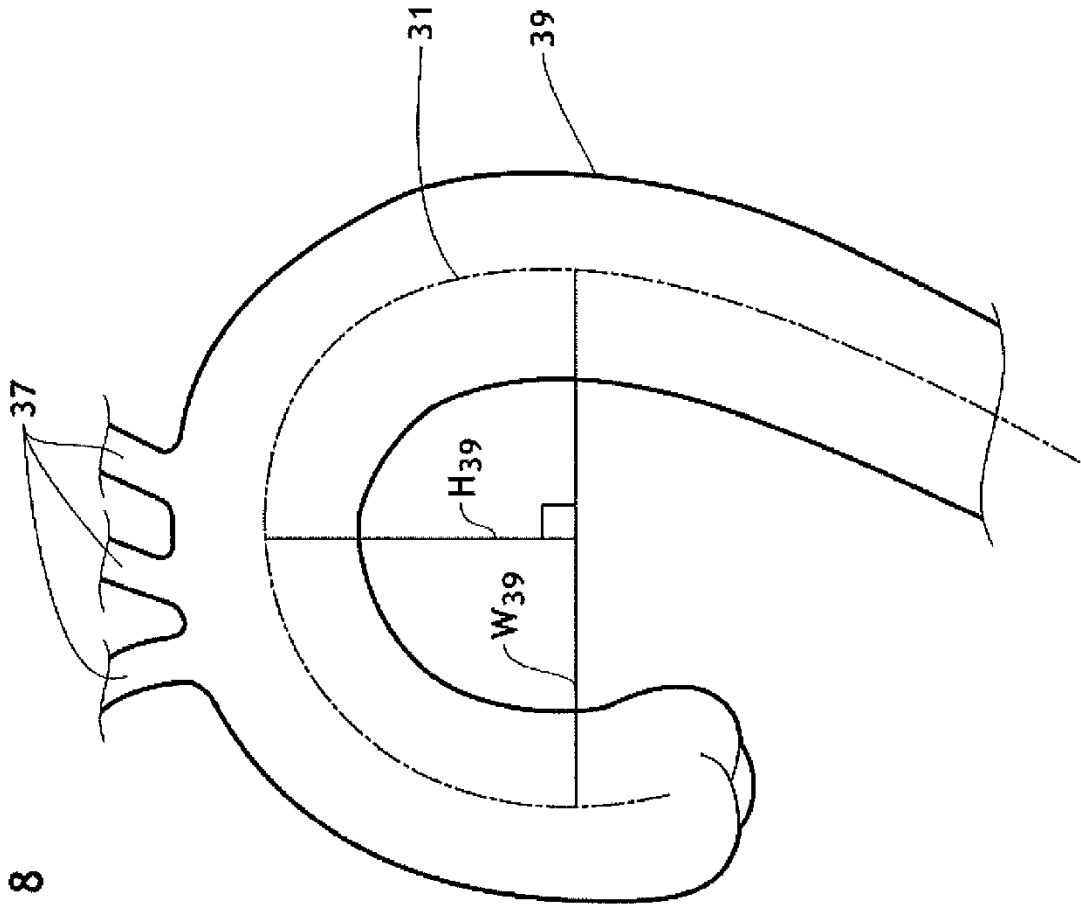


Fig. 8

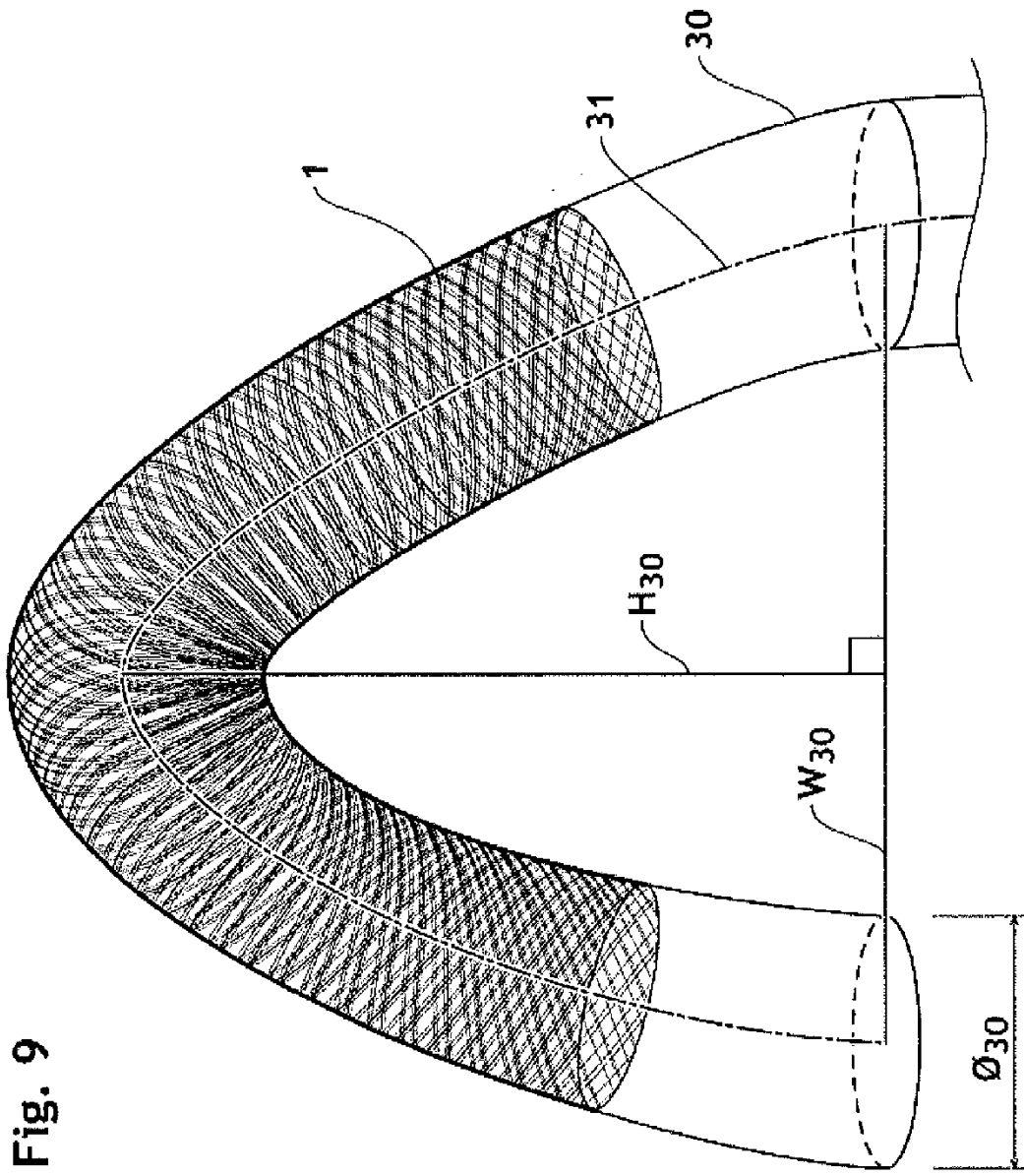


