

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 164**

51 Int. Cl.:

A61F 2/02 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

B82Y 30/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2008 PCT/US2008/054437**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2008 WO08103741**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2008 E 08730274 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 2114301**

54 Título: **Implantes controlados termomecánicamente**

30 Prioridad:

20.02.2007 US 890703 P

19.02.2008 US 33586

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2020

73 Titular/es:

J.W. MEDICAL SYSTEMS LTD. (100.0%)
328 Shichang Avenue
Weihai Shandong 264209, CN

72 Inventor/es:

RUANE, PATRICK H. y
WILSON, CAMERON L.

74 Agente/Representante:

INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP

ES 2 762 164 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

Implantes controlados termomecánicamente

5 **Antecedentes de la invención**1. **Campo de la invención.**

10 Esta invención se refiere en general a aparatos médicos y más específicamente a implantes e implantes biodegradables para su uso en el sistema vascular, así como otras luces y cavidades corporales.

15 El uso de implantes en tejido corporal está llegando a ser cada vez más importante en el tratamiento médico. Ejemplos de uso de implantes incluyen alteración de tejido en procedimientos cosméticos o reconstructivos tales como aumento de pecho, así como la creación, conservación o cierre de luces, canales o depósitos de líquido (por ejemplo, lesiones estenóticas de endoprótesis, exclusión de aneurismas o espirales embólicas), Los implantes también se usan como matrices para crecimiento tisular (por ejemplo, procedimientos de fusión ósea ortopédica), para controlar el crecimiento tisular indeseado y para suministrar agentes terapéuticos al tejido. Los implantes también pueden emplearse para unir superficies de tejido articular conjuntamente o para aislar o proteger lesiones tisulares para posibilitar o mediar la curación. Los implantes también se usan para mediar la tasa de sustancias o energía que pasa hacia, desde o a través del tejido.

25 A menudo, los implantes se fabrican usando diversos metales y/o polímeros. Ejemplos de metales habituales incluyen acero inoxidable, titanio, aleaciones de níquel y titanio como Nitinol y polímeros tales como PTFE (por ejemplo, Teflon®), polietileno, poliuretano y poliéster se usan a menudo en implantes. Una desventaja potencial de estos implantes permanentes es que los materiales del implante pueden endurecerse y ser más rígidos que los tejidos circundantes, por tanto puede producirse un desacoplamiento anatómico o fisiológico, que provoque potencialmente daño tisular o que cause respuestas biológicas indeseadas. Algunos materiales pueden fatigarse a lo largo del tiempo y romperse, lo que puede alterar la capa de células endoteliales causando potencialmente trombosis. Adicionalmente, un implante permanente no siempre es necesario. Un implante puede ser necesario únicamente durante un periodo de tiempo limitado, por lo tanto, el implante a menudo debe explantarse quirúrgicamente cuando ya no se necesita. Para superar algunas de estas dificultades, se ha propuesto el uso de implantes poliméricos biodegradables. Ejemplos de polímeros biodegradables implantables incluyen el poliéster alifático poli(ácido láctico) o poliláctido (PLA) y poliglicólido (PGA). PGA se propuso originalmente para su uso en material de sutura a finales de la década de 1960. A principios de la década de 1970 se propuso PLA como material de sutura, incluyendo tanto poli-L-láctido ópticamente activo (PLLA) como la mezcla racémica de poli-DL-láctido (PDLA). PLLA también se ha usado en *stents* biodegradables, como informan Igaki y Tarnai. Un copolímero de PLA y PGA, conocido como PLGA también se ha propuesto para su uso en implantes. Otro material que se ha propuesto recientemente (en la década de 1980) para su uso en suturas e implantes ortopédicos es polidioxanona. A mediados de la década de 1990, se propusieron sistemas de suministro de fármacos implantables usando polianhídridos por Langer et al., en el Massachusetts Institute of Technology, y más recientemente se ha usado poliarilato derivado de tirosina en la reparación de hernias y las empresas están desarrollando *stents* biodegradables compuestos de materiales tales como un policarbonato derivado de tirosina, poli(DTE carbonato).

45 Aunque estos materiales de implante biodegradables más nuevos han superado algunas de las dificultades de los materiales de implante anteriores, aún existen otros inconvenientes potenciales. Por ejemplo, a menudo es deseable ajustar la forma de algunos implantes *in situ* de modo que el implante se conforme de forma más precisa a la anatomía del sitio de tratamiento. Sin embargo, los polímeros biodegradables no pueden deformarse de forma plástica, moldearse o conformarse a temperaturas corporales normales ya que deben ser sólidos a temperatura corporal. El implante, por lo tanto, debe calentarse por encima de su temperatura de transición vítrea, T_g . A menudo, la temperatura de transición vítrea es bastante elevada, por ejemplo, PDLLA y PLLA tienen una T_g de aproximadamente 50-80 °C, por lo tanto, el calentamiento *in situ* puede provocar daño tisular localizado, trombosis o malestar en el paciente. Es bien sabido que añadir una impureza a un material cambiará algunas de las propiedades del material tal como amentando su punto de ebullición y reduciendo su punto de congelación. Por lo tanto, pueden mezclarse aditivos con los polímeros biodegradables para disminuir la temperatura de transición vítrea, por ejemplo, un 2-10 % de ϵ -caprolactona añadido a un 90-98 % de PLLA puede reducir la temperatura de transición vítrea hasta aproximadamente 38°-55 °C, pero una fuente de calor que esté más caliente que la temperatura de transición vítrea aún puede ser necesaria debido a las ineficacias de transferencia de calor o el calentamiento no uniforme, por lo tanto, aún pueden surgir complicaciones similares.

60 Una solución propuesta a la dificultad del calentamiento no uniforme es recubrir el implante con un material que absorba radiación, que convierte la radiación en calor. Recubrimientos ejemplares incluyen cromóforos como verde de indocianina, azul vital, negro de carbono y azul de metileno. La radiación, a menudo ultravioleta o luz visible, por lo tanto, debe aportarse *in situ* desde un segundo dispositivo debido a la mala penetración de la radiación a través del tejido. Adicionalmente, la producción de calor suficiente y uniforme usando esta técnica sigue siendo una dificultad. 65 Además, los cromóforos pueden degradarse en agentes químicos indeseados que son tóxicos para el organismo. Por lo tanto, aún existe una necesidad de un modo más fácil, menos tóxico y menos invasivo de calentar los implantes,

incluyendo implantes de polímero biodegradable, hasta una temperatura elevada de modo que puedan conformarse o moldearse *in situ*. Además, dichas técnicas también deben poder calentar el implante uniformemente.

