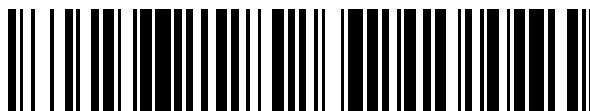


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 763**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/95** (2013.01)

**A61F 2/958** (2013.01)

**A61F 2/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2012 PCT/EP2012/076406**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13104509**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012 E 12810270 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2802287**

54 Título: **Disposición y procedimiento para preparar una endoprótesis para implantación con una envuelta**

30 Prioridad:

**11.01.2012 CH 48122012**

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

**11.03.2020**

73 Titular/es:

**QVANTEQ AG (100.0%)  
Technoparkstrasse 1  
8005 Zürich , CH**

72 Inventor/es:

**ZUCKER, ARIK;  
BUZZI, STEFANO;  
MÄDER, ARMIN W.;  
SCHNEEBERGER, ROMAN y  
MILLERET, VINCENT**

74 Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

**ES 2 747 763 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

Disposición y procedimiento para preparar una endoprótesis para implantación con una envuelta.

5 La presente invención se refiere a la preparación de un implante, en particular de una endoprótesis (del inglés, *stent*), para implantación y/o para almacenamiento de un implante antes de una implantación, a una disposición para el procesado y/o la preparación de un implante, así como a un embalaje para un implante.

10 Los implantes pequeños, tales como endoprótesis, están ampliamente extendidos en un gran número de aplicaciones médicas. Las endoprótesis se utilizan, por ejemplo, para el tratamiento de lesiones en vasos sanguíneos o de aneurismas o para la dilatación de vasos en el campo de la angioplastia transluminal percutánea, entre esto también la intervención cardiovascular.

15 Esencialmente se diferencia entre endoprótesis expandidas por balón o autoexpansibles. Las endoprótesis expandidas por balón se aplican antes de su implantación sobre un balón no expandido. Para ello se comprime, por ejemplo, la endoprótesis sobre el balón no expandido hasta un diámetro menor y se introduce junto con el balón por medio de un dispositivo de transporte en el cuerpo. En el sitio de tratamiento, por ejemplo, en el caso de una lesión o de una válvula vascular, se expande el balón, de modo que ensancha la endoprótesis. A continuación puede retirarse el balón del cuerpo. Las endoprótesis autoexpansibles están compuestas, por ejemplo, por un metal con efecto de memoria. Pueden comprimirse para la introducción en una luz corporal en contra de su fuerza de tensado e insertarse en un catéter de tubo flexible. En el sitio de tratamiento se liberan desde el catéter (por ejemplo, se expulsan del catéter de tubo flexible) y saltan de vuelta a su estado expandido.

25 Además se diferencia entre endoprótesis metálicas desnudas y endoprótesis con recubrimientos. Soehnlein *et al.* (Neutrophil-Derived Cathelicidin Protects from Neointimal Hyperplasia; *Sci Transl Med* 3, 2011) muestran, por ejemplo, una endoprótesis, que presenta un recubrimiento proteico con la proteína catelicidina (LL37). El comportamiento de crecimiento hacia dentro de la endoprótesis recubierta se sometió a prueba en ensayos en animales. Los ensayos mostraron una reestenosis reducida y se sospecha que la catelicidina fomenta y regula la reendotelialización y de ese modo protege frente a una hiperplasia de la neointima tras la implantación de una endoprótesis. Sin embargo, la utilización de recubrimientos en endoprótesis presenta en general a su vez diversas desventajas, por ejemplo, puede aumentarse la fricción superficial de las endoprótesis, el recubrimiento puede sufrir un daño durante la expansión de la endoprótesis (rasgarse, desconcharse, etc.) o generar reacciones negativas con la circulación sanguínea.

35 Todas las endoprótesis tienen en común que, para su introducción en una luz corporal, tiene que presentar un diámetro menor que al ejercer su función en el cuerpo. Por regla general, el fabricante monta previamente las endoprótesis en un catéter y los envasa. Sin embargo, también es posible no comprimir, es decir engastar, una endoprótesis hasta poco antes de la inserción de las endoprótesis en la luz corporal. En los procedimientos convencionales para preparar una endoprótesis para implantación se comprime la endoprótesis en la mayoría de los casos en estado expandido o semiexpandido sobre el catéter hasta un diámetro menor, que es apto para ser introducido en el cuerpo de un paciente. Esta operación tiene lugar habitualmente en denominadas condiciones de sala blanca. Una sala blanca es una sala, en la que la concentración de partículas portadas por el aire, que se introducen en la sala o se generan en la misma, se mantiene tan reducida como sea necesario. La concentración de partículas en las salas blancas se monitoriza constantemente. Las salas blancas se dividen en diferentes clases, 45 las denominadas clases ISO, así, por ejemplo, en una sala blanca de la clase ISO-7 el número de partículas, que presentan un tamaño de 0.5 micrómetros no puede ascender a más de 352'000 por metro cúbico. Para 1.0 micrómetros, el límite superior es de 83'200 y para 5.0 micrómetros de 2'930 partículas por metro cúbico (según la norma DIN EN ISO 14644). Las partículas menores de 0.5 micrómetros no se tienen en cuenta en esta clase. Para implantes médicos como, por ejemplo, endoprótesis, a menudo se utiliza una sala blanca ISO-7 de este tipo.

50 Es decir, una sala blanca para producir y preparar endoprótesis sobre catéteres no está libre de partícula al 100%. Además, precisamente para endoprótesis y catéteres se realizan muchas etapas de producción manualmente. Dado que por regla general el ser humano es la mayor fuente de partículas y otras contaminaciones, una vestimenta de trabajo adaptada ayuda a mantener la clase de sala blanca especificada.

55 Las endoprótesis metálicas implantadas en vasos sanguíneos conllevan cierto riesgos para el paciente. Entre otras, reacciones inflamatorias y/o formación de trombosis en las estructuras de la endoprótesis pueden conducir a una nueva estenosis en los vasos sanguíneos. Tales complicaciones se provocan entre otros por contaminaciones de la endoprótesis, del dispositivo de introducción o de otros elementos, que entran en contacto con la endoprótesis, al insertar la endoprótesis en una luz corporal. Por tanto, la endoprótesis y el dispositivo de transporte deben estar libres de cualquier contaminación, es decir, por ejemplo, no presentar nada de polvo, ninguna fibra ni partícula en general. Para ello, por ejemplo, en el documento US 2007/0014686 A1 se describe un sistema para esterilizar o descontaminar objetos tal como, entre otros, endoprótesis.

65 Tales contaminaciones pueden producirse en procedimientos convencionales para preparar una endoprótesis para implantación, por ejemplo, también tras un tratamiento superficial y la limpieza de la endoprótesis, durante la

transferencia de la endoprótesis, durante el engaste o la inserción sobre o en un catéter. Por ejemplo, contaminaciones "naturales", que se producen debido al trabajo realizado en la sala blanca, por ejemplo, de guantes de trabajo o diversas partículas de la atmósfera, permanecen adheridas a la endoprótesis.

5 Mediante controles ópticos tras el montaje de la endoprótesis sobre el catéter pueden reconocerse eventuales partículas y en todo caso eliminarse con un gas limpio (por ejemplo, aire ionizado, libre de aceite y de partículas) fluyendo desde una boquilla.

10 Las partículas, que, sin embargo, se encuentran entre la endoprótesis montada y el catéter, pueden no reconocerse en determinadas circunstancias. Así, entre otros, pueden encontrarse partículas en una endoprótesis expansible por balón entre la endoprótesis montada y el balón y en una endoprótesis autoexpansible entre la endoprótesis montada y el tubo flexible interno del catéter de tubo flexible. Las partículas más pequeñas, que no pueden reconocerse obligatoriamente de manera óptica y que tampoco caen dentro de la condición de la norma ISO empleada en la correspondiente sala blanca, permanecen igualmente sobre las superficies de endoprótesis y catéteres. Además, estos controles ópticos se realizan igualmente a menudo manualmente, lo que puede significar una fuente de errores adicional.

20 Por el estado de la técnica se conocen diferentes métodos para evitar ciertos tipos de contaminación en un implante o un dispositivo de transporte para un implante. En el documento WO 2006/086709 se muestra, por ejemplo, un dispositivo para comprimir endoprótesis de nitinol. La endoprótesis expandida se enfría desde una primera temperatura hasta una segunda temperatura y a continuación se comprime. A este respecto, existe el problema de que durante el enfriamiento pueden condensarse sustancias gaseosas, como, por ejemplo, vapor de agua u otros sublimados que se encuentran en el aire, sobre la superficie de la endoprótesis e incluso congelarse y por consiguiente impedir la compresión y/o dañar la superficie de endoprótesis, lo que puede ser el caso entre otros en el caso de recubrimientos o similares. Para evitar esto se prevén la endoprótesis y el dispositivo de engaste en 25 una cámara cerrada y cualquier sustancia gaseosa, que pueda condensarse durante la operación de enfriamiento, se retiran de la cámara en la medida de lo posible, tal como, por ejemplo, vapor de agua y dióxido de carbono. Solo a continuación se enfría la endoprótesis hasta la temperatura de compresión. Para retirar las sustancias gaseosas se alimenta la cámara con un gas, tal como, por ejemplo, nitrógeno, de modo que la endoprótesis y el 30 dispositivo de engaste se encuentra en un entorno de nitrógeno. Sin embargo, esto no es suficiente, puesto que todavía pueden estar presentes partículas de contaminación pequeñas en el intervalo micrométrico que, por ejemplo, ya antes del intercambio de gases se encuentran sobre la superficie de endoprótesis o sobre la superficie de balón, pero no influyen en la operación de engaste.

35 En el documento US 2006/0183383, se muestra un dispositivo de engaste para comprimir una endoprótesis, que utiliza una capa protectora entre la endoprótesis y elementos de engaste del dispositivo, para proteger la endoprótesis durante la compresión. La capa protectora se introduce en forma de un material enrollable en el interior del dispositivo de engaste y se asienta entre la endoprótesis y los elementos de engaste. La capa protectora está enrollada en sus extremos en cada caso en un rodillo y se sopla con su zona tensada entre los rodillos a 40 través de una abertura longitudinal, que se produce, por ejemplo, por la extracción de un elemento de engaste, mediante un chorro a presión de un gas entre los elementos en el interior del dispositivo de engaste. En cuanto se cierra el dispositivo de engaste para comprimir la endoprótesis tiene que ajustarse el flujo de gas y el gas puede escapar a través de la abertura delantera y trasera del dispositivo de engaste, de modo que la endoprótesis está expuesta a la atmósfera. Tras la compresión se extrae la endoprótesis del dispositivo de engaste y puede estar 45 sujeta durante la transferencia a su vez a una contaminación.

50 Además, en el documento US 2003/0187493 se muestra una funda de embalaje para una endoprótesis comprimida y un catéter, en el que se monta la endoprótesis. La funda no entra en contacto con la superficie de la endoprótesis, o un recubrimiento sobre la superficie de la endoprótesis, para no dañarla (sobre todo cuando se trata, por ejemplo, de un recubrimiento) o contaminarla, por ejemplo, cuando la endoprótesis se introduce en o se aplica a un dispositivo de transporte para implantación. Por consiguiente, las contaminaciones en forma de micropartículas (o menores), que estaban presentes en la endoprótesis ya antes del envasado, permanecen sobre la endoprótesis.

55 Dispositivos adicionales para comprimir una endoprótesis o para su almacenamiento son conocidos, por ejemplo, por los documentos US 6,968,607, US 2008/0072653, WO 2004/066876 o EP 0910425.