Fig. 9

Fig. 11a

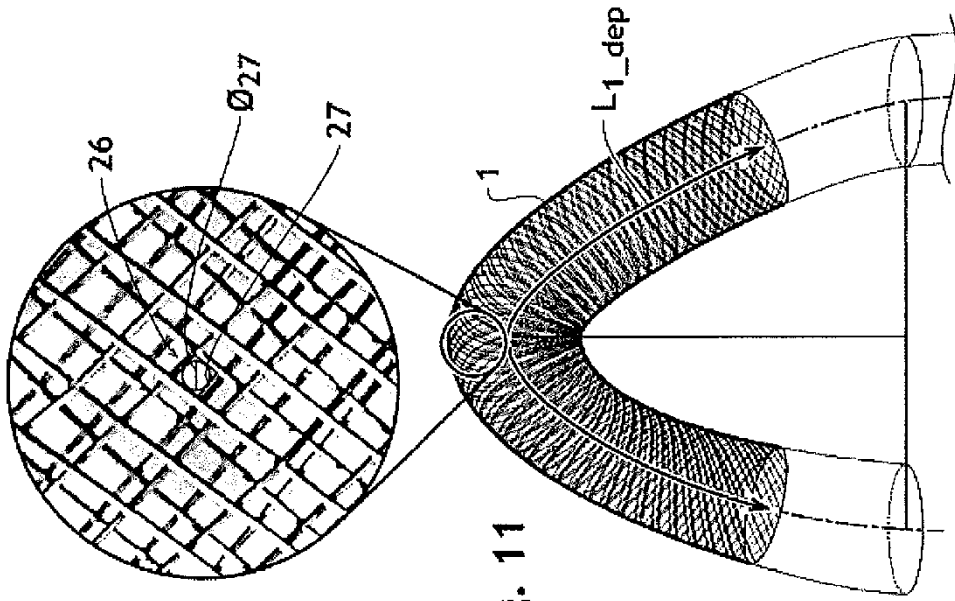


Fig. 11