Adicionalmente, aunque los implantes biodegradables se degradarán a lo largo del tiempo, también sería deseable poder controlar la tasa de degradación. Por ejemplo, cuando ya no se requiere un implante, sería deseable poder acelerar la tasa de degradación de modo que el implante se descomponga más rápido de su tasa *in situ* normal. Por esta razón, también hay una necesidad de una manera de controlar la tasa de degradación de un implante biodegradable.

10 **2. Descripción de la técnica anterior.**

Patentes anteriores que describen nanoestratos para convertir radiación incidente en calor incluyen: 6.344.272; 6.428.811; 6.530.944; 6.645.517; 6.660.381; 6.685.730; 6.699.724; 6.778.316; y 6.852.252. Patentes previas que describen expansión termomecánica de *stents* incluyen: 5.670.161; 5.741.323; 6.607.553; 6.736.842. Patentes previas que describen *stents* fundibles incluyen: 4.690.684 y 4.770.176. Patente previa que describe polianhídridos bioerosionables para suministro controlado de fármacos incluye: 4.891.225. Patentes previas que describen policarbonato derivado de tirosina como implante incluyen: 6.951.053; 7.101.840; y 7.005.454. Patentes previas que describen *stents* biodegradables incluyen: 5.733.327; 5.762.625; 5.817.100; 6.045.568; 6.080.177, 6.200.335; 6.413.272; 6.500.204; 6.632.242; RE38.653; RE38.711; 7.066.952; y 7.070.615. Los documentos US2002/169235 (West et al.) y US2002/0188346 (Healy et al.) muestran el uso de nanopartículas termosensibles como recubrimientos y capas sobre una pieza tal como un *stent*. El calor se concentra en estos recubrimientos y capas causando potencialmente calentamiento del tejido cercano y localizando la eficacia de la radiación.

25 **Breve resumen de la invención**

La invención como se definen en la reivindicación 1 en general proporciona un implante que tiene una pluralidad de partículas dispersadas en el mismo. Las partículas están adaptadas para convertir la radiación incidente en energía térmica cuando las partículas se irradian con radiación electromagnética. Las partículas están en contacto térmico con el implante y, por lo tanto, el calor generado por las partículas eleva la temperatura del implante. La temperatura aumentada cambia una propiedad del material del implante.

En un primer aspecto de la presente invención, un implante para su uso en tejido comprende una estructura que está adaptada para su implante en el tejido y que tiene una primera propiedad del material a temperatura corporal normal. La propiedad del material es variable a una temperatura elevada por encima de la temperatura corporal normal. El implante también comprende una pluralidad de partículas que están dispersadas en la estructura y que están adaptadas para convertir radiación incidente en energía térmica cuando las partículas se irradian con radiación electromagnética. Las partículas están en contacto térmico con la estructura y, por tanto, la exposición de las partículas a radiación incidente eleva la temperatura de la estructura cambiando de ese modo la primera propiedad del material.

En otro aspecto la presente invención, un implante expandible para su uso en tejido comprende una estructura que está adaptada para su implante en el tejido y que no se puede deformar de forma plástica a temperatura corporal normal, pero que se puede deformar de forma plástica a una temperatura elevada por encima de la temperatura corporal normal. El implante también tiene una pluralidad de partículas dispersadas en la estructura y que están adaptadas para convertir la radiación incidente en energía térmica cuando se irradian con radiación electromagnética. Las partículas están en contacto térmico con la estructura de modo que la exposición de las partículas a la radiación incidente eleva la temperatura de la estructura permitiendo que se deforme de forma plástica.

En otro aspecto más de la presente invención, un implante expandible y biodegradable para su uso en tejido comprende una estructura biodegradable que está adaptada para su implante en el tejido y que degrada a una primera tasa cuando se implanta en el tejido a temperatura corporal normal. El implante también comprende una pluralidad de partículas que están dispersadas en la estructura con las partículas adaptadas para convertir la radiación incidente en energía térmica cuando se irradian con radiación electromagnética. Las partículas están en contacto térmico con la estructura de modo que la exposición de las partículas a la radiación incidente eleva la temperatura de la estructura aumentando de ese modo la tasa de degradación de la estructura con respecto a la primera tasa.

La tasa de degradación de un implante también puede controlarse usando un reactivo adicional tal como un catalizador o enzima. El reactivo está adaptado para reaccionar con la estructura para aumentar la tasa de degradación de la estructura con respecto a la primera tasa a temperatura corporal normal. A menudo, el reactivo se dispersa en un vehículo tal como una microesfera junto con partículas tales como nanoestratos. La microesfera, que puede ser un hidrogel, se distribuye en la estructura del implante y la exposición de las partículas a la radiación incidente eleva la temperatura del vehículo o microesfera, liberando de ese modo el reactivo.

A menudo la estructura es biodegradable y está compuesta de un polímero o copolímero, sintético o natural, que no se puede expandir de forma plástica a temperatura corporal normal, pero es termomecánicamente expandible a una temperatura elevada por encima de la temperatura corporal normal. La estructura a menudo está compuesta de uno o más de los siguientes materiales que incluyen, polihidroxialcanoatos, polialfahidroxi ácidos, polisacáridos, proteínas,

hidrogeles, lignina, goma laca, caucho natural, polianhídridos, poli(ésteres) de amida, poli(ésteres) de vinilo, poli(alcoholes) de vinilo, poli(ésteres) de alquileno, poli(óxido) de etileno, polivinilpirrolidona, poli(anhídrido etileno maleico) y poli(sebacato de glicerol). La estructura también puede comprender poli-L-láctido, poli-E-caprolactona o un líquido biológico en estado sólido tal como plasma sanguíneo. La propiedad del material puede ser la tasa de biodegradación de la estructura, la viscosidad o la propiedad puede ser la capacidad de la estructura de expandirse de forma plástica.

A veces, la estructura puede ser un *stent* que puede ser tubular o que sea radialmente expandible a la temperatura elevada. El *stent* puede comprender un tubo que tiene una pared lateral o la pared lateral puede definir una pluralidad de aberturas en la misma. A veces, la estructura también puede tener un agente terapéutico que está adaptado para liberarse desde el mismo. El agente terapéutico puede ser un agente contra la reestenosis o puede ser al menos uno de los siguientes, incluyendo antibióticos, trombolíticos, antitrombóticos, antiinflamatorios, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, vasodilatadores, agentes de genoterapia, agentes radioactivos, inmunosupresores, quimioterápicos, atrayentes de células endoteliales, promotores de células endoteliales, células madre y combinaciones de los mismos. A veces, la estructura puede estar adaptada para implantarse en una mama o puede usarse para suministrar un fármaco al tejido. La estructura también puede usarse para excluir aneurismas o puede ser un implante ortopédico.

