

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 668**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/02** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

**A61L 31/16** (2006.01)

**A61F 2/82** (2013.01)

**A61F 2/915** (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2013 PCT/EP2013/003263**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14067656**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2013 E 13798564 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2914309**

54 Título: **Stent biorreabsorbible formado por un material compuesto**

30 Prioridad:

**30.10.2012 DE 102012021187**

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

**26.03.2020**

73 Titular/es:

**NISSL, THOMAS (100.0%)**

**Hennigerode 2**

**37318 Mackenrode , DE**

72 Inventor/es:

**NISSL, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 750 668 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

Stent biorreabsorbible formado por un material compuesto

La invención se refiere a un stent biorreabsorbible formado por un compuesto metálico/polimérico con un gran número de segmentos anulares y elementos separadores entre segmentos anulares, en donde el stent presenta un armazón formado por un metal biorreabsorbible con un recubrimiento formado por un polímero biorreabsorbible.

Los stents se emplean a menudo para eliminar angosturas en conductos corporales, por ejemplo angosturas vasculares, pero también las situadas en el esófago, en los conductos biliares o en la zona intestinal. La causa de intervención más frecuencia es un estrechamiento de los vasos coronarios debido a una arterioesclerosis. A continuación se describe la invención con un ejemplo de un stent coronario; sin embargo debe tenerse en cuenta que los stents conforme a la invención pueden emplearse también con fines no vasculares.

Una arterioesclerosis puede tener una serie de causas, por ejemplo deberse a una lesión o infección vascular, en la que se produzca la configuración de residuos o una hiperproliferación de las células epiteliales vasculares. Como consecuencia de ello puede producirse un estrechamiento local más o menos fuerte del vaso sanguíneo afectado, hasta llegarse al cierre del vaso y al necrosado del tejido alimentado por el vaso respectivo. En la zona coronaria una obstrucción de este tipo conduce a un infarto de miocardio.

Los estrechamientos vasculares en la zona de los vasos coronarios pueden tratarse de diferentes modos. Por un lado existe la posibilidad de una operación de bypass, que está ligada a una intervención operatoria más o menos difícil. Endovascularmente los estrechamientos vasculares pueden eliminarse mediante dilatación de globo, en la que el punto estrechado del vaso se dilata con ayuda de un globo inflable hidráulicamente. La dilatación vascular está ligada casi siempre también a la colocación de un stent, en la que el stent está engarzado sobre el globo y con el mismo se ensancha y se coloca en el punto estrechado del vaso. El stent sostiene el tejido y en un caso ideal mantiene abierto el vaso. Este modo de tratamiento, llamado también "angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA)" y "stenting", es para el paciente considerablemente más cuidadosa que un tratamiento operatorio del estrechamiento vascular.

Los stents colocados con ayuda de globos inflables se presionan con una presión considerable contra la pared del vaso, casi siempre claramente con más de  $10^6$  Pa (10 bares). La carga por presión ejercida de este modo sobre la pared del vaso puede producir daños, que conduzcan a una nueva hiperproliferación de las células epiteliales y a una fijación de tejido al stent. La consecuencia es una restenosis, es decir, un nuevo estrechamiento vascular.

Contra estos estrechamientos vasculares restenóticos se intenta actuar de diferentes formas, que sin embargo hasta ahora solo han conseguido un éxito parcial. Para reducir los daños vasculares se intenta, por un lado, mantener reducida la carga por presión al colocar el stent. Sin embargo, debido a que es necesario aplicar cierta presión mínima para ensanchar el vaso, esta aplicación está sometida a ciertos límites.

Otro enfoque muy extendido es el alisado cuidadoso de la superficie del stent mediante un procedimiento de pulido, para evitar lesiones a causa de rebabas e irregularidades. Con este fin los stents se alisan mecánica o electromecánicamente. También este planteamiento está sometido a ciertos límites, ya que el engarce de un stent sobre un globo y el ensanchamiento a continuación del stent durante la colocación conducen a irregularidades sobre la superficie. Además de esto queda la presión hidráulica durante el ensanchamiento del stent.

A esto hay que añadir que, en especial en la zona coronaria, los vasos están embutidos en el tejido muscular. Cuando el tejido muscular trabaja, se produce una carga constante sobre la pared del vaso en los puntos en los que se ha aplicado un stent a causa del rozamiento mecánico. También esta irritación puede contribuir a una restenosis.