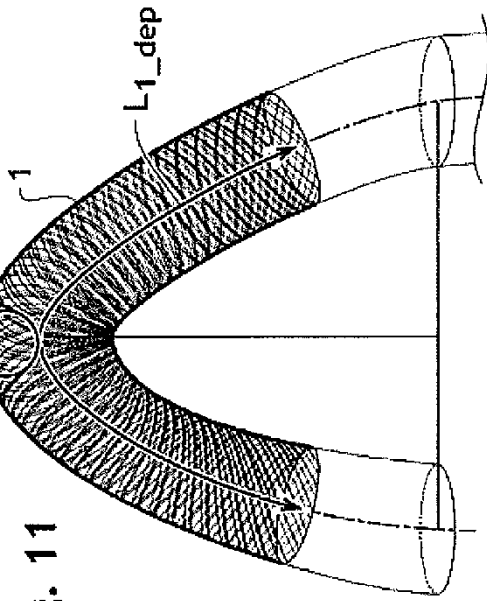


Fig. 10a

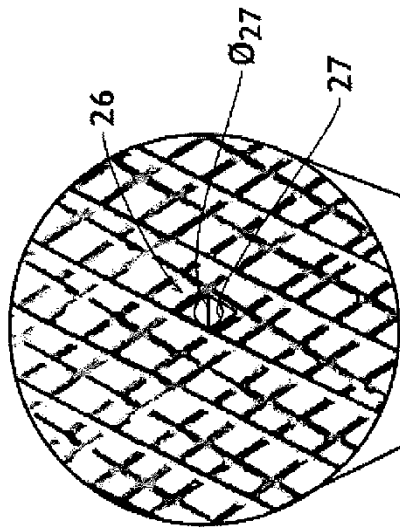


Fig. 10