60 En los dispositivos y procedimientos conocidos para el procesado y la preparación de implantes pequeños, tales como endoprótesis, aunque este se mantiene dentro del dispositivo o durante el procedimiento en un entorno limpio y se evitan en su mayor parte contaminaciones, tras el procesado, por ejemplo, durante la transferencia de una unidad de trabajo a una siguiente o en el caso de un control visual sencillo de un implante pueden depositarse de nuevo contaminaciones sobre la superficie del implante. En el caso de una endoprótesis, tales contaminaciones producirse, por ejemplo, durante un proceso de engaste entre la endoprótesis y su catéter de transporte y se introducen con la endoprótesis en una luz corporal, donde pueden conducir a complicaciones, tal como se ha explicado anteriormente.

65 Es un objetivo de la presente invención crear una disposición y un procedimiento para preparar un implante para

implantación, que reduzcan una contaminación de implantes durante la preparación para implantación o durante el envasado, impidan contaminaciones de nuevo tras un proceso de limpieza, conserven la calidad de una superficie de un implante y que sean de manipulación y realización fáciles. Además, es un objetivo de la invención crear un embalaje para un implante, que posibilite un almacenamiento sin nueva contaminación, respalde el proceso de procesado y sea de empleo poco complicado.

Este objetivo se alcanza mediante la invención mediante una disposición y un procedimiento para preparar un implante para implantación según las reivindicaciones 1 y 11. Configuraciones ventajosas y diferentes ejemplos de formas de realización se describen en las reivindicaciones dependientes.

La disposición y el procedimiento son básicamente adecuados para implantes en general, pero en particular para implantes pequeños, tal como, por ejemplo, prótesis vasculares. Según la invención, la disposición y el procedimiento se refieren a endoprótesis. Las endoprótesis presentan esencialmente un extremo proximal y un extremo distal, extendiéndose entre los extremos una luz de endoprótesis con diámetro comprimible, que está constituida por regla general por nervaduras individuales. Tal como se ha descrito al principio, se disponen endoprótesis sobre un dispositivo de transporte, por ejemplo, un catéter, para poder transportarse dentro de una luz corporal. La presente invención es adecuada en particular para evitar contaminaciones entre la superficie de endoprótesis y la superficie de catéter, por ejemplo, en forma de micropartículas tal como se describió anteriormente.

En un procedimiento para preparar un implante, en particular una endoprótesis, para implantación en una luz corporal, el implante se suministra dentro de una envuelta de una unidad de procesado o de un embalaje y preferentemente también se extrae de nuevo. A este respecto, el implante se deposita entre una abertura delantera y una trasera de la envuelta y un flujo de un medio definido es conducido a través de la envuelta. El flujo fluye alrededor el implante en la envuelta y la unidad de procesado interviene desde fuera de la envuelta sobre el implante.

A este respecto, según la invención se utiliza una disposición para preparar una endoprótesis para implantación en una luz corporal, que comprende por lo menos una unidad de procesado para procesar la endoprótesis, una envuelta con una abertura delantera y una abertura trasera, y por lo menos una unidad de corriente para generar un flujo de un medio definido a través de la envuelta, fluyendo el flujo alrededor de la endoprótesis dentro de la envuelta preferentemente desde todos los lados. La unidad de corriente puede estar conectada directamente a la envuelta. Alternativamente, entre la unidad de corriente y la envuelta puede estar dispuesto, por ejemplo, un embalaje, de modo que una endoprótesis pueda transferirse de la envuelta al embalaje, sin que deba tener lugar una interrupción del flujo alrededor de la endoprótesis. La envuelta está dispuesta por lo menos parcialmente junto o en la unidad de procesado o puede disponerse junto en la misma, estando montado el implante dentro de la envuelta entre sus aberturas. La unidad de corriente para generar el flujo a través de la envuelta está conectada por lo menos a una abertura de la envuelta. A este respecto, las aberturas de la envuelta forman una abertura de entrada de corriente y una de salida de corriente. La envuelta puede presentar un sistema de conexión convencional para conectar la unidad de corriente, tal como, por ejemplo, una unión por enchufe o roscada. Una endoprótesis fluye preferentemente alrededor del flujo al mismo tiempo desde todos los lados, es decir en su superficie perimetral externa e interna y también entre nervaduras individuales de la endoprótesis. A continuación se describirá la invención a modo de ejemplo para un implante en forma de una endoprótesis. Sin embargo, la disposición también puede utilizarse ventajosamente para otros implantes, tales como, por ejemplo, injertos o implantes dentales.

Experimentalmente pudo demostrarse que las endoprótesis preparadas para implantación según la invención muestran una reestenosis reducida. Esto se atribuye a que las endoprótesis preparadas y depositadas según la invención presentan en comparación con endoprótesis proporcionadas y depositadas de manera convencional un mayor grado de limpieza en el momento de la implantación, es decir la contaminación está claramente reducida. Con ayuda de la invención puede mantenerse o alcanzarse un grado de limpieza unitario por toda la superficie de endoprótesis. No queda atrás ninguna partícula como germen para un crecimiento hacia dentro irregular. En particular en el caso de endoprótesis hidrofílicas, con el modo de proceder y la disposición según la invención es posible mantener el alto grado de limpieza de la superficie hidrofílica hasta la introducción de la endoprótesis en la luz corporal.

Según la invención, al mismo tiempo, con la endoprótesis está dispuesto también un catéter dentro de la envuelta entre sus aberturas y el medio definido fluye alrededor del mismo, tal como se expone a continuación más exactamente.

En el procedimiento y la disposición según la presente invención, la endoprótesis puede estar sujeta tras la limpieza, durante el procesado, el almacenamiento y hasta la introducción en una luz corporal un flujo de un medio definido, permaneciendo preferentemente en cada etapa de manipulación dentro de la envuelta. Así, por ejemplo, puede predominar también durante la introducción en una unidad de procesamiento y durante el procesamiento un flujo, que transporta partículas de contaminación fuera de la envuelta. Por consiguiente se impide la deposición de contaminaciones.

La endoprótesis puede, por ejemplo, disponerse dentro de la envuelta y limpiarse en la misma mediante una unidad de limpieza. Para la limpieza se utiliza, por ejemplo, una unidad ultrasónica, que actúa de manera conocida sobre la endoprótesis desde fuera de la envuelta. Al mismo tiempo, una disolución puede fluir alrededor de la endoprótesis dentro de la envuelta. Puede utilizarse una disolución básica, por ejemplo, con Deconex al 3% en agua destilada. También es posible utilizar una disolución ácida, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico concentrado (por ejemplo, al 96%). El material de la envuelta se adapta al tipo de disolución. En el caso del ácido sulfúrico y/o la disolución Deconex puede utilizarse, por ejemplo, un tubo flexible de teflón (PTFE). Por consiguiente, la disolución puede representar un medio definido en el sentido de la invención. Básicamente también pueden emplearse otros procedimientos de limpieza convencionales. En general, la envuelta puede ser de plástico, por ejemplo, PA y PE. Se consiguieron buenos resultados con PTFE y PFA.

Por consiguiente, la endoprótesis queda durante y tras la limpieza dentro de la envuelta y el flujo existente del medio definido fluye alrededor de la endoprótesis. En esta atmósfera protegida puede introducirse la endoprótesis en una unidad de procesado, sin estar expuesta entre medias a una atmósfera contaminante.

A este respecto, el medio definido también puede cambiarse durante las etapas individuales del procedimiento de preparación para la endoprótesis. Por ejemplo, antes y/o después de un flujo compuesto de una disolución para limpieza puede conducirse otro, por ejemplo, flujo de nitrógeno, a través de la envuelta, de modo que diferentes corrientes sucesivas entre sí fluyen alrededor de la endoprótesis sin interrupción. La abertura delantera de la envuelta puede estar dotada para ello, por ejemplo, de varios accesos, igualmente aberturas, a través de los que pueden introducirse los diferentes medios en la envuelta. Por ejemplo, puede conectarse un elemento en Y con dos accesos a la abertura delantera de la envuelta y en cada acceso conectarse una unidad de corriente para un determinado medio. Básicamente también pueden preverse tres o más accesos para tres o más unidades de corriente. Los diferentes medios pueden mezclarse también dentro de la envuelta. A este respecto, las razones de mezclado pueden determinarse, por ejemplo, mediante la regulación de las unidades de corriente.

En una forma de realización, la envuelta está conformada de manera tubular, así como configurada de manera flexible y maleable. La envuelta puede extenderse en ambos extremos del implante, o de la endoprótesis, mucho más allá del mismo, de modo que la envuelta puede extenderse a través de varias unidades de procesado. Debido a la flexibilidad de la envuelta puede actuarse sobre la endoprótesis desde fuera de la envuelta, cediendo la envuelta y pudiendo comprimirse la endoprótesis, por ejemplo. Sin embargo, la superficie de la endoprótesis sigue estando protegida. Pueden estar previstos medios de retención para posicionar la endoprótesis dentro de la envuelta o para agarrar la endoprótesis desde fuera. Esto pueden estar previstos, por ejemplo, en forma de uno o varios estrechamientos del diámetro de la envuelta, por ejemplo, mediante el apriete de la envuelta desde fuera, por ejemplo, mediante sujeción por fuerza o manualmente. La endoprótesis puede depositarse, por ejemplo, de manera suelta en los estrechamientos. Por consiguiente, la endoprótesis puede estar depositada de manera móvil dentro de la envuelta con escaso juego, de modo que siga estando accesible para el flujo del medio definido desde todos los lados. La endoprótesis puede retenerse de manera separable también desde fuera de la envuelta en su superficie perimetral. Esencialmente, los medios de retención están diseñados de tal manera que la endoprótesis, a pesar de una fijación mediante los medios de retención, pueda ser circulados por todos los lados en la medida de lo posible.

Al mismo tiempo con la endoprótesis puede estar previsto un dispositivo de transporte para la introducción del implante en una luz corporal junto con el implante en la envuelta entre sus aberturas. En el caso de un catéter de balón como dispositivo de transporte puede procederse de la siguiente manera. La endoprótesis se introduce en la envuelta y el medio fluye alrededor de la misma. A continuación, se introduce el catéter de balón y se fluye alrededor del mismo igualmente. Tras un rato, mientras se fluye alrededor de la endoprótesis y del balón y por consiguiente ya no se encontraba ninguna partícula más sobre su superficie, el balón puede empujarse al interior de la luz de endoprótesis. El balón puede entonces abrirse algo, es decir inflarse, de modo que la endoprótesis quede sobre el balón debido a fricción estática. La endoprótesis y el balón se empujan entonces como unidad al interior de la unidad de engaste y se reduce su diámetro.

Como envuelta puede utilizarse, por ejemplo, un tubo flexible de PTFE, PFA, PE o PA. El tubo flexible se limpia antes de su utilización como envuelta para la endoprótesis. Resulta ventajoso que la envuelta sea transparente, para poder someter a la endoprótesis en la envuelta a un control visual. Preferentemente, la envuelta presenta un grosor de pared comprendido entre 0.01 mm y 0.09 mm, en particular entre 0.02 mm y 0.06 mm. En este intervalo una envuelta es suficientemente flexible y maleable, para no obstaculizar las etapas de procesado necesarias, pero ser suficientemente robusta, para no rasgarse durante un procesado de la endoprótesis. Es especialmente adecuado, por ejemplo, un tubo flexible de PTFE con un grosor de pared de 0.04 mm.

Según la invención, la unidad de procesado comprende una unidad de engaste, que comprime una endoprótesis, para alojarla en un catéter de balón o en un catéter para endoprótesis autoexpansible. La unidad de engaste puede presentar elementos, que están dispuestos alrededor de un eje y pueden moverse por lo menos en parte en relación entre sí radialmente con respecto al eje, con lo que se reduce el espacio libre, que forman los elementos. Los elementos de la unidad de engaste comprenden la endoprótesis depositada en la envuelta y pueden moverse

radialmente de una posición ensanchada, en la que la endoprótesis no está engastada, o no está comprimida, a una posición cerrada, en la que la endoprótesis está comprimida en su diámetro. En la posición ensanchada de los elementos, el espacio libre que forman presenta por lo menos un diámetro tan grande que la endoprótesis puede alojarse en estado expandido en este espacio. En la posición cerrada de los elementos, los elementos están movidos radialmente hacia dentro, tanto que el espacio libre se reduce hasta un diámetro, que corresponde al diámetro que está previsto para una endoprótesis comprimida, o engastada.