Para limitar el riesgo de restenosis a causa de un crecimiento celular proliferativo, se emplean medicamentos inhibidores de la proliferación, por ejemplo Paclitaxel o Rapamicina. Estos medicamentos pueden aplicarse, por ejemplo mediante el uso de unos globos recubiertos con los mismos, a la pared del vaso. Otra posibilidad es el recubrimiento de stents con estos medios inhibidores de la proliferación. Se emplean por ejemplo recubrimientos que contengan medicamentos formados por polímeros biocompatibles que, en el transcurso del tiempo, los pueda absorber el cuerpo. Estos recubrimientos liberan el medicamento durante un espacio de tiempo más o menos largo.

La práctica ha demostrado que el riesgo de restenosis en los primeros días y semanas después de la dilatación vascular es máximo. En este sentido es importante poner a disposición un medicamento que inhiba la proliferación sobre todo en ese periodo de tiempo.

La práctica ha demostrado además que, después de la colocación de un stent, el ensanchamiento vascular producido a través de la dilatación se estabiliza en el transcurso del tiempo. Esto significa que el stent después de cierto tiempo se hace innecesario, es decir, en realidad podría extraerse. La extracción de stents desde el sistema vascular es sin embargo problemático, por un lado a causa del estrecho ajuste de la superficie del stent a la pared interior del vaso y, por otro lado, a causa de la integración con frecuencia observada del stent en el compuesto celular sobre la superficie del vaso. Asimismo supone un problema aprisionar un stent con un aparato extractor.

- Este conocimiento ha conducido a que se desarrollaran stents autolisolubles (biorreabsorbibles). Los materiales son por un lado biopolímeros, que sin embargo no aportan la suficiente fuerza radial para mantener el ensanchamiento del vaso. Se ha descubierto además que algunos metales y aleaciones metálicas presentan una consistencia limitada en el cuerpo y se disuelven en el transcurso del tiempo, en función del material y del grosor del material. Esta observación se ha realizado con hierro puro, pero también con magnesio y algunas aleaciones de magnesio, por ejemplo aquellas que contienen cantidades reducidas de manganeso y/o metales alcalinos raros. Estos materiales se describen con frecuencia también en la bibliografía de patentes.
- En general se considera largo el tiempo que necesita un stent formado una pieza biorreabsorbible para su disolución. Por otro lado, normalmente el grosor de material no puede reducirse a voluntad, incluso por motivos de técnica de fabricación y estáticos. Una reducción del grosor de pared y/o de la anchura del stent en los stents convencionales conduce a una reducción de la fuerza radial y es contraria por ello a la verdadera finalidad del stent, de ensanchar el vaso y mantenerlo en ese estado.
- Del documento WO 2012/083796 A (EP 2 656 818 A1) se conoce un stent metálico que se disuelve rápidamente, que puede presentar unas nervaduras ranuradas y presenta una estabilidad y una fuerza radial suficientes.
- La tarea de la invención consiste por ello en la puesta a disposición de un stent que, con una estabilidad y una fuerza radial suficientes, tenga un tiempo de disolución claramente menor en el cuerpo de un paciente.
- Esta tarea es resuelta con un stent del tipo designado al comienzo, en el que el armazón metálico presenta una pluralidad de nervaduras ranuradas de forma continua, las cuales estén rellenas del polímero biorreabsorbible para reforzar y configuren un perfil compuesto con un núcleo de material sintético rodeado por dos gualderas metálicas, de tal manera que el perfil compuesto obtenga la resistencia y la fuerza radial necesarias para cumplir la función estática, en donde el núcleo polimérico de las nervaduras constituye del 30 % al 70 % de la anchura del stent.
- Los stents biorreabsorbibles conforme a la invención se componen de una pluralidad de segmentos anulares y elementos separadores conformados de forma convencional entre los segmentos anulares. Los segmentos anulares pueden ser por ejemplo sucesiones de nervaduras habituales en forma de zigzag o de meandro, pero de forma preferida están conformados en forma de rombo. En estos segmentos los elementos romboidales están unidos dentro del segmento anular a través de sus puntas en unos puntos nodales.
- Como elementos separadores entre segmentos anulares adyacentes entran en cuestión habitualmente unos elementos separadores afines en forma de nervadura, que por ejemplo se aplican a las puntas o en las depresiones de los elementos anulares en forma de zigzag, meandro o rombo y, dado el caso presentan unas secciones en forma de S o de espiral. Estos elementos separadores se han descrito muchas veces.
- El stent conforme a la invención presenta un armazón formado por un metal biorreabsorbible con un recubrimiento de un polímero biorreabsorbible. Como metal biorreabsorbible entran en cuestión en especial hierro, magnesio y aleaciones de magnesio. Como polímeros biorreabsorbibles cabe citar en especial el Resomere® de la compañía Böhlinger, por ejemplo polímeros sobre la base de unidades lácticas y glicólicas, así como polímeros. Sin embargo, cabe citar también polímeros naturales, por ejemplo quitina o también goma laca.
- En el stent conforme a la invención el armazón metálico está tan “adelgazado”, que por sí sola no puede cumplir ya las funciones estáticas. Solo formando un compuesto con el polímero biorreabsorbible se consiguen una resistencia y una fuerza radial suficientes. Para ello el armazón metálico está configurado de tal manera, que presenta una pluralidad de nervaduras ranuradas que, para reforzar, están rellenas del biopolímero y configuran un perfil compuesto con un núcleo de material sintético rodeado por dos gualderas metálicas.
- El armazón metálico se compone en especial en conjunto de unas nervaduras ranuradas. Las nervaduras están ranuradas de forma continua. Se entiende que las gualderas de las nervaduras ranuradas tienen que estar unidas a través de unos puentes estabilizadores, que están distanciados unos de otros y aparecen en especial en puntos de inversión y puntos nodales, y aseguran la cohesión y la integridad.
- En el stent conforme a la invención las ranuras están rellenas del polímero biorreabsorbible, de tal manera que se obtiene un perfil tipo sandwich con dos capas o gualderas metálicas situadas por fuera y capa polimérica situada entremedio.
- Las nervaduras del stent conforme a la invención tienen de forma preferida una sección transversal aproximadamente cuadrada.
- Los stents se cortan de un modo conocido en sí y por sí, con ayuda de un láser, a partir de tubos del material correspondiente. Después del tratamiento y equipamiento habituales se engarzan sobre un globo. Este globo se implanta en el vaso y se infla hidráulicamente, lo que ensancha el stent y lo presiona contra la pared del vaso correspondiente. Este proceso de ensanchamiento conduce a una considerable carga mecánica sobre la estructura del armazón.
- Conforme a la invención el núcleo de material sintético entre las gualderas metálicas ocupa del 30 % al 70 % de toda