Las partículas pueden comprender nanopartículas o nanoestratos y a menudo las partículas tienen una capa central no conductora tal como dióxido de silicio, con un primer grosor y una capa de cubierta externa conductora, tal como oro, adyacente a la capa central con un segundo grosor. La relación del primer grosor al segundo grosor define una longitud de onda máxima de radiación electromagnética convertida por las partículas en calor. A veces, las partículas son sustancialmente esféricas. A menudo, la temperatura elevada está en el intervalo de aproximadamente 38 °C a aproximadamente 60 °C y la radiación electromagnética a menudo es luz ultravioleta, visible, de infrarrojo cercano o infrarroja.

En otro aspecto que no es según la presente invención, un método de control de una propiedad del material de un implante comprende las etapas de proporcionar un implante que tiene una pluralidad de partículas dispersadas en el mismo. El implante tiene una primera propiedad del material cuando se implanta en tejido a temperatura corporal normal y la propiedad del material es variable a una temperatura elevada por encima de la temperatura corporal normal. La exposición del implante a radiación electromagnética provoca que la radiación incidente se convierta en energía térmica elevando de este modo la temperatura del implante por encima de la temperatura corporal normal y cambiando de ese modo la propiedad del material con respecto a la primera propiedad del material.

En otro aspecto más que no es según la presente invención, un método de suministro de un implante expandible a un sitio de tratamiento en un organismo comprende proporcionar un implante que tiene una pluralidad de partículas dispersadas en el mismo y colocar el implante en el sitio de tratamiento. La colocación puede incluir hacer avanzar un catéter a través de una luz corporal con el implante dispuesto sobre el catéter. La exposición del implante a radiación electromagnética permite que las partículas conviertan la radiación incidente en energía térmica. La energía térmica eleva la temperatura del implante por encima de su temperatura de transición vítrea de modo que el implante puede deformarse de forma plástica para cambiar su forma. La expansión del implante puede incluir expandir un globo.

En otro aspecto que no es según la presente invención, un método de control de la tasa de degradación de un implante comprende proporcionar un implante biodegradable que tiene una pluralidad de partículas dispersadas en el mismo. El implante se degrada a una primera tasa cuando se implanta en tejido a temperatura corporal normal. La exposición del implante a radiación electromagnética permite que las partículas conviertan la radiación incidente en energía térmica que eleva la temperatura del implante por encima de la temperatura corporal normal. La temperatura elevada cambia la tasa de biodegradación del implante con respecto a la primera tasa. La exposición del implante puede incluir irradiar un vehículo tal como una microesfera, dispersado en el implante y que contiene un reactivo y partículas. El vehículo se calienta y libera el reactivo cuando se irradia y el reactivo reacciona con el implante para degradarlo. El reactivo puede ser una enzima o un catalizador.

El método también puede comprender interrumpir la exposición del implante a la radiación electromagnética para permitir que el implante se enfríe de modo que vuelva a la temperatura corporal de modo que el implante no se pueda deformar sustancialmente de forma plástica a temperatura corporal. El método también puede incluir controlar la temperatura del implante. La exposición del implante a radiación electromagnética puede incluir la exposición del implante desde el exterior del organismo o desde dentro del organismo. A veces, puede usarse un catéter para suministrar la radiación al implante. La radiación puede suministrarse durante un periodo de tiempo fijo, de forma continua durante un periodo definido o durante intervalos periódicos hasta que se obtiene una temperatura deseada en el implante.

Estas y otras realizaciones se describen en mayor detalle en la siguiente descripción relacionada con las figuras de dibujo adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

Las fig. 1A-1B muestran nanoestratos que tienen diversos grosores de cubierta exterior.

La fig. 2 ilustra las resonancias ópticas de nanoestratos metálicos que tienen diversas relaciones de radio del núcleo a grosor de la cubierta.

5 La fig. 3A muestra un *stent* biodegradable que tiene nanoestratos dispersados en el mismo.

La fig. 3B muestra un nanoestrato que genera calor en una sección del *stent* mostrado en la fig. 3A.

10 La fig. 3C muestra un implante fabricado a partir de líquido biológico congelado y que tiene nanoestratos dispersados en el mismo.

La fig. 3D muestra el implante de la fig. 3C usado para facilitar la creación de una anastomosis.

15 La figs. 4A-4B ilustra una realización preferida de un *stent* en el estado no expandido y expandido.

Las fig. 5A-5E ilustran la expansión del *stent* de acuerdo con una realización ejemplar.

Las fig. 6A-6E ilustran la biodegradación del *stent* de acuerdo con una realización ejemplar.

20 La fig. 7 ilustra una microesfera que contiene nanoestratos y un reactivo químico dispersado en la misma.

Las fig. 8A-8D ilustran la expansión de un implante de mama de acuerdo con una realización ejemplar.

Descripción detallada de la invención

25 Las fig. 1A y 1B ilustran nanoestratos que tienen diversos grosores de cubierta externa. Los nanoestratos son nanopartículas que tienen un diámetro que varía de unos pocos nanómetros hasta aproximadamente 5 micrómetros. Los nanoestratos están compuestos de una capa central interna no conductora, semiconductor o dieléctrica y una
30 forma esférica y tiene una she11102 esférica externa hecha de oro. Una parte 104 de la she11102 externa se ha retirado en la fig. 1A de modo que es visible el núcleo esférico interno 106. El núcleo interno 106 está hecho de dióxido de silicio. Otros materiales comunes que pueden utilizarse para el núcleo interno incluyen, aunque sin limitación, sulfuro de oro, dióxido de titanio, poli(metacrilato de metilo), poliestireno y macromoléculas tales como dendrímeros. Los metales que son muy adecuados para su uso en la cubierta externa también incluyen, aunque sin limitación, plata,
35 cobre, platino, paladio, plomo, hierro y similares. Los nanoestratos pueden fabricarse con diversos diámetros de núcleo interno y grosores de cubierta externa. La fig. 1B ilustra otro nanoestrato 110 que tiene una cubierta externa más delgada 112 en comparación con la cubierta externa 102 de la fig. 1A. El nanoestrato de la fig. 1B también tiene una sección 114 de la cubierta externa 112 retirada de modo que es visible el núcleo interno 106.