Los elementos de la unidad de engaste pueden estar configurados como mordazas pivotables o como segmentos, que están dispuestos de manera anular alrededor de un eje y pueden moverse en la dirección del eje. Se conocen unidades de engaste del estado de la técnica en diferentes formas de realización.

Una endoprótesis dentro de su envuelta puede insertarse, por ejemplo, en dirección radial o axial en una unidad de engaste. Preferentemente, la envuelta se extiende a través de la unidad de engaste y sale en los lados opuestos de la unidad de engaste de la misma. Por consiguiente, la envuelta sobresale de la unidad de engaste. Así, la unidad de corriente puede seguir conectada a la envuelta y la endoprótesis puede manipularse mediante la manipulación de la envuelta dentro de la unidad de engaste, para llevarla, por ejemplo, a una posición deseada en relación con la unidad. A este respecto, los elementos de engaste se asientan fuera de la envuelta sobre la endoprótesis y pueden actuar sobre la misma, sin que tenga que interrumpirse el flujo del medio definido.

En una forma de realización de la disposición según la presente invención están previstas varias unidades de procesado en sucesión, extendiéndose la envuelta a través de las diversas unidades de procesado. Por consiguiente, el implante, o la endoprótesis, es móvil dentro de la envuelta desde una unidad de procesado hasta la siguiente. Alternativamente, la envuelta puede moverse a través de las unidades de procesado, hasta que una endoprótesis esencialmente estacionaria dentro de la envuelta se haya movido junto con la envuelta desde una unidad de procesado hasta una unidad de procesado siguiente o también en un embalaje. Durante esta transferencia el flujo del medio definido de manera continua puede fluir alrededor de la endoprótesis, de modo que se evite la deposición de contaminaciones.

Sin embargo, básicamente también es posible que la envuelta pueda extraerse de una unidad de procesado, de modo que un implante que se encuentra en la envuelta, o una endoprótesis, pueda transferirse desde una unidad de procesado a una unidad de procesado siguiente, sin estar expuesta a este respecto a una contaminación.

Como unidad de procesado pueden estar previstas en la disposición, por ejemplo, una unidad de engaste, tal como se describió anteriormente, una unidad de limpieza, una unidad para acondicionar térmicamente (aumentar o reducir la temperatura) del implante o una unidad de embalaje, o un embalaje. Según los requisitos del implante, también pueden estar previstas otras unidades de procesado.

La unidad de corriente para generar un flujo de un medio definido a través de la envuelta puede estar prevista en una realización sencilla mediante un recipiente, en el que se encuentra el medio y entra por medio de presión/sobrepresión generada o gravitación a través de una abertura en la envuelta. Como medio definido puede utilizarse un gas, por ejemplo, nitrógeno, o un líquido. La composición del medio puede adaptarse a los requisitos del implante. Preferentemente se utiliza un medio inerte, que no es reactivo con respecto a la superficie de una endoprótesis dentro de la envuelta. Para ello puede utilizarse, por ejemplo, solución salina estéril en una concentración fisiológica de NaCl al 0.9%. Esto tiene la ventaja de que la endoprótesis se mantiene en un entorno fisiológicamente adecuado. Puede utilizarse también agua WFI (*water for injection*). Además, al medio se le pueden mezclar sustancias definidas, por ejemplo, mediante un mezclado dentro de la unidad de corriente o dentro de la envuelta, tal como se describió anteriormente en el ejemplo de una limpieza. Mediante las sustancias definidas puede conservarse, por ejemplo, la superficie de una endoprótesis. Sin embargo también pueden utilizarse sustancias, para influir en las propiedades superficiales de una endoprótesis, por ejemplo, pueden utilizarse agentes oxidantes (por ejemplo, peróxido de hidrógeno, es decir  $H_2O_2$ , o sino también ácido nítrico, etc.), para oxidar la superficie de endoprótesis. La unidad de corriente puede presentar una regulación de presión para regular la presión dentro de la envuelta. Por consiguiente, puede garantizarse que un flujo constante fluya a través de la envuelta, también cuando el diámetro de la envuelta cambie durante el procesado. En el caso de un cierre de la envuelta, la regulación de presión también puede desconectar el flujo. La intensidad del flujo también puede variarse, por ejemplo, adaptándola a diferentes etapas de procesado antes de un embalaje de la endoprótesis.

Según la invención, se circula alrededor del implante preferentemente mientras el implante es limpiado, procesado, suministrado a un embalaje y/o transferido entre unidades. Preferentemente, la unidad de corriente genera dentro de la disposición un flujo retrógrado del medio con respecto al sentido de transporte de un implante dentro de la disposición. Por consiguiente, el flujo discurre, por ejemplo, dentro de una disposición desde una unidad de procesado en la dirección de una unidad de limpieza. Por tanto, la unidad de limpieza está prevista en el sentido de la corriente después de una unidad de procesado. Preferentemente, el flujo discurre también a través de una unidad de embalaje, o a o a través del propio embalaje, y desde esta en la dirección hacia la unidad de limpieza.

El embalaje está dispuesto preferentemente en el sentido de la corriente de la manera más frontal, es decir, por ejemplo, como primera unidad tras la abertura de entrada para el medio definido. La unidad de embalaje puede

5 estar conectada para ello con una abertura a la unidad de corriente y con una abertura opuesta a una abertura de la envuelta, de modo que la envuelta siga a la unidad de embalaje sentido de la corriente. Por consiguiente, el medio definido fluye alrededor de la unidad de embalaje. Así se limpia también el embalaje de posibles contaminaciones/partículas contaminantes y se superficie permanece limpia hasta la introducción del implante, o el implante montado sobre un dispositivo de transporte. El sentido de corriente discurre por regla general en la dirección longitudinal del implante, en particular de la endoprótesis, y por consiguiente en la dirección longitudinal de un eje de procesamiento, tal como, por ejemplo, el eje longitudinal de una unidad de engaste. Siempre que esté previsto un dispositivo de transporte para la endoprótesis dentro de la envuelta, este también está orientado en la dirección longitudinal. Por consiguiente, un medio nuevo no contaminado fluye alrededor del implante durante la preparación del implante para implantación. A este respecto, existe preferentemente un flujo continuo dentro de la envuelta. La velocidad de corriente puede ajustarse de manera constante o variable. Así puede entrarse en diferentes circunstancias en el transcurso de la preparación de la endoprótesis para implantación. Por ejemplo, resulta ventajoso aplicar durante la transferencia entre diferentes unidades de procesado o a un embalaje a una velocidad de corriente elevada, para durante la misma mantener cualquier partícula, que pudiera conducir a una contaminación por medio del flujo alejada de la endoprótesis. Básicamente es concebible que el sentido de corriente del flujo discorra en el sentido opuesto o pueda invertirse. Además es concebible dejar fluir diferentes medios, o sustancias, de manera alternante y/o desde diferentes sentidos a través de la envuelta. Esto puede tener lugar, por ejemplo, mediante la misma unidad de corriente o posibilitarse mediante unidades de corriente adicionales. Las unidades de corriente adicionales pueden estar previstas en el mismo extremo o en el extremo opuesto de una envuelta.

25 También es posible variar la temperatura del flujo durante el procesado de la endoprótesis. A este respecto, también puede recurrirse a la variación de temperatura para procesar la endoprótesis. En particular durante el procesado de endoprótesis autoexpansibles puede utilizarse una reducción de la temperatura del medio para el procesado de la endoprótesis. De este modo, la endoprótesis puede enfriarse, por ejemplo, por debajo de la temperatura de formación de austenita (temperatura AF) del material de endoprótesis, para desactivar el efecto de memoria del material. Para endoprótesis de nitinol, esta temperatura está ajustada, por ejemplo, por debajo de la temperatura ambiente. Tras el enfriamiento de una endoprótesis de este tipo puede disponerse en una etapa de procesado adicional un catéter de tubo flexible encima de la endoprótesis, mientras el flujo fluye alrededor de la endoprótesis comprimida.

35 Junto con el implante puede disponerse también un dispositivo de transporte, tal como, por ejemplo, un catéter de inserción o un catéter de transporte para endoprótesis expandidas por balón o autoexpansibles, dentro de la envuelta y por consiguiente el flujo fluye a su alrededor. Por consiguiente, el dispositivo de transporte está protegido igualmente frente a contaminaciones hasta que este se utiliza para la introducción de la endoprótesis en una luz corporal.

40 A este respecto, según la invención resulta especialmente ventajoso que la endoprótesis pueda aplicarse sobre o en el dispositivo de transporte, mientras un flujo de medio definido fluye alrededor de la misma, en particular a lo largo del eje longitudinal de la endoprótesis. Por consiguiente, las partículas contaminantes, que se encuentran entre la endoprótesis y el dispositivo de transporte, pueden eliminarse mediante el flujo y, por ejemplo, durante un proceso de engaste no sujetarse a presión entre el dispositivo de transporte y la endoprótesis, donde solo se soltarían con la liberación de la endoprótesis dentro de una luz corporal. A este respecto, resulta ventajoso que el flujo pueda tener lugar de manera continua durante todo el procesado. Sin embargo, preferentemente por lo menos antes y/o durante el posicionamiento de la endoprótesis sobre o en el dispositivo de transporte se genera un flujo, que fluye alrededor de la endoprótesis y mantiene las contaminaciones alejadas.

50 Tras un proceso de procesado puede suministrarse el implante, o el implante junto con el dispositivo de transporte, a una unidad de embalaje o directamente a un embalaje. A este respecto, preferentemente por lo menos una parte de la envuelta está dispuesta dentro del embalaje. Por consiguiente, el implante permanece también dentro del embalaje en la envuelta protectora. El embalaje se cierra a través de la envuelta, de modo que las aberturas de la envuelta se cierran. Hasta el cierre del embalaje el flujo puede fluir a través de la envuelta. Las partes sobresalientes de la envuelta pueden tronzarse tras el cierre. Por consiguiente, una endoprótesis procesada y embalada de esta manera está libre en su mayor parte de partículas contaminantes y puede suministrarse tras la extracción del embalaje directamente a una luz corporal, sin que sean necesarias etapas de procesado adicionales, tales como limpieza o compresión.

60 Por tanto, según la invención está previsto un embalaje de un implante para implantación en una luz corporal, que presenta una envuelta flexible en forma de tubo flexible con una abertura delantera y una abertura trasera, entre las que está montado el implante, estando prevista la envuelta dentro del embalaje y estando cerradas las aberturas mediante el embalaje o partes del embalaje. Por lo menos en una de las aberturas de la envuelta puede estar prevista una conexión para una unidad de corriente para generar un flujo de un medio definido a través de la envuelta.

65 Alternativamente, el embalaje puede presentar dos aberturas, que forman entre sí un espacio de embalaje, pudiendo estar conectada la envuelta a una primera abertura y la unidad de corriente a una segunda abertura del

embalaje. Por consiguiente, el flujo del medio definido fluye desde la unidad de corriente a través del embalaje y además desde el embalaje a través de la envuelta. A su vez, la endoprótesis está bañada en todo momento durante el procesado y el embalaje por el flujo y protegida por el mismo, mientras se transfiere desde la envuelta al embalaje. A continuación, se cierran las aberturas del embalaje, de modo que la endoprótesis y también el dispositivo de transporte asociado pueden montarse en el entorno protegido.