la anchura de la nervadura. Las propias nervaduras tienen un grosor de entre 60 y 200  $\mu\text{m}$  y en especial de aproximadamente 80 a 140  $\mu\text{m}$ , lo que se corresponde con el grosor de pared de los tubos, a partir del cual se cortan los stents conforme a la invención. Los puentes, que unen entre sí las gualderas metálicas, tienen aproximadamente el mismo grosor que las gualderas metálicas.

5 En la zona de los puntos nodales del stent conforme a la invención, es decir, allí en donde se cruzan varias nervaduras, puede ser práctico prever unas perforaciones para limitar la masa metálica en esos puntos y mantener grande la superficie. El procedimiento de disolución de las partes metálicas del stent depende decisivamente de la relación superficie/volumen. Es conveniente limitar el grosor de pared de los elementos metálicos aislados al grosor de pared promedio de las gualderas metálicas de las nervaduras. Esto es también válido para el grosor de los puentes entre las  
10 gualderas metálicas. En el caso de los elementos separadores la anchura de las nervaduras puede ser evidentemente menor, ya que aquí se exige una mayor flexibilidad.

Como ya se ha manifestado, el material metálico preferido es una aleación de magnesio con un contenido reducido de manganeso en un intervalo del 1 % a 3 % en peso y unos contenidos de metales de tierras raras del 0,5 % al 3 % en peso. Un metal de tierras raras preferido es el cerio, y además el neodimio. Ha quedado demostrado que estas  
15 aleaciones presentan una resistencia extraordinariamente elevada. Además de esto las aleaciones de magnesio con contenido de manganeso son inocuas y tienen una menor tendencia a liberar hidrógeno durante la disolución.