40 Los nanoestratos tienen una capacidad única de interactuar con longitudes de onda específicas de radiación electromagnética y convertir de forma eficaz la radiación incidente en energía térmica. Ajustando los grosores relativos del núcleo y cubierta, y la elección de los materiales, pueden fabricarse nanoestratos que reaccionarán con o dispersarán la luz a cualquier longitud de onda a través de gran parte del intervalo ultravioleta, visible e infrarrojo del espectro electromagnético. El nanoestrato, por lo tanto, puede sintonizarse a longitudes de onda específicas de
45 radiación electromagnética y puede optimizarse la conversión de la radiación incidente a energía térmica.

La fig. 2 muestra un gráfico 200 de las resonancias ópticas de nanoestratos metálicos que tienen diversas relaciones de radio del núcleo a grosor de la cubierta. En la fig. 2, los nanoestratos 202 y 204 tienen ambos un núcleo interno de 60 nm hecho de dióxido de silicio. Nanoshe11202 tiene una cubierta externa de oro, de 20 nm de grosor y la longitud de onda de absorción máxima resultante es de aproximadamente 740 nm. Según disminuye el grosor de la cubierta,
50 aumenta la longitud de onda de absorción máxima. Nanoshe11204 tiene una capa de cubierta de oro de 5 nm de grosor y la longitud de onda de absorción máxima resultante es de aproximadamente 1010 nm. La capacidad de sintonización de los nanoestratos, incluyendo la relación entre el cociente del diámetro del núcleo al grosor de la cubierta y la longitud de absorción máxima se analiza más completamente en la patente de Estados Unidos n.º 6.344.272.

Los nanoestratos están bien descritas en la bibliografía científica y de patentes. Otros aspectos de los nanoestratos tales como los métodos de fabricación, los materiales y los principios de funcionamiento se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 6.428.811; 6.530.944; 6.645.517; 6.660.381; 6.685.730; 6.699.724; 6.778.316; y 6.852.252.

60 Como los nanoestratos son eficaces en convertir la radiación incidente en calor, pueden dispersarse en implantes y puede usarse luz u otras formas de radiación electromagnética para calentar el implante. Además, como un nanoestrato puede sintonizarse a determinadas longitudes de onda, un nanoestrato que interactúe preferentemente con luz a longitudes de onda de infrarrojo cercano entre aproximadamente 700 y aproximadamente 2500 nm es deseable, y más preferiblemente entre aproximadamente 800 nm y 1200 nm, ya que este intervalo de longitudes de
65 onda se transmite a través del tejido con muy poca absorción y, por lo tanto, relativamente poca atenuación. Por tanto,

la mayoría de la luz se suministra a las nanopartículas, se convierte en calor y se transfiere al implante en que están dispersadas las nanopartículas. Esto hace posible el acceso externo a un dispositivo implantado y el calentamiento del tejido circundante al implante se evita sustancialmente. Una fuente particular de luz de infrarrojo cercano, un láser de Nd:YAG emite luz a una longitud de onda de 1064 nm y, por tanto, es ideal para irradiar un implante desde el exterior del organismo. Adicionalmente, en el caso de un implante biodegradable, según se descompone el implante, los nanoestratos se liberan en el tejido circundante. Debido a su pequeño tamaño, los nanoestratos se purgan fácilmente por los sistemas corporales tales como los riñones. Los nanoestratos, por lo tanto, presentan una manera única de permitir que un implante se caliente desde el exterior del organismo con problemas mínimos de biocompatibilidad.

La fig. 3A muestra un *stent* implantable 300. Los *stents* se definen por incluir cualquiera de la serie de prótesis expandibles y estructuras que se introducen en una luz en un sitio de tratamiento diana y se expanden *in situ* ejerciendo de ese modo una fuerza radial hacia el exterior contra la pared de la luz para restaurar la comunicación. Los *stents* pueden implantarse en varias luces incluyendo la vasculatura coronaria y periférica, los conductos biliares, la uretra y el uréter, así como otras cavidades corporales. Las endoprótesis uretrales y ureterales están bien presentadas en la bibliografía de patentes, incluyendo, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 7.112.226 y 7.044.981. Otros *stents* se analizan e incorporan a continuación. El *stent* 300 es una prótesis tubular hecha de cualquier material 302 que sea sólido a temperatura corporal normal y que pueda deformarse de forma plástica a una temperatura elevada. Ejemplos incluyen termoplásticos de ingeniería convencionales tales como poliuretano y otros bien conocidos por los expertos en la materia, incluyendo polímeros biodegradables como poliláctido. El *stent* 300 puede ser opcionalmente un copolímero que contiene un 2-10 % de poli-E-caprolactona para ajustar las propiedades mecánicas del *stent*, incluyendo reducir la temperatura de transición vítrea a justo por encima de la temperatura corporal normal. En realizaciones preferidas, el *stent* 300 de copolímero tiene una temperatura de transición vítrea en el intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. El *stent* 300 también puede comprender plastificantes para ablandar adicionalmente el implante. Los plastificantes deben ser biocompatibles tales como ácido oleico y ácido linoleico que están clasificados según las directrices de la Food and Drug Administration (FDA) para aditivos alimenticios que son considerados seguros (GRAS). El *stent* 300 puede suministrarse al sitio de una lesión estenótica o una disección íntima y expandirse *in situ* para restaurar la comunicación de un vaso.

En la fig. 3A, se dispersan en el *stent* 300 preferiblemente de un 0,0001 a un 1 % de nanopartículas 304, preferiblemente de un 0,00025 % a un 0,5 %, y mucho más preferiblemente de un 0,0005 % a un 0,1 % de nanopartículas. Las nanopartículas 304 pueden sintonizarse para interactuar con muchas formas de radiación electromagnética incluyendo microondas, ultrasonidos, campos magnéticos, campos eléctricos, radiofrecuencia, infrarrojos, luz visible, ultravioleta, láser, rayos x, rayos gamma y rayos cósmicos. Sin embargo, en esta realización ejemplar, las nanopartículas 304 se sintonizan preferiblemente para que interactúen con radiación de infrarrojo cercano que tiene una longitud de onda de aproximadamente 1064 nm de modo que puede usarse un láser de Nd:YAG para irradiar el *stent* 300 desde el exterior del organismo. Las nanopartículas 304 en esta realización son preferiblemente nanoestratos que tienen una cubierta externa compuesto de oro y un núcleo interno compuesto de dióxido de silicio. Las nanopartículas 304 convierten la radiación incidente en calor, calentando de ese modo la matriz polimérica por encima de su temperatura de transición vítrea y permitiendo que el *stent* 300 se deforme de forma plástica en una lesión con un globo u otro miembro expandible *in situ*. Opcionalmente, el *stent* 300 también puede incluir partículas cuánticas dispersadas en el mismo. Las partículas cuánticas tienen muchas características deseables, incluyendo propiedades ópticas favorables. Las partículas cuánticas pueden usarse para ayudar a visualizar el *stent* 300 mientras están *in situ*, ya que emiten fluorescencia cuando se irradian con determinadas longitudes de onda de luz. Ejemplos de materiales usados para fabricar partículas cuánticas incluyen seleniuro de cadmio, sulfuro de cadmio, sulfuro de cinc y seleniuro de cinc.