La invención se refiere además a un implante en forma de una endoprótesis, que se prepara según el procedimiento descrito anteriormente para implantación. Mediante el procedimiento de preparación puede ponerse a disposición una endoprótesis altamente limpia, que presenta un comportamiento de humectación superficial uniforme o periódicamente regular. En comparación con las endoprótesis preparadas convencionalmente, una superficie de endoprótesis uniforme según la invención mejora el comportamiento de la endoprótesis al crecer hacia dentro tras su implantación y contrarresta una reestenosis. Una prueba experimental de ello pudo producirse mediante un estudio *in vivo*, en el que endoprótesis según la invención se insertaron en una arteria coronaria en cerdos y se observó el crecimiento hacia dentro, tal como se expone a continuación más detalladamente. Como resultado sorprendente pudo mostrarse que el comportamiento de crecimiento hacia dentro de las endoprótesis depende de manera esencialmente más intensa de la limpieza de una endoprótesis, de lo que se sospechaba hasta la fecha. Como muestran los resultados de medición, se consiguen resultados sorprendentemente buenos en el caso de tratamientos de endoprótesis con endoprótesis metálicas desnudas. Hasta la fecha se asumía que tales resultados solo podían conseguirse mediante la preparación especial de la superficie, por ejemplo, mediante el recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento con medicamentos, de las endoprótesis. Sin embargo, los experimentos muestran que el éxito de un tratamiento de una luz corporal con una endoprótesis se determina en primer línea por la limpieza de la endoprótesis.

En una configuración ventajosa, la superficie total de la endoprótesis presenta una limpieza uniforme, que presenta menos partículas por unidad de superficie que lo que corresponde a una clase de sala blanca utilizada convencionalmente (por ejemplo, 7) de la norma ISO (International Standard Organisation). Es decir, con el procedimiento propuesto puede conseguirse una mayor limpieza de la superficie de endoprótesis que lo que es posible en salas blancas de las clases de limpieza utilizadas habitualmente máximas, sin que sea necesaria una sala blanca de este tipo o también una sala blanca de una clase inferior. En particular, la endoprótesis también puede presentar menos moléculas de carbono y partículas de un tamaño menor de 0.05 micrómetros, que lo que corresponde a una clase de sala blanca 1 de la norma ISO (International Standard Organisation).

La característica superficial de la endoprótesis puede verificarse ventajosamente mediante un procedimiento y un dispositivo según la solicitud paralela del solicitante con el título "Procedimiento y dispositivo para determinar una característica superficial de una endoprótesis y endoprótesis con característica superficial definida" (número de solicitud CH 00049/12). La divulgación de esta solicitud con respecto a la característica superficial de una endoprótesis según la invención y la determinación de la naturaleza superficial se incluye en su totalidad.

Formas de realización preferidas de la invención se expondrán a continuación mediante los dibujos, que sirven únicamente para su explicación y no deben interpretarse de manera limitativa. Debe considerarse que las características de la invención que resultan evidentes a partir de los dibujos pertenecen individualmente y en cualquier combinación a la descripción de la invención. En los dibujos muestran:

las figuras 1a a 1d: una primera variante de un procedimiento según la presente invención con una primera disposición según la invención para una endoprótesis expandida por balón,

las figuras 2a a 2c: un segunda variante de un procedimiento según la presente invención para una endoprótesis autoexpandible,

la figura 3: una tercera variante de un procedimiento según la presente invención con una segunda disposición según la invención,

la figura 4: un embalaje con una envuelta según la presente invención,

las figuras 5a, b, c: ilustración de un análisis histomorfométrico de una endoprótesis con limpieza unitaria según la invención,

las figuras 6a, b, c: ilustración de un análisis histomorfométrico del mismo tipo de endoprótesis que el de las figuras 5a, b, c con una limpieza convencional,

la figura 7a: representación gráfica de un análisis de rayos X *in vivo* (angiografía) de una primera endoprótesis según la invención,

la figura 7b: representación gráfica de un análisis de rayos X *in vivo* (angiografía) de una segunda endoprótesis según la invención y



las figuras 8a a 8e: evolución esquemática del crecimiento hacia dentro de una endoprótesis metálica desnuda convencional (arriba) y de una endoprótesis metálica desnuda altamente limpia según la invención (abajo).

5 A continuación se muestra la preparación de un implante para implantación según la invención en el ejemplo de una endoprótesis. En general, en el caso de una endoprótesis con un catéter de balón como dispositivo de transporte se obtiene, por ejemplo, el siguiente desarrollo:

- 10 1. Se introduce la endoprótesis en la envuelta en forma de tubo flexible.
2. Un medio definido fluye alrededor de la endoprótesis.
3. Se introduce el catéter de balón y se circula alrededor del mismo igualmente.
- 15 4. Tras un rato, cuando se ha circulado alrededor de la endoprótesis y el balón y por consiguiente ya no hay ninguna partícula más sobre sus superficies, el balón puede introducirse en la luz de endoprótesis.
5. En un ejemplo se abre (se infla) el balón un poco, de modo que la endoprótesis permanece debido a fricción estática sobre el balón.
- 20 6. El catéter de balón con endoprótesis se empuja entonces dentro de la envuelta a una unidad de engaste y se reduce su diámetro - endoprótesis y balón.
7. El catéter de balón con endoprótesis engastada o montada se empuja al embalaje, el embalaje se cierra de manera estanca.
- 25

En las figuras 1a a 1d se muestra una primera variante para la realización de un procedimiento según la presente invención, que está previsto para preparar una endoprótesis expandida por balón. Como puede deducirse de la figura 1a, la disposición comprende una unidad de procesado en forma de una unidad de engaste 1. Esquemáticamente se muestran dos elementos de engaste 1a y 1b de la unidad de engaste, la unidad presenta naturalmente más de dos elementos de engaste. Además, la disposición comprende una envuelta 2, que se extiende a través de la unidad de engaste 1 y además a lo largo del eje de procesado de la unidad de engaste y que presenta una abertura delantera 3 y una abertura trasera 4. La envuelta 2 está prevista como tubo flexible alargado y es maleable así como puede reducirse en su diámetro, o puede plegarse. A la abertura delantera 3 está conectada una unidad de corriente 5. En la zona de la abertura trasera 4 está prevista una unidad de limpieza 6, tal como, por ejemplo, elementos ultrasónicos.

La unidad de corriente 5 genera un flujo de un medio definido en el sentido de la flecha P a través de la envuelta. Dentro de la envuelta 2 está dispuesto un implante en forma de una endoprótesis 7 y un dispositivo de transporte en forma de un catéter 8 de dilatación con un balón 9 de dilatación. La endoprótesis se muestra en un estado expandido, antes de que se comprima sobre el balón. Tanto la endoprótesis 7 como el catéter 8 con el balón 9 han atravesado la unidad de limpieza, en la que se limpiaron, y se bañan ahora con el flujo del medio definido de la unidad de corriente 5 mientras se transportan en el sentido de transferencia hacia la unidad de corriente dentro de la envuelta. Por consiguiente, la endoprótesis y el dispositivo de transporte se mueven en contra del sentido de corriente dentro de la disposición, lo que corresponde a un sentido de movimiento retrógrado del flujo con respecto a la endoprótesis y al dispositivo de transporte. Aguas abajo de la unidad de corriente puede conectarse un filtro, para retener también las partículas contaminantes de la unidad de corriente e impedir adicionalmente una contaminación.

Como se muestra en la figura 1b, en una siguiente etapa de procedimiento se dispone el balón 9 del catéter 8 dentro de la endoprótesis 7 y se montan ambos en la unidad de engaste 1 entre los elementos de engaste 1a y 1b. Mientras tanto, el medio además fluye alrededor de la endoprótesis 7 y el dispositivo de transporte, de modo que no queda ninguna contaminación entre la endoprótesis y el balón ni puede depositarse sobre la endoprótesis. A este respecto, debido al flujo retrógrado no puede quedar ninguna partícula contaminante del vástago del dispositivo de transporte o similar entre el dispositivo de transporte, por ejemplo, el balón, y la endoprótesis. A este respecto, el flujo tiene lugar a lo largo del eje longitudinal de la unidad de engaste 1 y por consiguiente entra en un lado en la misma y sale en un lado opuesto de nuevo de la misma. Por tanto no es necesaria una variación de los componentes del dispositivo de engaste para realizar la envuelta 2 y para conducir el flujo a través.

En la siguiente etapa de procedimiento según la figura 1c, los elementos de engaste 1a y 1b de la unidad de engaste 1 comprimen la endoprótesis 7, de modo que esta se reduce en su diámetro y está dispuesta sobre el balón 9. A este respecto, la envuelta 2 queda entre la superficie externa de la endoprótesis 7 y los elementos de engaste de la unidad de engaste 1. El medio definido además fluye durante la compresión alrededor de la endoprótesis 7 hasta que sus superficies se apoyan en el balón 9. Un flujo reducido puede fluir, por ejemplo, entre las nervaduras de la endoprótesis o el flujo se interrumpe brevemente en el caso de un cierre del paso de la envuelta durante la compresión. Una deposición de partículas entre el balón 9 y la endoprótesis 7 se impide

mediante el medio que pasa fluyendo, que arrastra las partículas que hayan podido desprenderse posiblemente durante el engaste, por ejemplo, del cuerpo de catéter.

5 En siguiente lugar, como se muestra en la figura 1d, se extrae la endoprótesis 7 comprimida sobre el balón 9 junto con el catéter 8 fuera de la unidad de engaste 1 dentro de la envuelta 2. Desde allí puede introducirse directamente en un embalaje. A este respecto, la envuelta puede adentrarse por lo menos parcialmente en el embalaje o puede desembocar en una abertura del embalaje.

10 La endoprótesis se mueve en esta disposición en contra del sentido P de flujo, de modo que un medio nuevo fluya siempre alrededor de la endoprótesis y la parte delantera (distal) del dispositivo de transporte.

15 En las figuras 2a a 2c se muestra una segunda variante para realizar un procedimiento según la presente invención, que está previsto preparar una endoprótesis autoexpansible. La disposición para preparar la endoprótesis es comparable a aquellas de las figuras 1a a 1d. Está prevista a su vez una unidad de engaste 1 con elementos de engaste 1a y 1b, una envuelta 2, que atraviesa la unidad de engaste 1, y un flujo en el sentido de la flecha P. La unidad de corriente y la unidad de limpieza no se representan por motivos de claridad. En la envuelta están previstos una endoprótesis 7 y un dispositivo de transporte. El dispositivo de transporte, o el catéter de tubo flexible, comprende un tubo flexible interno 10, un tubo flexible de soporte 11 y un tubo flexible externo 12. Sobre el tubo flexible interno 10 está previsto un marcador de rayos X proximal 13a, que de manera convencional sirve para comprobar la posición de la endoprótesis en la luz corporal. En el extremo del tubo flexible interno 10 está dispuesta una punta de catéter 14, que define el punto más delantero al introducir la endoprótesis en una luz corporal y presenta igualmente un marcador de rayos (distal) X 13b. El tubo flexible interno 10 está dispuesto sobre un alambre de guiado y forma un paso hasta la punta 14. El tubo flexible de soporte 11 sigue al marcador de rayos X proximal 13a. El tubo flexible externo 12 está dispuesto sobre el tubo flexible de soporte 11 y el tubo flexible interno 10.

20 En la figura 2a la endoprótesis y el dispositivo de transporte ya están limpios e introducidos en la envuelta 2. La endoprótesis 7 está posicionada en un estado expandido sobre el tubo flexible interno 10 entre los dos marcadores de rayos X 13a y 13b. El perímetro de endoprótesis es en este estado todavía mayor que el perímetro interno del tubo flexible externo 12. La endoprótesis 7 y los extremos del tubo flexible externo 12 y del tubo flexible de soporte 11 están montados antes de los elementos de engaste 1a y 1b de la unidad de engaste.