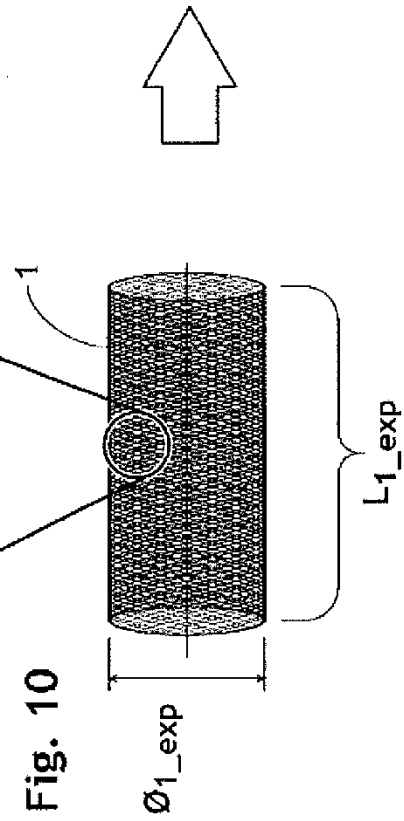
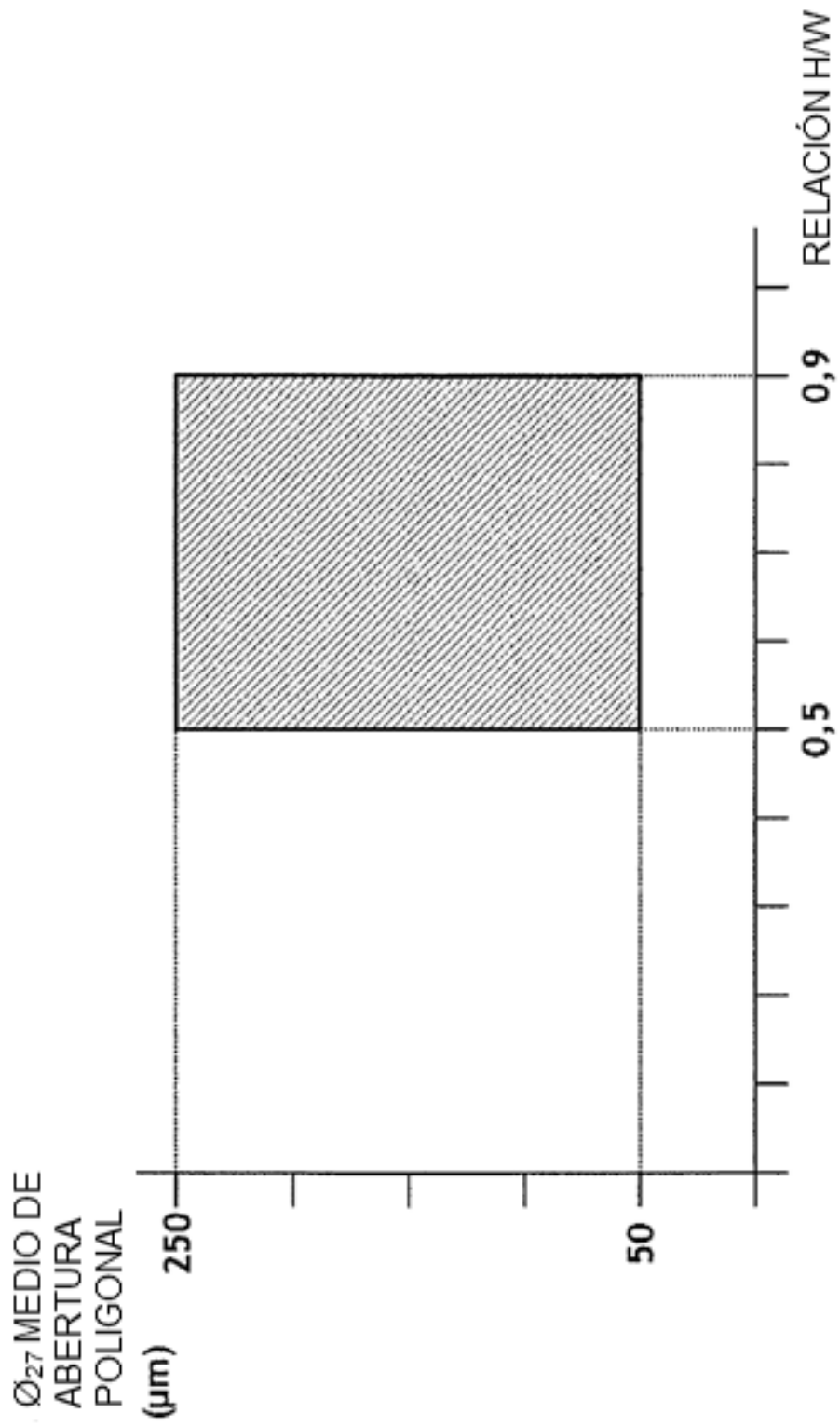