La fig. 3B ilustra una sección 308 de la fig. 3A que se ha ampliado para mostrar la manera en que la radiación incidente 312 interactúa con la nanopartícula 304 de modo que la radiación 312 se convierta en calor por la nanopartícula 304 y el calor 310 se emite a la matriz polimérica circundante 302. En esta realización ejemplar, el *stent* 300 es una prótesis tubular sin ninguna abertura en las paredes laterales y, por lo tanto, también podría usarse para excluir un aneurisma. Sin embargo, esto no significa que sea limitante y el *stent* 300 puede modificarse para incluir aberturas en las paredes laterales.

En muchas de las realizaciones descritas en este documento, se usa luz de infrarrojo cercano para irradiar las nanopartículas y generar calor. Sin embargo, debe ser obvio para un experto en la materia que también pueden usarse muchas longitudes de onda de radiación electromagnética, incluyendo un campo magnético. Las nanopartículas pueden ser magnéticamente sensibles de modo que produzcan calor tras la exposición a un campo magnético. Ejemplos de materiales magnéticamente sensibles incluyen óxidos de hierro, magnetita (Fe_3O_4) y maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$).

Las fig. 4A y 4B ilustran una realización preferida de una posible geometría de *stent*. En la fig. 4A se muestra una parte de un segmento 32 de *stent* en una forma plana por motivos de claridad. El segmento 32 del *stent* comprende filas paralelas 122a, 122b y 122c de celdas con forma de I 124 formadas en una forma cilíndrica alrededor del eje axial A. Las celdas 124 tienen ranuras axiales superiores e inferiores 126 y una ranura circunferencial de conexión 128. Las ranuras superiores e inferiores 126 están unidas por los travesaños axiales superiores 132, los travesaños axiales

inferiores 130, extremos externos curvados 134 y extremos internos curvados 136. Las ranuras circunferenciales 128 están unidas por travesaño circunferencial exterior 138 y travesaño circunferencial interior 140. Cada celda con forma de I 124 está conectada a la celda con forma de I 124 adyacente en la misma fila 122 por un travesaño de conexión circunferencial 142. La fila 122A está conectada a la fila 122B por la combinación o unión de los extremos internos curvados 136 de al menos una de las ranuras superiores e interiores 126 en cada celda 124.

En las figuras 4A-4B, el *stent* incluye una protuberancia 144 en los travesaños axiales superior e inferior 130, 132 que se extienden circunferencialmente hacia fuera desde las ranuras axiales 126. Estas dan a las ranuras axiales 126 una forma en cabeza de flecha o de cruz en sus extremos interior y exterior. La protuberancia 144 en cada travesaño axial superior 130 se extiende hacia la protuberancia 144 en un travesaño axial inferior 132 en la misma celda 124 o en una celda adyacente 124, creando de este modo un pilar cóncavo 146 en el espacio entre cada ranura axial 126. Los pilares cóncavos 146 están configurados para recibir y acoplar extremos exteriores curvados 134 de las celdas 124 en el segmento de *stent* adyacente, manteniendo de ese modo el espaciado entre los segmentos de *stent*. La ubicación axial de las protuberancias 144 a lo largo de los travesaños axiales superiores e inferiores 130, 132 puede seleccionarse para proporcionar el grado deseado de espaciado entre segmentos.

La fig. 4B muestra un *stent* 32 de la fig. 4A en un estado expandido. Puede observarse que las ranuras axiales 124 están deformadas en una forma de diamante modificada ensanchada circunferencialmente con las protuberancias 144 en los nuevos travesaños axiales superiores e inferiores diagonales 130, 132. Las ranuras circunferenciales 128 en general son del mismo tamaño y forma que en la configuración expandida. Las protuberancias 144 se han alejado entre sí en algún grado, pero aún proporcionan un pilar cóncavo 146 para mantener un grado mínimo de espaciado entre segmentos de *stent* adyacentes. Como en la realización anterior, se produce algún acortamiento axiales de cada segmento tras la expansión y la geometría del *stent* puede optimizarse para proporcionar el espaciado entre segmentos ideal.

También debe apreciarse que la realización de las fig. 4A-4B también posibilita el acceso a ramificaciones laterales del vaso bloqueadas por el segmento de *stent* 32. Si se desea dicho acceso a ramificación lateral, puede insertarse un catéter de dilatación en la ranura circunferencial 128 y expandirse para proporcionar una abertura ampliada a través de la que puede introducirse una ramificación lateral.

Son aplicables otras varias geometrías de *stent* y se ha informado de ellas en la bibliografía científica y de patentes. Otras geometrías de *stent* incluyen, aunque sin limitación, las divulgadas en las siguientes patente de Estados Unidos: Patente de Estados Unidos n.º: 6.315.794; 5.980.552; 5.836.964; 5.527.354; 5.421.955; 4.886.062; y 4.776.337.

Con referencia de nuevo a la fig. 3A, el *stent* 300 también puede comprender un agente terapéutico 306. En realizaciones preferidas, el *stent* 300 puede recubrirse, impregnarse, infundirse o acoplarse de otro modo con uno o más fármacos que inhiban la reestenosis, tales como Rapamicina, Everólimus, Biólimus A9, Paclitaxel, profármacos o derivados de los mencionados, u otros agentes adecuados, preferiblemente portados en un vehículo duradero o biodegradable de material polimérico u otro material adecuado. Como alternativa, el *stent* 300 puede recubrirse con otros tipos de fármacos o materiales terapéuticos tales como antibióticos, trombolíticos, antitrombóticos, antiinflamatorias, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, vasodilatadores, agentes de genoterapia, agentes radioactivos, inmunosupresores, quimioterápicos, atrayentes o promotores de células endoteliales y/o células madre. Dichos materiales pueden depositarse sobre todo o una parte de la superficie del *stent* 300, o el *stent* 300 puede tener una estructura porosa o incluir aberturas, orificios, canales u otros elementos en que pueden depositarse dichos materiales.