25 Ahora se comprime, como puede verse en la figura 2b, la endoprótesis 7 por medio de la unidad de engaste 1. En el estado comprimido, la endoprótesis se encuentra entre los marcadores 13a y 13b. El diámetro externo de la endoprótesis 7 comprimida corresponde ahora esencialmente al diámetro del tubo flexible de soporte 11. La endoprótesis se mantiene por los elementos de engaste 1a y 1b en el estado comprimido, mientras que se enfría por debajo de su temperatura de formación de austenita, para mantener el estado comprimido. Para enfriar la endoprótesis puede enfriarse, por ejemplo, la temperatura del medio definido o puede introducirse otro medio con una temperatura correspondientemente menor en la envuelta 2, que se mezcla con el flujo del medio definido o lo sustituye. Alternativamente, puede preverse fuera alrededor de la envuelta un medio de enfriamiento.

30 Por debajo de la temperatura de formación de austenita, la endoprótesis permanece en el estado comprimido y los elementos de engaste 1a y 1b pueden abrirse, sin que se expanda la endoprótesis, tal como se muestra en la figura 2c. El diámetro de la endoprótesis es ahora todavía más pequeño que el diámetro interno del tubo flexible externo 12, de modo que este puede empujarse a través de la endoprótesis y por consiguiente impedirse una expansión no deseada de la endoprótesis. A continuación, puede transferirse la endoprótesis a un embalaje.

35 Antes de y durante la compresión de la endoprótesis y durante la transferencia adicional, el flujo del medio definido fluye alrededor de la endoprótesis y también del dispositivo de transporte. Por consiguiente se evitan una contaminación de la endoprótesis y deposiciones entre la endoprótesis y el tubo flexible externo y/o el tubo flexible interno.

40 En la figura 3 se muestra una disposición adicional para preparar una endoprótesis para implantación según la presente invención. La disposición presenta una unidad de engaste 1, una envuelta 2, una unidad de corriente 5, una unidad de limpieza 6 y un embalaje 15. Dentro de la envuelta 2 están montados un dispositivo de transporte 8 y una endoprótesis 7 en estado comprimido y pueden moverse dentro de la envuelta 2. La envuelta 2 se extiende desde la, o a través de la unidad de limpieza 6 y a través de la unidad de engaste 1 hasta una primera abertura 16 del embalaje 15 y está conectada a esta abertura. A una segunda abertura 17, que está opuesta a la primera abertura 16, está conectada la unidad de corriente 5. Por consiguiente, el flujo del medio definido en el sentido P de la flecha fluye desde la unidad de corriente 5 a través del embalaje 15 hasta la envuelta 2 y fluye alrededor de la endoprótesis 7 y el dispositivo de transporte 8 dentro de la envuelta 2. La endoprótesis 7 y el dispositivo de transporte 8 pueden introducirse dentro de este flujo en el embalaje 15. A continuación se cierran la primera y la segunda abertura 16 y 17 del embalaje, de modo que la endoprótesis y el dispositivo de transporte están montados dentro del medio protector en el embalaje. A este respecto, resulta ventajoso cerrar en primer lugar la primera abertura 16 del embalaje, en la que está prevista la envuelta, de modo que pueda entrar a través de la segunda abertura 17 medio nuevo en el embalaje y permanezca en la misma hasta que se cierre la segunda abertura 17 y

por consiguiente se desacople de la unidad de corriente. Para cerrar la abertura 16 y 17 pueden utilizarse juntas 19, por ejemplo, en forma de juntas tóricas, que se comprimen mediante el cierre (tapa) 18 de tal manera que la abertura se sella alrededor de la unidad de transporte a ambos lados de la endoprótesis 7. La tapa 18 puede comprimir las juntas 19, por ejemplo, mediante un mecanismo de giro con un giro en relación con la carcasa del embalaje. El embalaje está fabricado a partir de material duro. Así sirve para proteger la endoprótesis y el dispositivo de transporte frente a influencias mecánicas y los mantiene en su espacio interno en un medio definido, por ejemplo, en un medio parcialmente líquido y parcialmente gaseoso. Se evita así una contaminación de la endoprótesis durante la preparación para implantación. La endoprótesis está lista ahora junto con su dispositivo de transporte en el embalaje para implantación.

En la figura 4 se muestra un embalaje alternativo 20, en el que la envuelta 2 se extiende a través del embalaje 20. La envuelta discurre a través de una primera abertura 21 y una segunda abertura 22 opuesta a la misma del embalaje 20. Un flujo en el sentido P fluye alrededor de la endoprótesis 7 y el dispositivo de transporte 8 dentro de la envuelta 2 y del embalaje 20. En las aberturas 21 y 22 están previstos cierres 23 con juntas 24, que cierran de manera estanca el embalaje y la envuelta, por ejemplo, con un mecanismo de cierre como se describe en la figura 3. El embalaje 20 está fabricado a partir de un material duro y sirve como manguito de protección para la endoprótesis y el dispositivo de transporte. La envuelta 2 rodea la endoprótesis y el dispositivo de transporte y los mantiene en un medio definido.

En las figuras 5 a 7 se muestran los resultados de estudios con animales, que se obtuvieron al insertar endoprótesis en arterias coronarias en cerdos. En la figura 7 se determinó el menor diámetro de vaso en la zona de la endoprótesis directamente tras la inserción de una endoprótesis en una arteria y treinta días tras la inserción y el crecimiento hacia dentro. Tras la inserción de la endoprótesis se reduce el diámetro de la endoprótesis debido al crecimiento hacia dentro de las células en la zona de la endoprótesis. A este respecto, el diámetro de vaso se registra angiográficamente, es decir por medio de análisis de rayos X. El estudio comprende una serie de medición de ocho ensayos comparativos.

En las figuras 5a, 5b y 5c así como 6a, 6b y 6c se muestra la sección transversal de un vaso sanguíneo coronario de un cerdo, tras haberse estudiado 30 días tras la inserción de una endoprótesis de Medtronic, tal como es habitual para investigaciones histológicas. A este respecto, se identifica el borde de vaso original y entonces se calcula la superficie de sección transversal de las células que han crecido, de lo que se obtiene una tasa de crecimiento porcentual, es decir la endotelialización o tasa de estenosis.

En las figuras 5a, 5b y 5c se ha utilizado una endoprótesis según la presente invención con una superficie uniforme y altamente limpia, tal como puede verificarse, por ejemplo, según el procedimiento de la solicitud paralela mencionada anteriormente. Se utilizó una endoprótesis disponible comercialmente del fabricante Medtronic con un tamaño de 3x18 mm y se proporcionó mediante el procedimiento según la invención. La figura 5a muestra la endoprótesis que ha crecido hacia dentro en una zona proximal del flujo sanguíneo, la figura 5b en una zona central con una bifurcación y la figura 5c en una zona distal del flujo sanguíneo. Como resulta evidente, existe solo una disminución reducida del diámetro de la arteria debido a crecimiento. Además existe un crecimiento hacia dentro uniforme de la endoprótesis.

En las figuras 6a, 6b y 6c se ha utilizado una endoprótesis preparada convencionalmente, que no presenta una superficie uniformemente limpia, tal como puede verificarse igualmente mediante el procedimiento de la solicitud paralela mencionada anteriormente. Tanto en la zona proximal (figura 6a), en la zona central (figura 6b) como en la zona distal (figura 6c) se estrechó claramente más el diámetro que en la endoprótesis de las figuras 5a, 5b y 5c. En particular en la zona distal puede detectarse una fuerte reestenosis.

Como puede deducirse de las figuras, mediante una superficie de endoprótesis uniforme y limpia pueden reducirse claramente los riesgos durante el tratamiento de enfermedades vasculares. Además, con el procedimiento y el dispositivo según la invención es posible determinar la característica superficial de endoprótesis según un procedimiento de producción o según un determinado proceso de preparación de manera fiable y sin gran esfuerzo. Por consiguiente, pueden descartarse endoprótesis, que no muestren una característica superficial suficientemente buena, antes de una implantación.

En la figura 7a se utilizó una endoprótesis de Medtronic (3x18 mm) con una estructura de rejilla en forma de espiral, que estaba lista para su implantación en una luz corporal. La barra izquierda muestra el comportamiento de una endoprótesis de este tipo en la luz corporal tras una preparación según la invención con un comportamiento de humectación superficie uniforme y la barra derecha una endoprótesis de este tipo directamente del embalaje sin etapas de tratamiento adicionales, tal como se utiliza convencionalmente. Resulta claramente evidente que la endoprótesis según la invención con una superficie uniforme muestra un comportamiento de crecimiento hacia dentro mejorado, a diferencia de una endoprótesis preparada de la manera convencional. Una reestenosis no deseada puede reducirse en este ejemplo con una endoprótesis según la invención de desde el 29.1% hasta el 16,4%, es decir en aproximadamente el 44%, siendo esto estadísticamente significativo ( $p = 0,009$ ).

En la figura 7b se utilizó una endoprótesis de Abbott con un tamaño de 3x18 mm, que presentaba una estructura

de rejilla simétrica regular, es decir no una helicoidal, y estaba lista para la implantación en una luz corporal. La barra izquierda muestra a su vez el comportamiento de una endoprótesis de este tipo en la luz corporal tras una preparación según la invención y la barra derecha una endoprótesis de este tipo directamente del embalaje sin etapas de tratamiento adicionales, tal como se utiliza convencionalmente. También la endoprótesis con esta estructura de rejilla muestra tras una preparación según la invención un comportamiento claramente mejorado en el crecimiento hacia dentro en la arteria con un estrechamiento claramente reducido del diámetro del 45% al 24.7%, es decir en aproximadamente el 45%, siendo esto estadísticamente significativo ( $p = 0,024$ ).

De estos resultados se deduce claramente que la utilización de una endoprótesis según la invención con un comportamiento de humectación superficial uniforme, o periódicamente regular muestra un comportamiento de crecimiento hacia dentro claramente mejorado con respecto a las endoprótesis disponibles convencionalmente y menos reestenosis. Por tanto, según la invención se prevé prevenir endoprótesis metálicas desnudas con un comportamiento de humectación superficial uniforme o periódicamente regular, es decir endoprótesis altamente limpias para la implantación en luces corporales.

En las figuras 8a a 8e tiene lugar una representación esquemática de las etapas individuales en el crecimiento hacia dentro de una endoprótesis, tal como pudieron identificarse en ensayo del solicitante. Se muestran las etapas individuales en el caso de una endoprótesis metálica desnuda convencional 103' (arriba) y una endoprótesis metálica desnuda altamente limpia 103, en particular en el caso de una endoprótesis con un comportamiento de humectación superficial uniforme o periódicamente regular por toda la longitud. La endoprótesis altamente limpia se obtiene mediante el procedimiento y la disposición según la solicitud paralela CH 00049/12 del solicitante. En el ejemplo según las figuras 8a a 8e se observa una endoprótesis con una superficie altamente hidrófila.