Los stents conforme a la invención puede contener un medicamento dentro de sus fracciones poliméricas. Para ello se hace también referencia en especial a la bibliografía especializada. Estos medicamentos son por ejemplo medicamentos inhibidores de la proliferación, inhibidores de inflamaciones y antibióticos. En primera línea entran en  
20 cuestión Rapamicina y Paclitaxel como medicamentos inhibidores de la proliferación. Estos medicamentos pueden estar contenidos en el recubrimiento o en todas las fracciones poliméricas y, en el marco de la disolución de las fracciones poliméricas, se liberan y se entregan a la pared del vaso.

Conforme a una forma de realización especial, el medicamento que se emplea solo está presente fundamentalmente en el recubrimiento exterior, es decir, tras el llenado de las perforaciones o rendijas entre las gualderas metálicas y una capa base se pulveriza sobre la superficie un polímero con un contenido definido de medicamento, en un  
25 procedimiento específico de pulverización, en uno o más pasos de trabajo.

Los stents conforme a la invención se fabrican de un modo habitual. El cuerpo del stent se corta normalmente a partir de un tubo y a continuación se electropolariza para redondear las aristas. El cuerpo del armazón electropolarizado se mezcla con el polímero mediante recubrimiento por inmersión y/o pulverización, que con ello también penetra en las  
30 depresiones/rendijas y rellena las mismas.

Se entiende que una estructura de armazón correspondiente también puede aplicarse a stents cuyo cuerpo metálico no sea biorreabsorbible, por ejemplo que esté compuesto por nitinol o un acero medicinal no biorreabsorbible. En este caso el polímero que se emplee puede ser biorreabsorbible o permanente. En el caso de la combinación entre un metal no reabsorbible y un polímero biorreabsorbible, tras un tiempo determinado solo queda en el cuerpo el armazón  
35 metálico.

La ventaja de la estructura de armazón, incluso en armazones metálicos no reabsorbibles, consiste en la transferencia de fuerza sobre la pared del vaso. La menor fracción metálica conduce a una menor superficie de contacto de las gualderas metálicas con la pared del vaso y, mediante el diseño especial, a una distribución de presión homogénea sobre la pared del vaso y, a pesar de un menor empleo de material, a una fuerza radial suficiente. La estructura de filigrana del armazón metálico permite un crecimiento hacia dentro rápido y sin problemas en la pared del vaso.  
40

Se entiende además que el armazón metálico también puede sustituirse por un armazón de material sintético cortado a partir de un tubo correspondiente, en donde el material sintético puede ser tanto permanente como biorreabsorbible. La premisa para ello es que el material sintético desarrolle una resistencia y una fuerza radial suficientes durante la expansión. Estos materiales sintéticos ya se han descrito. En este caso se obtiene una estructura de armazón más resistente formada por un primer material sintético con un relleno de tipo sandwich de un segundo polímero, que configuran el perfil compuesto descrito anteriormente para el stent reabsorbible.  
45

La invención se describe con más detalle mediante las ilustraciones adjuntas. Aquí muestran:

la ilustración 1 un stent conforme a la invención en una forma desenrollada, y

la ilustración 2 una sección transversal de stent de un stent conforme a la invención, y

50 la ilustración 3 una variante del stent de la ilustración 1.

El stent 1 conforme a la ilustración 1 se compone de una pluralidad de segmentos anulares 2 y elementos separadores 3 entre segmentos anulares mutuamente adyacentes. En el caso representado cada segmento anular se compone de cinco elementos romboidales 6, que están unidos entre sí a través de unos puntos nodales 7, en donde los rombos 6 aislados están formados y limitados respetivamente por 4 nervaduras 4.

Los segmentos anulares 2 están unidos entre sí a través de unos elementos separadores 3. Los elementos separadores 3 están formados por unas nervaduras 5. Los elementos separadores 3 están formados por unas nervaduras 5, que en los puntos de esquina laterales de los rombos 6 se integran en unos puntos nodales 8. Los elementos separadores 3 están ejecutados respectivamente de forma escalonada y se usan para mitigar, mediante una extensión, la contracción en longitud que se produce durante el ensanchamiento del stent. Asimismo confieren los mismos al stent flexibilidad a lo largo del mismo, de tal manera que pueda transportarse incluso a través de pasos vasculares sinuosos. Las nervaduras 4 aisladas de los rombos 6 y las 5 de los elementos separadores 3 están ejecutadas de forma ranurada, es decir, se componen de dos gualderas 9 con una ranura 10 aplicada entremedio, que en el stent acabado está rellena con la masa polimérica. Las ranuras 10 están limitadas lateralmente mediante unos puentes 11, que normalmente tienen el mismo grosor que las gualderas 9. Los puentes 11 se encuentran en especial en los puntos nodales, puntos de inversión y en los puntos del stent 1 que han sufrido una carga durante el ensanchamiento, y se usan para asegurar la estructura compuesta.