La fig. 3C ilustra un implante donde pueden usarse nanoestratos para controlar la degradación del implante. En una realización ejemplar, un *stent* 325 está adaptado para crear una anastomosis. El *stent* 325 puede estar hecho de una diversidad de materiales fundibles incluyendo polímeros, plasma sanguíneo congelado u otros líquidos biológicos en estado sólido. Los nanoestratos 330 se dispersan en el *stent* 325. La fig. 3D muestra el *stent* 325 colocado en los extremos V1, V2 de los dos vasos a conectar juntos, alineando de ese modo los extremos conjuntamente de modo que puedan suturarse o unirse térmicamente conjuntamente, creando una anastomosis 352. En esta realización, después de haber colocado el *stent* 325 en los extremos de los vasos, V1, V2, y los extremos se hallan conectado conjuntamente, el *stent* 325 puede irradiarse con luz de infrarrojo cercano desde el exterior del organismo. Los nanoestratos 330 convierten la radiación incidente en calor. El calor resultante funde el *stent* 325 creando de ese modo una luz despejada para el flujo de líquido. Se divulgan detalles adicionales sobre *stents* fundibles en las patentes de Estados Unidos n.º 4.690.684 y 4.770.176.

Con referencia ahora a las fig. 5A-5E, el despliegue de un *stent* para tratar una lesión estenótica se muestra de acuerdo con una realización ejemplar. Aunque la realización se describirá en el contexto de un procedimiento de *stent* de arteria femoral, debe entenderse que la invención puede emplearse en cualquier diversidad de arterias coronarias o periféricas, vasos sanguíneos y otras luces corporales en que se despliegan *stents* o prótesis tubulares, incluyendo las arterias carótida e iliaca, vasos sanguíneos en el cerebro, otras arterias o venas, así como luces corporales no vasculares tales como el uréter, la uretra, las trompas de Falopio, el conducto hepático y biliar y similares. En la fig. 5A, un catéter de suministro de *stent* 500 incluye un *stent* 502 que tiene una pluralidad de nanoestratos 512 dispersados en el mismo y montado sobre un globo expandible 506 adherido al extremo distal del cuerpo del catéter

504. En esta realización ejemplar, hay un solo *stent* biodegradable 502 dispuesto en el catéter de suministro 500, aunque también puede haber múltiples *stents* dispuestos sobre el catéter de suministro 500. El *stent* 502 está preferiblemente compuesto de un copolímero que contiene de aproximadamente un 90 a un 99 % de poliláctido con un 1 a un 10 % de poli-E-caprolactona, y más preferiblemente de un 95 a un 99 % de poliláctido con un 1 a un 5 % de poli-E-caprolactona, mezcladas uniformemente con preferiblemente de un 0,0001 a un 1 % de nanoestratos de oro, más preferiblemente de un 0,00025 % a un 0,5 %, y mucho más preferiblemente de un 0,0005 % a un 0,1 % de nanoestratos de oro que se sintonizan para convertir la luz de infrarrojo cercano en calor. El *stent* 502 también puede fabricarse de cualquier material que sea sólido a temperatura corporal normal y que puedan deformarse de forma plástica a una temperatura elevada, por tanto, pueden usarse muchos otros polímeros tales como poliuretanos, así como otros materiales biodegradables para fabricar el *stent* 502. Los catéteres de suministro tales como los sistemas coaxiales y sistemas de intercambio rápido son bien conocidos en la técnica y pueden usarse para suministrar el *stent* 502 a la lesión L.

Tener múltiples *stents* permite al cirujano especialista seleccionar el número de *stents* a suministrar y, por tanto, es posible la personalización de la longitud del *stent*, como se divulga en las publicaciones de patente de Estados Unidos n.º 2006/0282150 y 2007/0027521. Adicionalmente, se han propuesto otros sistemas de suministro de *stent* de longitud personalizable para suministrar múltiples segmentos de *stent* y estos pueden usarse para suministrar uno o más *stents* 502. Publicaciones previas que describen catéteres para suministrar múltiples *stents* segmentados incluyen: patentes de Estados Unidos 7.309.350; 7.326.236; 7.137.993; y 7.182.779; publicaciones de patente de Estados Unidos n.º 2005/0038505; 2004/0186551; y 2003/0135266. solicitudes de patente de Estados Unidos relacionadas previas, publicaciones y provisionales incluyen los números de serie 2006/0282150; 2006/0282147; 2007/0179587; 2007/0067012; 60/784.309; y 111462,951.

En la fig. 5A, el catéter de suministro 500 se introduce en un vaso de tratamiento en primer lugar, colocando una vaina de introducción (no ilustrada) en la arteria periférica diana, típicamente usando un procedimiento percutáneo tal como la técnica de Seldinger o mediante corte quirúrgico. En esta realización ejemplar, el vaso diana es una arteria femoral. La vaina de introducción entonces se hace avanzar ligeramente en la arteria femoral. Una aguja guía GW se inserta entonces a través del introductor y se hace avanzar en el vaso diana V donde está ubicada una lesión L a tratar. El extremo proximal de la aguja guía GW se inserta entonces a través del extremo distal del cuerpo del catéter 504, a través de una luz en el cuerpo del catéter 504, saliendo en el extremo proximal del cuerpo de catéter 504, que está fuera del organismo del paciente.

El catéter de suministro de *stent* 500 entonces se hace avanzar de forma deslizable sobre la aguja guía GW en el vaso V de modo que el *stent* 502 atraviese la lesión L. Pueden colocarse marcadores radiopacos opcionales (no ilustrados) en el cuerpo del catéter 504 para facilitar la visualización del catéter de suministro en fluoroscopia. Una vez se ha colocado apropiadamente el catéter de suministro en el vaso, el *stent* 502 puede calentarse para facilitar su expansión.

En la fig. 5B, se usa una fuente externa de radiación electromagnética 508 para irradiar el *stent* 502 para calentarlo. En la fig. 5B, la fuente externa de radiación es preferiblemente un láser de Nd:YAG que emite una longitud de onda de luz de aproximadamente 1064 nm. Esta longitud de onda se aplica de forma extracorpórea y la luz 510 se transmite a través del tejido T hasta el *stent* 502. Los nanoestratos 512 dispersados en el *stent* 502 se sintonizan para convertir la luz en calor. El calor generado por los nanoestratos 512 se transfiere al polímero que compone el *stent* 502, calentándolo de ese modo. Además o como alternativa a la aplicación de radiación extracorpórea, puede aplicarse radiación *in situ*. La fig. 5C muestra un catéter de fibra óptica 514 desplegado junto con el catéter de suministro 500. El catéter de fibra óptica 514 está adaptado para suministrar la luz láser de Nd:YAG 516 directamente al *stent* 502. En algunas realizaciones, el catéter de suministro 500 y el catéter de fibra óptica 514 pueden combinarse en un único dispositivo que calienta y despliega el *stent* 502. En algunas realizaciones, el catéter de fibra óptica 514 incluye un difusor opcional (no mostrado). El difusor está adaptado para propagar y dispersar la radiación para cubrir una zona más grande del *stent* 502.