En la figura 8a se muestra el comportamiento de humectación de una gota de agua 107 sobre la superficie de endoprótesis. En la endoprótesis convencional 103' (figura 8a, arriba) hay un ángulo de contacto grande, mientras que en la endoprótesis altamente limpia 103 (figura 8a, abajo) se produce debido a las propiedades superficiales hidrófilas solo un ángulo de contacto muy reducido. En la figura 8b la endoprótesis está situada en el sitio de la implantación y la superficie observada está expuesta a la sangre. En endoprótesis convencionales 103' (figura 8b, arriba) tiene lugar en primer lugar una deposición de proteínas, que impiden tanto la adherencia, como la funcionalidad de neutrófilos (FGN, A2M, ApoA), los denominados inhibidores 108 de neutrófilos. En la endoprótesis altamente pura 103 (figura 8b, abajo) los inhibidores 108 de neutrófilos (FGN, A2m y ApoA) están fuertemente reducidos y al mismo tiempo se depositan tanto proteínas, que impide la adherencia de trombocitos (HMWK), como proteínas, que fomentan la adherencia de neutrófilos sobre la superficie de endoprótesis (PGN), los denominados promotores 109 de neutrófilos. De manera correspondiente, a continuación en la endoprótesis convencional 103' (figura 7c, arriba) se asientan sobre los inhibidores 108 de neutrófilos principalmente trombocitos 110, que básicamente no se desean. Por el contrario, en la endoprótesis altamente limpia 103 (figura 8c, abajo) se asientan células 111 de neutrófilos de la sangre del paciente sobre los promotores 109 de neutrófilos, mientras que se repelen los trombocitos. Las células 111 de neutrófilos activadas secretan la proteína catelicidina (LL37) 112 sobre la superficie de endoprótesis, véase la figura 8d abajo. De este modo puede respaldarse positivamente la operación del crecimiento hacia dentro, sin que para ello sea necesario un recubrimiento o una administración de medicamentos. En la endoprótesis convencional 103' se encontró catelicidina solo en una medida muy reducida. Las investigaciones han mostrado que la endoprótesis altamente limpia 103 acumula de dos a tres veces más catelicidina que la endoprótesis convencional. La endoprótesis altamente limpia 103 con un comportamiento de humectación superficial regular muestra un comportamiento de crecimiento hacia dentro que es comparable con el de las figuras 5a a 5c (véase la figura 8e, abajo). Sin embargo, la endoprótesis convencional 103' muestra un crecimiento hacia dentro según las figuras 6a a 6c, es decir un nuevo estrechamiento del paso (véase la figura 8e, arriba). Resumiendo, puede establecerse: la superficie altamente limpia de la endoprótesis 103 respalda y fomenta aquellos procesos bioactivos, que conducen a un crecimiento hacia dentro sano y deseado de la endoprótesis 103. Por el contrario, los procesos no deseados se limitan o se impiden.

#### Lista de signos de referencia

	1	unidad de engaste
	2	envuelta
55	3	abertura delantera
	4	abertura trasera
	5	unidad de corriente
	6	unidad de limpieza
	7	implante, endoprótesis
60	8	dispositivo de transporte
	9	balón
	10	tubo flexible interno
	11	tubo flexible de soporte
	12	tubo flexible externo
65	13a, 13b	marcador
	14	punta de catéter

	15	embalaje
	16	primera abertura
	17	segunda abertura
	18	cierre
5	19	junta
	20	embalaje
	21	primera abertura
	22	segunda abertura
	23	cierre
10	24	junta
	103, 103'	endoprótesis
	107	gota de agua
	108	inhibidores de neutrófilos
	109	promotores de neutrófilos
15	110	trombocitos
	111	células de neutrófilos
	112	catelicidina
20	P	sentido de flujo

**REIVINDICACIONES**

1. Disposición para preparar una endoprótesis para implantación en una luz corporal que comprende:

- 5 - por lo menos una unidad de procesado (1) para procesar la endoprótesis (7; 103),
- una envuelta (2) configurada de manera flexible con una abertura delantera (3) y una abertura trasera (4), que está dispuesta por lo menos parcialmente sobre o en la unidad de procesado (1), pudiendo la endoprótesis (7; 103) ser depositada dentro de la envuelta (2) entre estas aberturas (3, 4),
- 10 - un catéter (8) para introducir la endoprótesis en una luz corporal, que está dispuesto junto con la endoprótesis (7; 103) dentro de la envuelta (2) entre sus aberturas (3, 4), y
- 15 - por lo menos una unidad de corriente (5) para generar un flujo (P) de un medio definido a través de la envuelta (2), que está conectada por lo menos a una abertura (3; 4) de la envuelta (2), fluyendo el flujo (P) alrededor de la endoprótesis (7; 103) dentro de la envuelta (2),

en la que la unidad de procesado (1) comprende una unidad para comprimir la endoprótesis (7, 103) en forma de una unidad de engaste (1) para aplicar la endoprótesis (7, 103) en o sobre el catéter (8).

2. Disposición según la reivindicación 1, caracterizada por que la envuelta (2) está conformada de manera tubular.

3. Disposición según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que la endoprótesis está depositada de manera móvil dentro de la envuelta (2) y/o la envuelta (2) es móvil dentro de la unidad de procesado (1) y/o la envuelta (2) puede ser extraída de la unidad de procesado.

4. Disposición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que en o sobre la envuelta (2), están previstos unos medios de retención para posicionar la endoprótesis (7; 103) dentro de la envuelta.

5. Disposición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la envuelta (2) presenta un grosor de pared comprendido entre 0.01 mm y 0.09 mm, en particular entre 0.02 mm y 0.06 mm.

6. Disposición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la envuelta (2) está compuesta de PTFE o PFA.

7. Disposición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la envuelta (2) se extiende a través de la unidad de procesado (1), en particular una unidad de embalaje, y sale de la misma en los lados opuestos de la unidad de procesado (1).

8. Disposición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que una pluralidad de unidades de procesado (1; 6) están previstas en sucesión y la envuelta se extiende a través de la pluralidad de unidades de procesado (1, 6).

9. Disposición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la unidad de procesado comprende una unidad de limpieza (6) o una unidad de embalaje, o un embalaje (15; 20), respectivamente.

10. Disposición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que una unidad de embalaje (15) está dispuesta en el sentido de la corriente de la manera más frontal tras una unidad de corriente (5) y está conectada con una abertura (17) a la unidad de corriente (5) y con una abertura (16) opuesta a una abertura de la envuelta (2).

11. Procedimiento para preparar una endoprótesis para su implantación en una luz corporal, en el que la endoprótesis (7; 103) es suministrada dentro de una envuelta (2) de una unidad de procesado (1), que presenta una unidad para comprimir la endoprótesis (7, 103) en forma de una unidad de engaste (1) para aplicar la endoprótesis en o sobre un catéter (8), caracterizado por que la endoprótesis (7; 103) está depositada entre una abertura delantera (3) y una abertura trasera (4) de la envuelta (2) configurada de manera flexible y un flujo (P) de un medio definido es conducido a través de la envuelta (2), que fluye por lo menos parcialmente alrededor de la endoprótesis (7; 103) dentro de la envuelta (2), y la unidad de procesado (1) actúa sobre la endoprótesis (7; 103) desde fuera de la envuelta (2).

12. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado por que el flujo (P) fluye alrededor de la endoprótesis (7; 103) mientras la endoprótesis (7; 103) es limpiada, procesada, suministrada a un embalaje y/o transferida entre unidades.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 o 12, caracterizado por que la endoprótesis (7; 103) permanece dentro de la envuelta durante una transferencia desde una unidad de limpieza (6) para limpiar la

endoprótesis hasta una o varias unidades de procesado (1) y/o a un embalaje (15; 20).

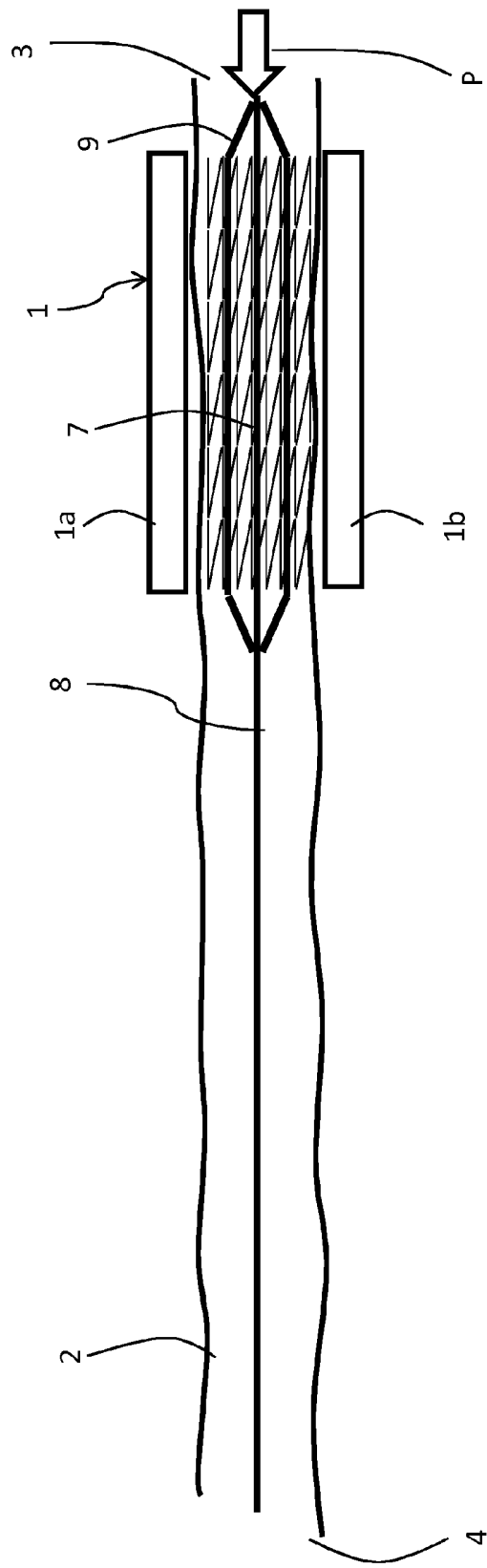
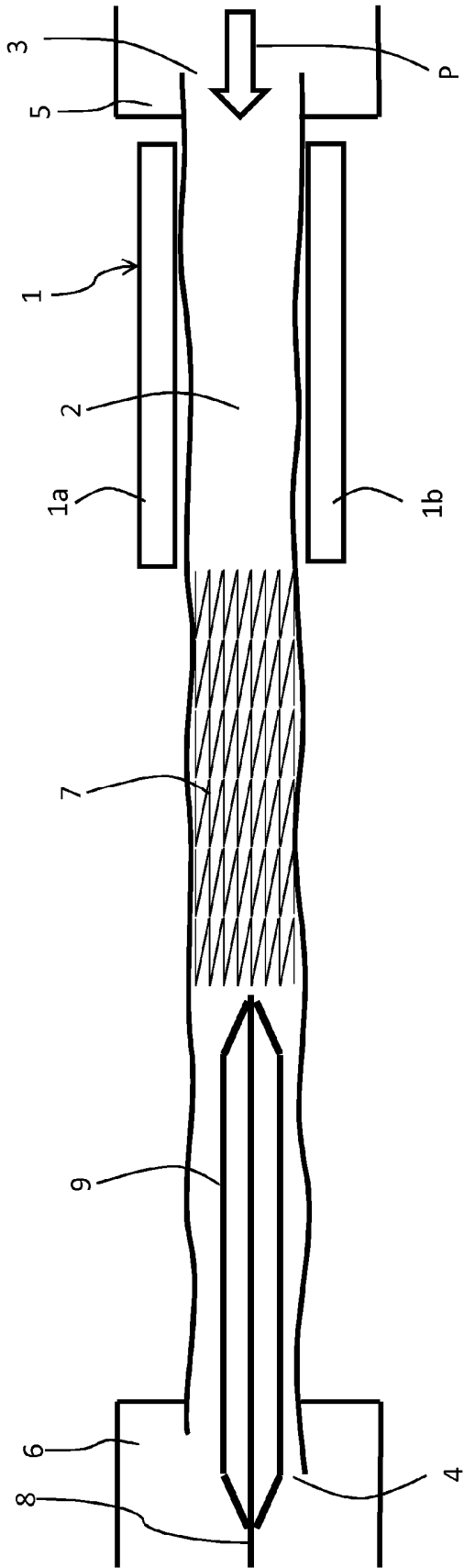
5 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado por que el flujo (P) del medio definido tiene lugar de manera retrógrada con respecto al catéter de la endoprótesis (7; 103) dentro de una disposición que consiste en por lo menos una unidad de limpieza (6), así como en una unidad de procesado (1) y/o un embalaje (15; 20).