Fig. 12



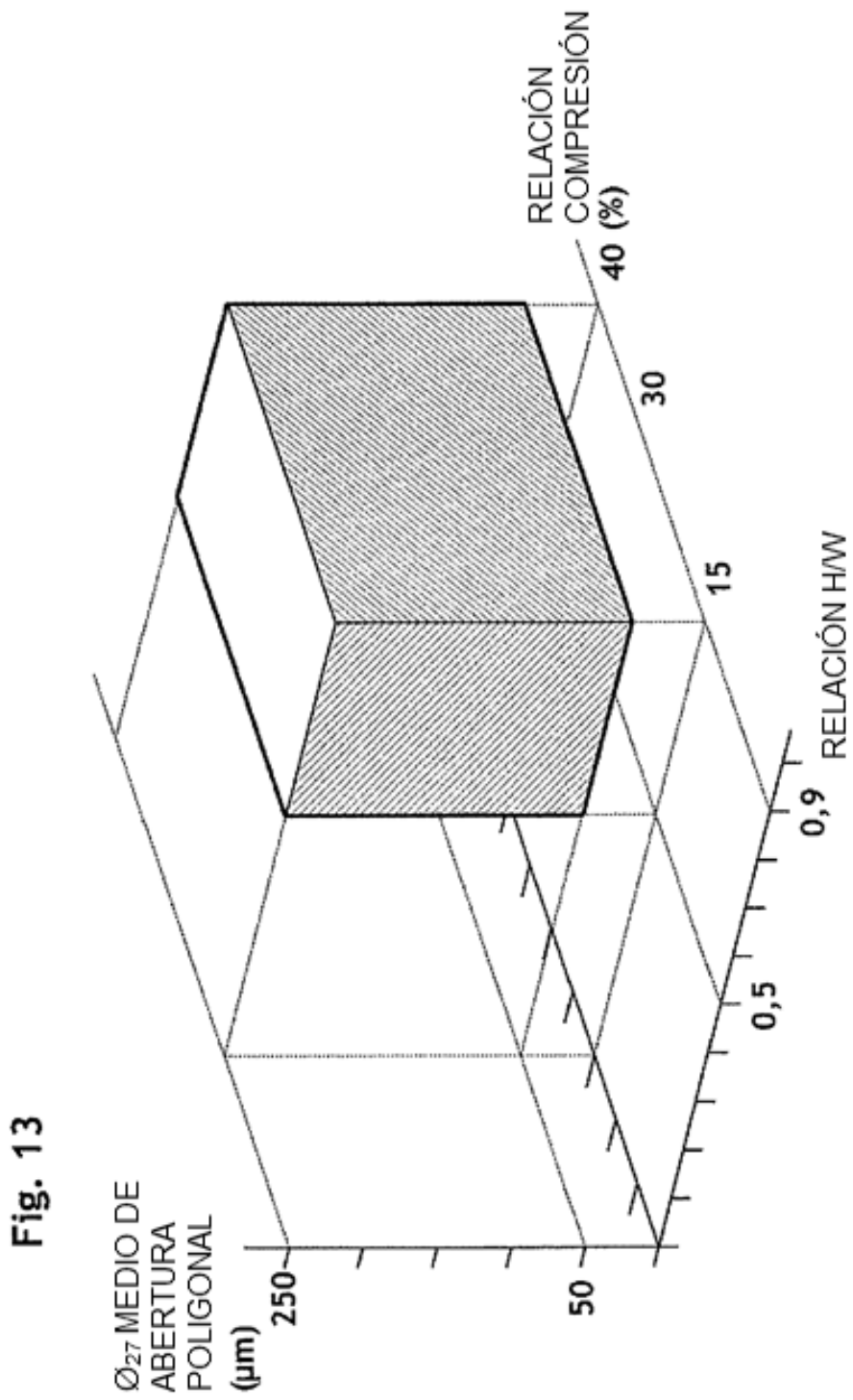