En la zona de los puntos nodales 7 entre dos elementos romboidales de un segmento anular se encuentra una perforación 12, que solamente se usa para aumentar la superficie y evitar mayores aglomeraciones de metal, las cuales podrían formar durante la disolución de la estructura metálica una partícula indeseablemente grande.

La ilustración 2 muestra una nervadura de un stent conforme a la invención en una sección transversal con las dos gualderas metálicas 9 y la masa polimérica 13, que rodea las gualderas metálicas y llena el espacio intermedio entre las gualderas metálicas. Las dos líneas a trazos indican la unión puenteada 11 entre las gualderas 9, que configura las separaciones definidas y se usa para estabilizar. Las gualderas metálicas 9 y la masa polimérica 13 situada entremedio forman el perfil compuesto conforme a la invención, que asegura la estabilidad y la fuerza radial del stent. Ni el armazón metálico por sí mismo ni la masa polimérica por sí misma serían adecuados para poner a disposición un stent operativo.

La ilustración 3 muestra una variante del stent de la ilustración 1, en el que la perforación o depresión situada entre las gualderas 9 está conformada más corta y también está interrumpida mediante unos puentes 11 a lo largo de la nervadura. El stent obtiene de este modo una estabilidad y una rigidez mayores. Al mismo tiempo los elementos separadores situados entre los segmentos anulares 2 están conformados más intensamente en forma de S, lo que conduce a que estos elementos separadores 3 durante la expansión puedan extenderse más intensamente y con ello actúen en contra del acortamiento en longitud.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Stent biorreabsorbible formado por un compuesto metálico/polimérico con un gran número de segmentos anulares (2) y elementos separadores (3) entre segmentos anulares (2), en donde el stent (1) presenta un armazón formado por un metal biorreabsorbible con un relleno (13) formado por un polímero biorreabsorbible, **caracterizado porque** el armazón metálico presenta una pluralidad de nervaduras (4) ranuradas de forma continua, las cuales están rellenas del polímero (13) para reforzar y configuran un perfil compuesto con un núcleo polimérico (13) rodeado por dos gualderas metálicas (9), de tal manera que el perfil compuesto obtiene la resistencia y la fuerza radial necesarias para cumplir la función estática, en donde el núcleo polimérico (13) de las nervaduras (4) constituye del 30 % al 70 % de la anchura del stent.
- 10 2.- Stent según la reivindicación 1, **caracterizado porque** las nervaduras (4) presentan unos puentes (11) estabilizadores distanciados entre sí entre las gualderas (9).
- 3.- Stent según la reivindicación 2, **caracterizado porque** los puentes (11) están dispuestos en puntos de inversión y/o en puntos nodales (7, 8).
- 4.- Stent según una de las reivindicaciones anteriores con una sección transversal cuadrada de las nervaduras (4).
- 15 5.- Stent según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el grosor de las nervaduras está situado en un intervalo de entre 60 y 200  $\mu\text{m}$
- 6.- Stent según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** los segmentos anulares (2) están formados por elementos en forma de zigzag, de meandro o de rombo (6).
- 20 7.- Stent según la reivindicación 6, **caracterizado porque** los elementos romboidales (6) de un segmento anular (2) están unidos entre sí a través de unos puntos nodales (7).
- 8.- Stent según la reivindicación 7, **caracterizado porque** los elementos romboidales (6) de segmentos anulares (2) mutuamente adyacentes están unidos entre sí en los puntos de esquina a través de unos elementos separadores (7).
- 9.- Stent según las reivindicaciones 7 u 8, **caracterizado porque** los puntos nodales están perforados.
- 25 10.- Stent según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el metal es una aleación de magnesio o de hierro puro.
- 11.- Stent según la reivindicación 10, **caracterizado porque** el magnesio está aleado con manganeso y un metal de tierras raras.
- 12.- Stent según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el polímero biorreabsorbible es un polímero sintético o natural.
- 30 13.- Stent según la reivindicación 12, **caracterizado porque** el polímero es un poliláctico, poliglicólico o un polímero mixto con unidades lácticas y glicólicas.
- 14.- Stent según la reivindicación 12, **caracterizado porque** el polímero es un biopolímero
- 15.- Stent según la reivindicación 14, **caracterizado porque** el biopolímero es quitina.
- 16.- Stent según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el polímero contiene un medicamento.