10 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado por que la temperatura del flujo (P) es modificada durante el procesado de la endoprótesis (7; 103).

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizado por que por lo menos una sustancia adicional es añadida al flujo (P).

15 17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizado por que está prevista una unidad de embalaje, en la que la endoprótesis (7; 103) es embalada dentro de la envuelta (2) junto con la misma en un embalaje (20).

20 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 16, caracterizado por que una unidad de embalaje (15) está dispuesta en el sentido de la corriente de la manera más frontal tras una unidad de corriente (5) y el medio definido fluye a través de la misma, estando la envuelta (2) conectada a la unidad de embalaje (15).





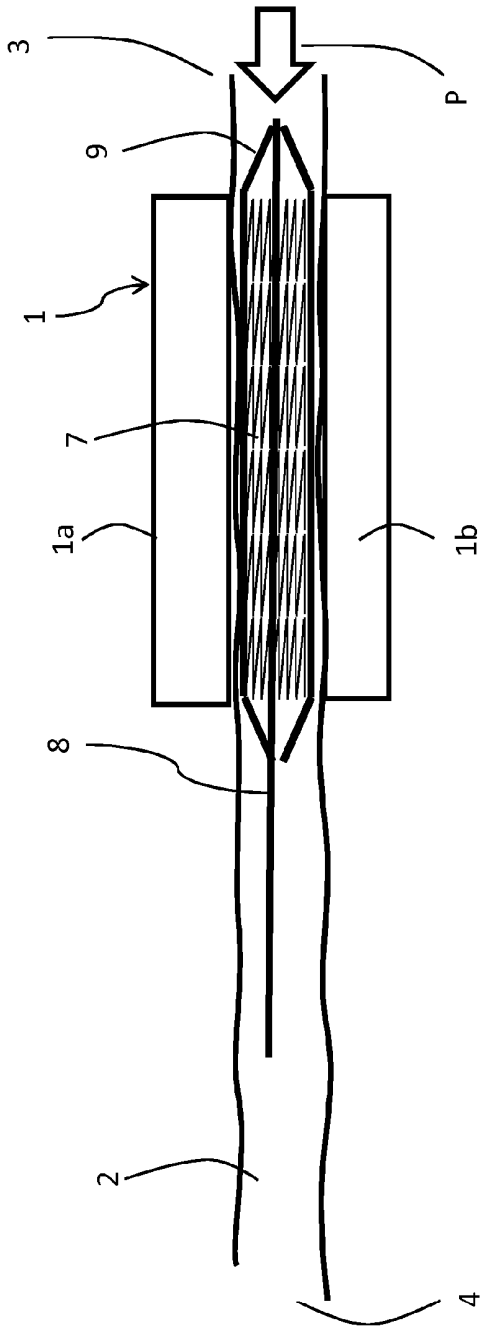


Fig. 1C

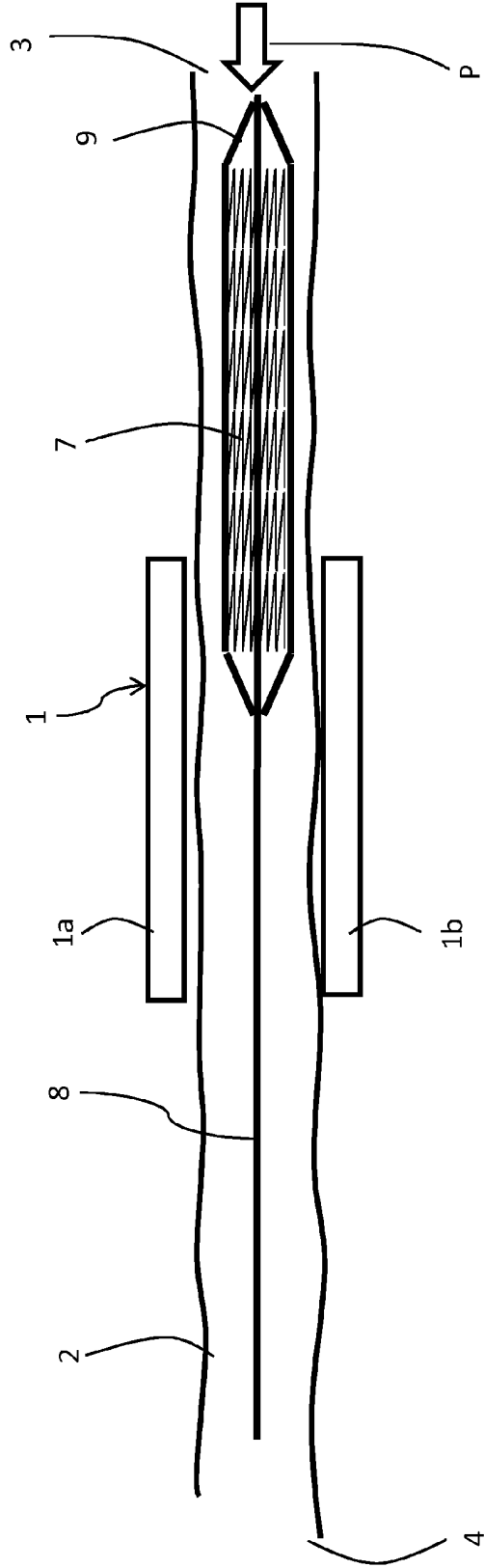
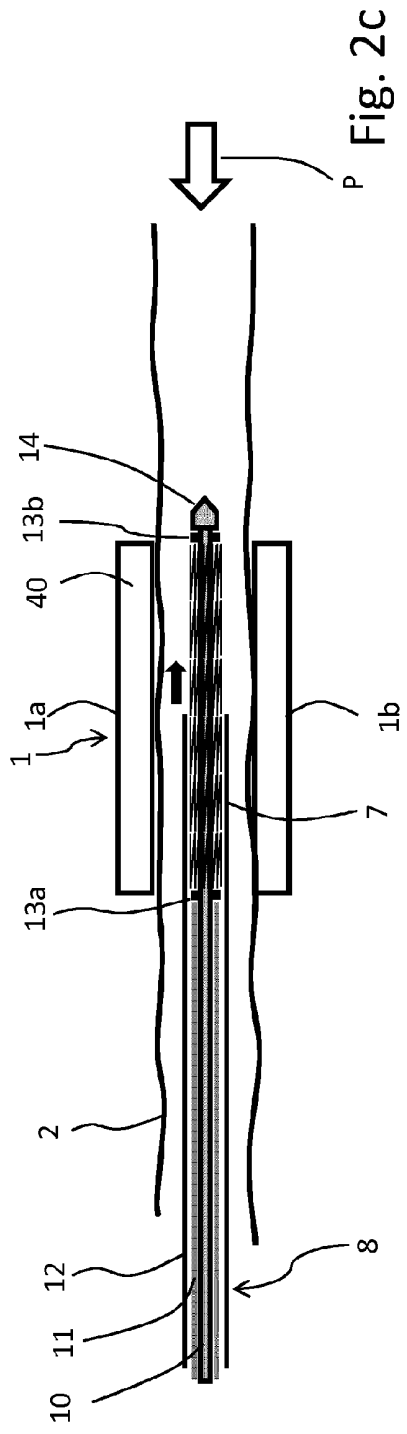
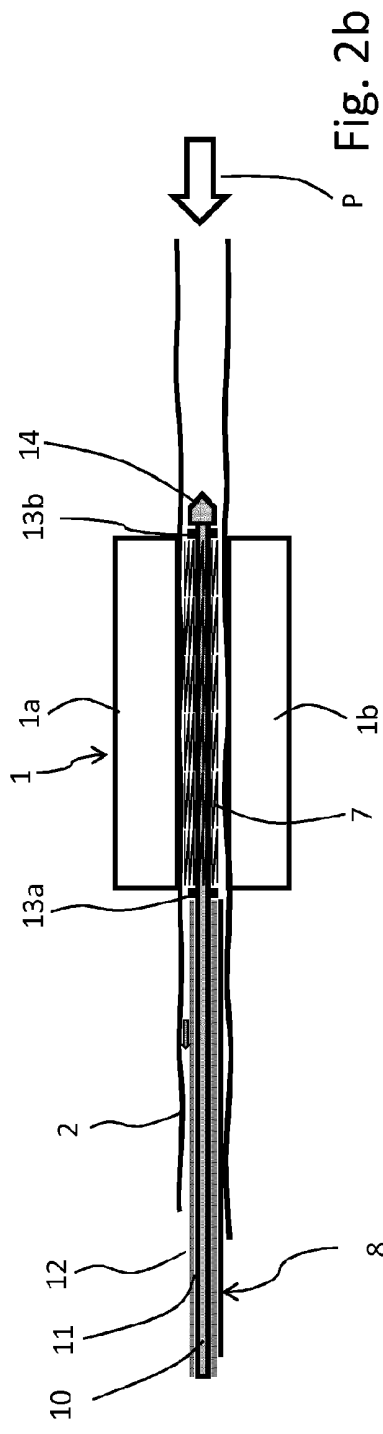
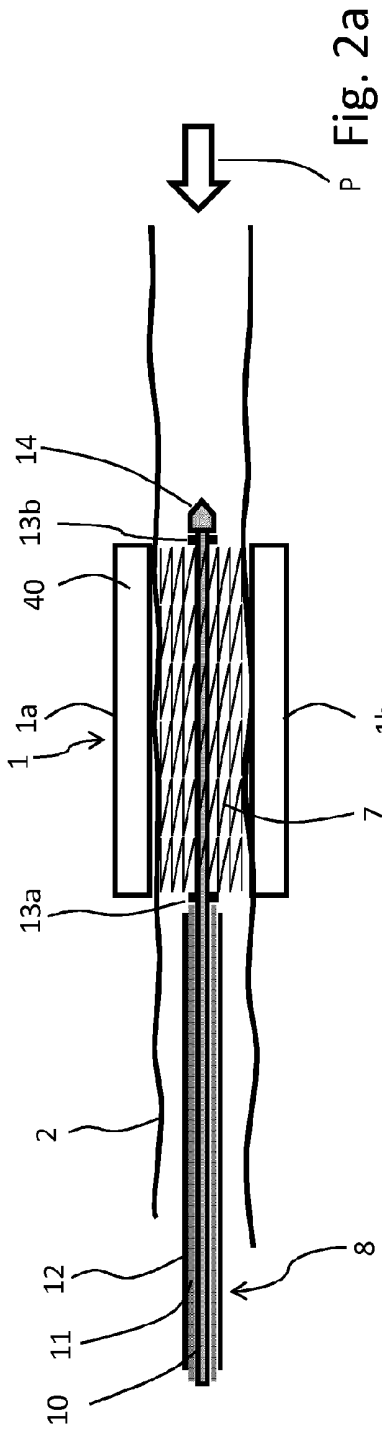