La radiación se aplica hasta que la temperatura del *stent* 502 está por encima de su temperatura de transición vítrea, T_g , que es de aproximadamente de 40-60 °C en esta realización ejemplar. El tiempo de exposición depende de muchos factores, incluyendo, aunque sin limitación, la zona de cobertura de radiación, la longitud de onda y la intensidad de la radiación, el tipo y la masa del material del implante y la concentración de nanoestratos. Por lo tanto, el tiempo de exposición podría variar de unos pocos segundos a unas pocas horas, y más preferiblemente de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente una hora. Tiempos de exposición más largos no son deseables debido a la incomodidad para el paciente.

El *stent* 502 está fabricado de un material que tiene una temperatura de transición vítrea por encima de la temperatura corporal normal. Por lo tanto, el *stent* 502 es sólido a o por debajo de la temperatura corporal normal. La temperatura corporal normal es de aproximadamente 37 °C, por lo tanto, el material del *stent* 502 se selecciona para que tenga una T_g ligeramente mayor de 37 °C, pero no tan alta para que la temperatura requerida para calentar el *stent* por encima de la T_g provoque daño tisular.

Una vez que la temperatura del *stent* 502 se ha elevado por encima de la temperatura de transición vítrea, su viscosidad disminuye, permitiendo que el *stent* 502 se deforme de forma plástica. En la fig. 5D, se expande el globo

506, típicamente con medios de contraste y/o solución salina y un dispositivo de inflado tal como un Indeflator™, fabricado por Abbott (antiguamente Guidant Corp., Santa Clara, CA). El *stent* 502 es blando y, por lo tanto, se expande con el globo 506 hasta un estado expandido 518, cubriendo la lesión L. Después de haber agrandado el *stent* 502 hasta su estado expandido 518, puede interrumpirse la aplicación de radiación, permitiendo que el *stent* 518 se enfríe hasta la temperatura corporal. Cuando el *stent* 518 se enfría, se solidifica y retiene de forma permanente su forma expandida. En la fig. 5E, el globo 506 entonces se desinfla y el catéter de suministro 500 se extrae del vaso, dejando el *stent* 518 con los nanoestratos 512 en su lugar. El *stent* 518 está compuesto de materiales biodegradables y, por lo tanto, a lo largo del tiempo se degradará, liberando los nanoestratos 512 en el sistema vascular donde se filtrarán y purgarán del organismo por los riñones.

Con referencia ahora a las fig. 8A-8D, la expansión de un implante para aumento de pecho durante procedimientos cosméticos y de reconstrucción (por ejemplo, después de mastectomía) se muestra de acuerdo con una realización ejemplar. En la fig. 8A, un implante 804 que tiene nanopartículas 814 dispersadas en el mismo se implanta usando técnicas quirúrgicas convencionales o mínimamente invasivas en una mama 802. El implante puede ser cualquier termoplástico biocompatible o material que sea sólido a temperatura corporal normal y que pueda deformarse de forma plástica tras el calentamiento. Ejemplos de dichos materiales incluyen, aunque sin limitación, poliuretanos, polietileno y PVC. Las nanopartículas 814 pueden sintonizarse para convertir cualquier longitud de onda de radiación electromagnética en calor, sin embargo, en esta realización ejemplar, las nanopartículas 814 se sintonizan a luz de infrarrojo cercano, tal como la proporcionada por un láser de Nd:YAG.

En la fig. 8B, la mama 802 se irradia con luz de infrarrojo cercano 808 desde un láser de Nd:YAG 806. Como se analiza previamente, esta longitud de onda de luz se transmite fácilmente a través del tejido sin atenuarse. La luz 808, por lo tanto, irradia las nanopartículas 814, aquí preferiblemente nanoestratos, que tienen una cubierta externa de oro y un núcleo interno de dióxido de silicio, de modo que la radiación incidente se convierte en calor. El calor eleva la temperatura del implante 802 por encima de su temperatura de transición vítrea, reduciendo su viscosidad y ablandando el implante 802. Entonces puede usarse una jeringa 810 para llenar el implante 804 con un líquido tal como solución salina para expandir el implante hasta un volumen más grande como se observa en la fig. 8C. Una vez que la mama 802 se ha agrandado hasta un tamaño y/o forma deseada, puede suspenderse la irradiación 808 permitiendo que el implante 804 se enfríe y solidifique y retenga de forma permanente la forma expandida. La jeringa 810 entonces puede retirarse como se muestra en la fig. 8D. En realizaciones alternativas, podrían usarse otros miembros expandibles tales como un catéter de globo para expandir el implante. Adicionalmente, pueden aplicarse tratamientos repetidos según lo necesario para poner a punto el implante para obtener un resultado clínico más deseable, o para acomodar cambios en el tamaño o forma de la mama que se producen con el envejecimiento. También pueden usarse implantes similares en otras zonas del cuerpo, tales como para dar forma a la barbilla, la nariz, los labios, el rostro, las nalgas, las pantorrillas, las piernas, los muslos, las piernas o cualquier parte del cuerpo.

También pueden usarse nanoestratos para controlar la tasa de degradación de un implante biodegradable. Las fig. 6A-6E ilustran un método de control de la tasa de degradación de un implante biodegradable usando nanoestratos para calentar el implante, acelerando de ese modo la tasa a la que el implante se degrada *in situ*. En esta realización ejemplar, se describe la degradación de un *stent*. Sin embargo, esto no significa que sea limitante, ya que la biodegradación de otros varios implantes puede controlarse de una manera similar. Por ejemplo, los implantes ureterales, los implantes oculares o los dispositivos de suministro de fármacos (por ejemplo, para el tratamiento del cáncer o la diabetes), tienen que implantarse únicamente durante un tiempo limitado, por lo tanto, es deseable que se pueda acelerar su degradación para evitar que haya que retirarlos quirúrgicamente. En la fig. 6A, un *stent* 602 se ha expandido e implantado en el sitio de una lesión estenótica L en un vaso V. El vaso puede ser una arteria coronaria, una arteria periférica o cualquier luz o cavidad corporal. El *stent* 602 está compuesto de un polímero biodegradable que tiene una pluralidad de nanoestratos 604 dispersados en el mismo. En esta realización ejemplar, el *stent* 602 está preferiblemente compuesto de un copolímero que contiene de aproximadamente un 90 a un 99 % de poliláctido y de un 1 a un 10 % de poli-E-caprolactona, y más preferiblemente de un 95 a un 99 % de poliláctido y de un 1 a un 5 % de poli-E-caprolactona, mezcladas uniformemente con un 0,0001 a un 1 %, más preferiblemente de un 0,00025 % a un 0,5 % y muchos más preferiblemente de un 0,0005 % a un 0,1 % de nanoestratos de oro que se sintonizan para convertir la luz de infrarrojo cercano que tiene una longitud de onda en el intervalo de aproximadamente 700 nm a aproximadamente 2500 nm, y más preferiblemente entre aproximadamente 800 nm y 1200 nm, en calor. Son posibles otros polímeros biodegradables y nanoestratos, y esta realización ejemplar no pretende ser limitante.