35

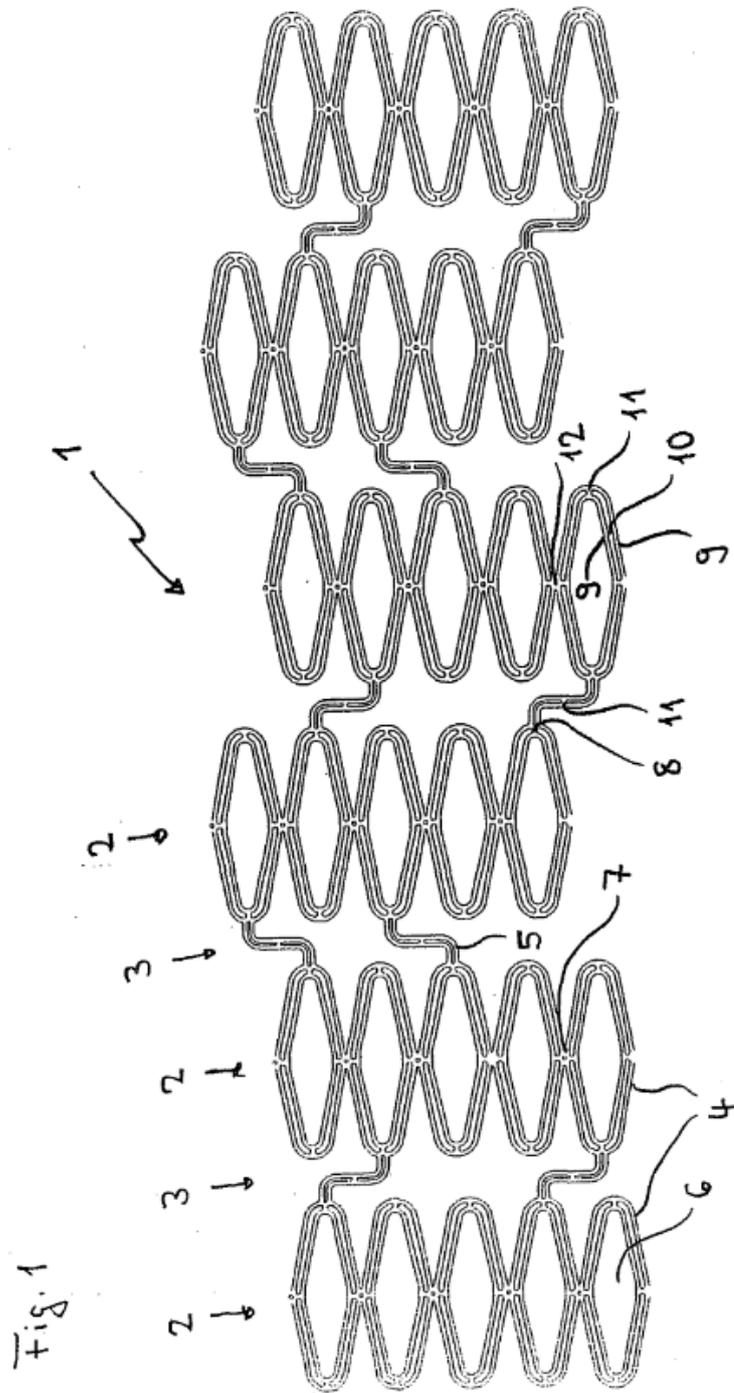


Fig. 1

Fig. 2

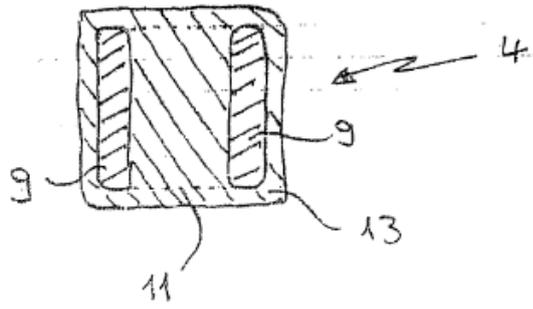


Fig. 3