Fig. 14

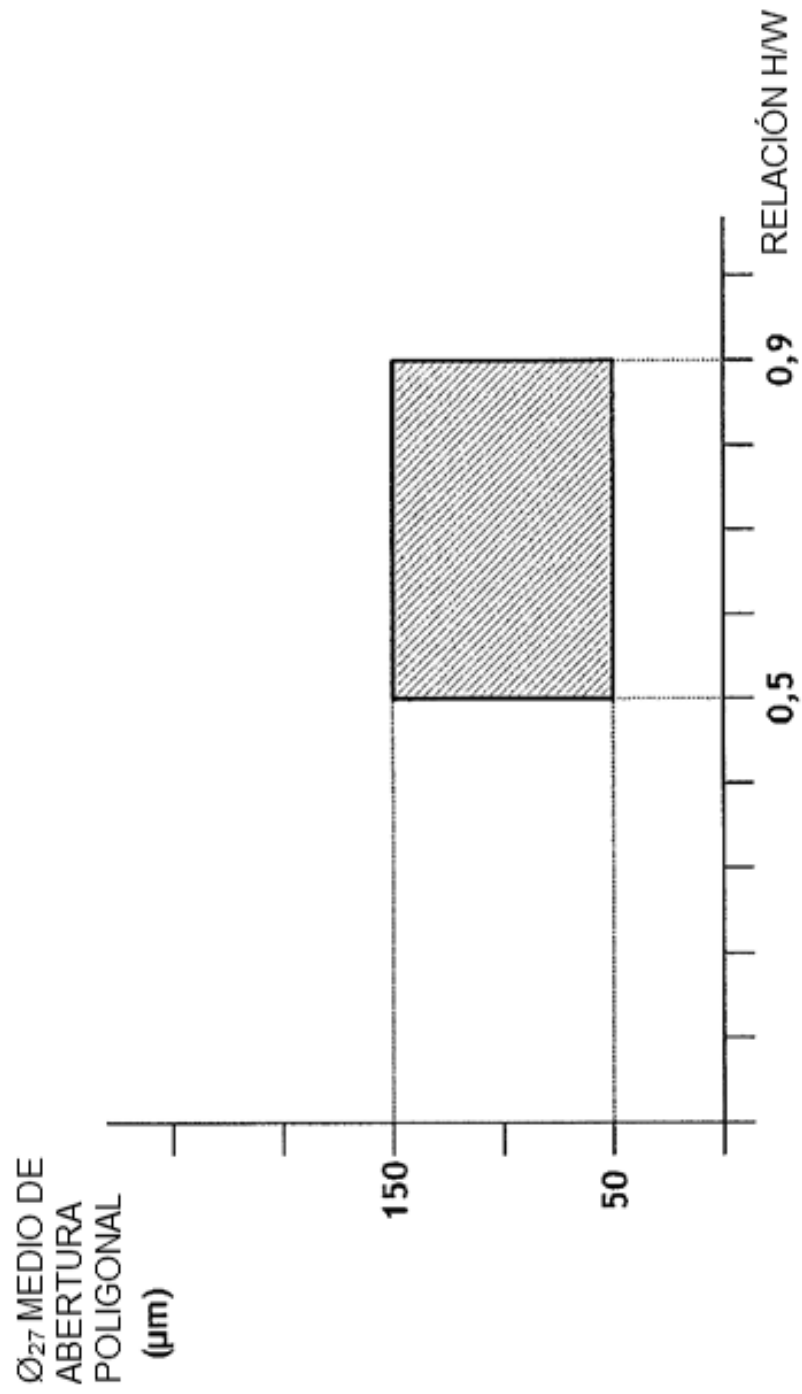


Fig. 15