Fig. 1d



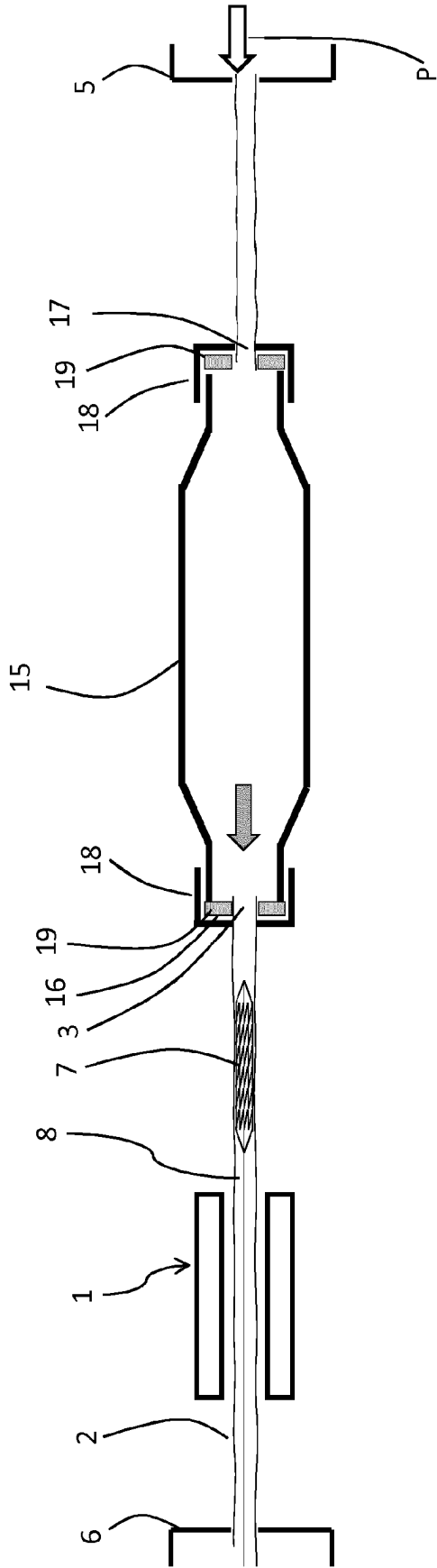


Fig. 3

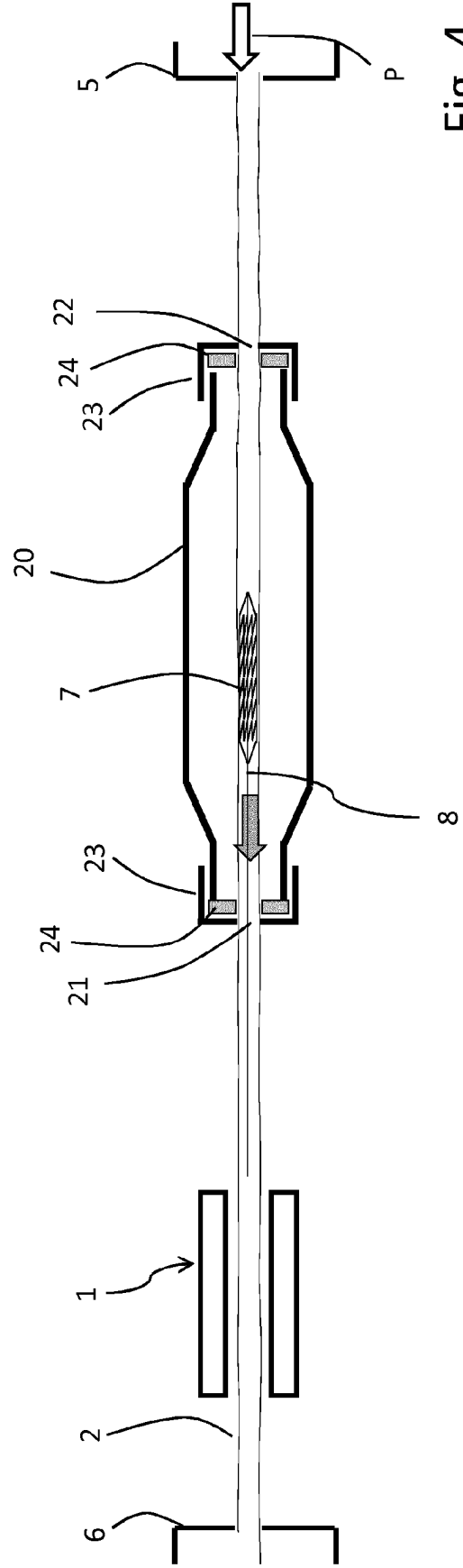


Fig. 4

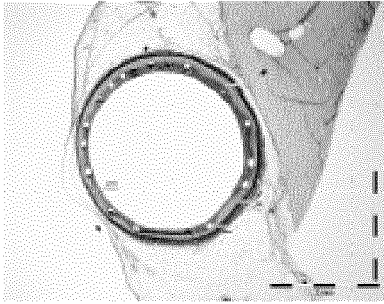


Fig. 5a

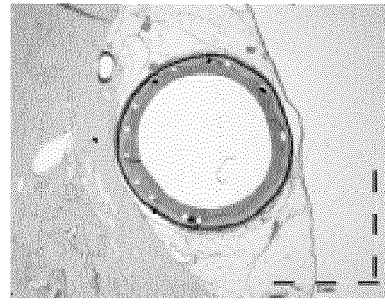


Fig. 6a

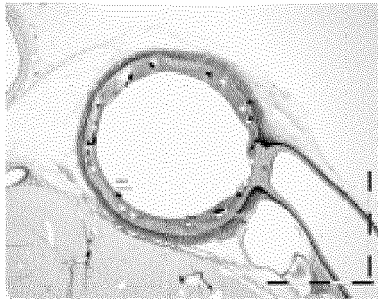


Fig. 5b

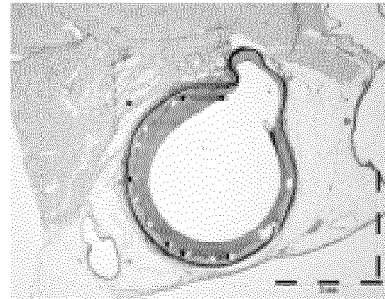


Fig. 6b

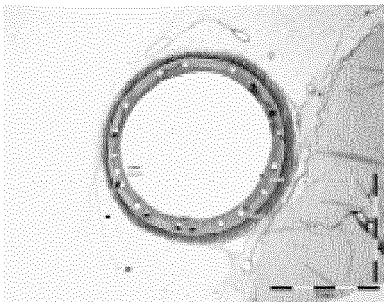


Fig. 5c

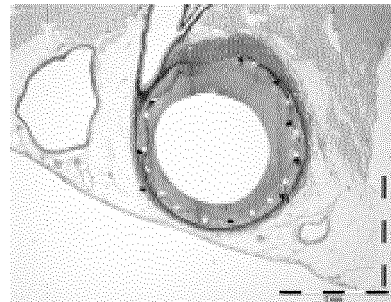


Fig. 6c

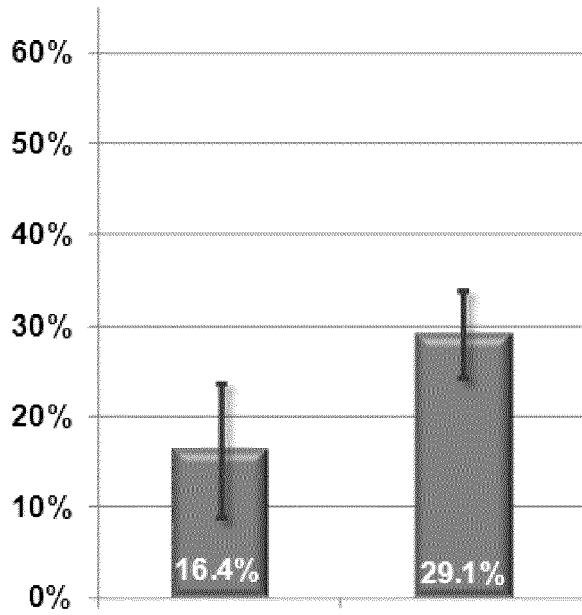


Fig. 7a

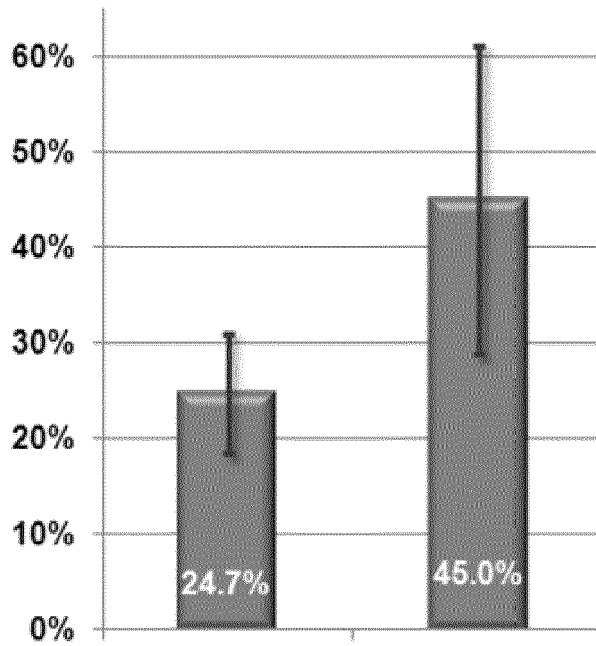


Fig. 7b

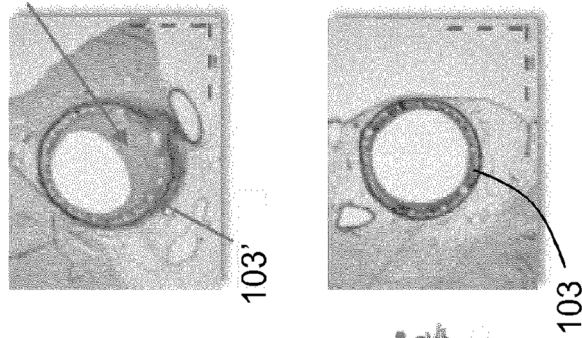


Fig. 8e

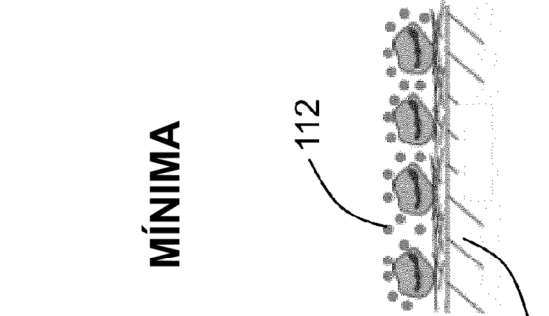


Fig. 8d

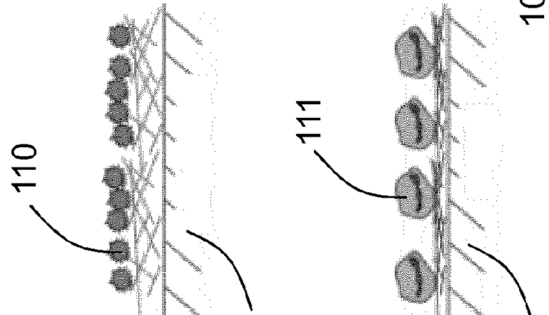


Fig. 8c

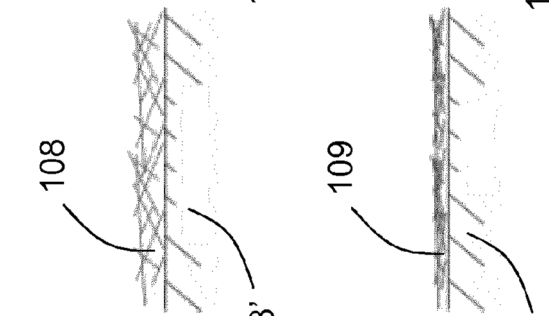


Fig. 8b

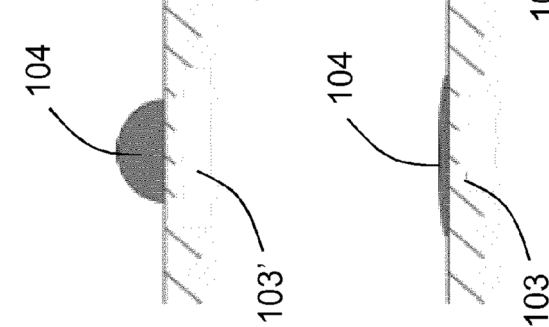


Fig. 8a

**MÍNIMA**