Algunos ejemplos de otros materiales biodegradables incluyen poliésteres tales como polihidroxialcanoatos (PHA) y polialfahidroxi ácidos (AHA). PHA ejemplares incluyen, aunque sin limitación, polímeros de 3-hidroxipropionato, 3-hidroxibutirato, 3-hidroxivalerato, 3-hidroxicaproato, 3-hidroxiheptanoato, 3-hidroxi octanoato, 3-hidroxinonanoato, 3-hidroxidecanoato, 3-hidroxiundecanoato, 3-hidroxidodecanoato, 4-hidroxibutirato y 5-hidroxivalerato. Ejemplos de AHA incluyen, aunque sin limitación, diversas formas de poliláctido o poli(ácido láctico) incluyendo PLA, PLLA o PDLLA, poli(ácido glicólico) y poliglicólido, poli(ácido láctico-co-glicólico), poli(láctido-co-glicólido), poli(E-caprolactona) y polidioxanona. Los polisacáridos que incluyen almidón, glucógeno, celulosa y quitina también pueden usarse como material biodegradable. También es factible que proteínas tales como zeína, resilina, colágeno, gelatina, caseína, seda o lana pudieran usarse como material de implante biodegradable. Otros materiales más tales como hidrogeles incluyendo poli(metilacrilato de hidroxietilo), polietilenglicol, poli(N-isopropilacrilamida), poli(N-vinil-2-pirrolidona), celulosa, poli(alcohol vinílico), hidrogeles de silicona, poli(acrilamidas) y poli(ácido acrílico) son materiales de implante

biodegradables potenciales. Otros materiales biodegradables potenciales incluyen lignina, goma laca, caucho natural, polianhídridos, poli(ésteres) de amida, poli(ésteres) de vinilo, poli(alcohol vinílico), poli(ésteres) de alquileo, poli(óxido) de etileno, polivinilpirrolidona, poli(anhídrido etilenmaleico) y poli(sebacato de glicerol). Otro material biodegradable potencial más incluye los polifosfacenos desarrollados por Harry R. Allcock en la Pennsylvania State University.

En la fig. 6B, se usa un láser de Nd:YAG 610 para irradiar de forma extracorpórea el *stent* 602 con luz de infrarrojo cercano 612. La luz 612 aportada por el láser 610 es a una longitud de onda de aproximadamente 1064 nm que puede pasar a través de tejidos T sin absorberse significativamente. La luz 612 irradia al *stent* 602 y los nanoestratos 604 dispersados en el *stent* 602 interactúan con la luz 612 y la convierten en calor que eleva la temperatura del *stent* 602. Opcionalmente, como una alternativa o complemento a la luz 612 del láser 610, puede hacerse avanzar un catéter de fibra óptica 606 hasta el sitio del *stent* 602 usando técnicas convencionales de suministro de catéter y la luz de infrarrojo cercano 608 desde un láser de Nd:YAG puede suministrarse de forma intravascular al *stent* 602 para irradiar adicionalmente el *stent* 602. El tiempo de exposición depende de muchos factores, incluyendo, aunque sin limitación, la zona de cobertura de radiación, la longitud de onda y la intensidad de la radiación, el tipo y la masa del material biodegradable, la concentración de nanoestratos y la concentración de cualquier catalizador o enzima en el implante. Por lo tanto, el tiempo de exposición podría variar de unos pocos segundos a unas pocas horas, y más preferiblemente de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente una hora. Tiempos de exposición mayores de una hora, tales como los observados en regímenes de fototerapia usados para tratar ictericia neonatal o en el síndrome de Crigler-Najjar (por ejemplo, 12 horas/día) son prácticamente imposibles debido a la incomodidad para el paciente. El *stent* 602 se irradia hasta una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea, que como se describe anteriormente se selecciona para que sea ligeramente mayor a la temperatura corporal normal y suficientemente baja para minimizar el daño térmico potencial al tejido.

Según aumenta la temperatura del *stent* 602, se aceleran las reacciones químicas que se producen de forma natural entre el organismo y el *stent* 602, aumentando de este modo la tasa a la que el *stent* 602 se descompone. En la fig. 6C, el *stent* 602 se ha degradado parcialmente. La irradiación continuada del *stent* 602 con luz de infrarrojo cercano 608 y 612 mantiene el *stent* 602 a una temperatura elevada y el *stent* sigue descomponiéndose como se muestra en la fig. 6D. Este proceso continúa hasta que el *stent* 602 completo se ha degradado en productos no tóxicos de bajo peso molecular y, por lo tanto, se elimina de la lesión L, como se muestra en la fig. 6E. Los nanoestratos 604 en el *stent* 602 se liberan en el sistema vascular durante la degradación y son suficientemente pequeñas para filtrarse del organismo por los riñones.

En realizaciones alternativas, una microesfera que contiene nanoestratos y un reactivo químico puede dispersarse en el implante y usarse para acelerar la biodegradación incluso más que lo descrito previamente. La fig. 7 ilustra una microesfera 700, que tiene un diámetro de aproximadamente en el intervalo de 1 - 10 μm y hecha de un hidrogel 704 tal como poli(alcohol vinílico), poliacrilato de sodio, polímeros y de acrilato y copolímeros que tienen una abundancia de grupos hidrófilos. Se han analizado previamente otros hidrogeles. Los nanoestratos 702 se dispersan dentro de la microesfera 700 junto con un reactivo químico 706. El reactivo puede ser cualquier sustancia que reaccione con un implante para degradarlo. Ejemplos de reactivos posibles incluyen, aunque sin limitación, hidrolasas que catalizan la hidrólisis de diversos enlaces, liasas que escinden diversos enlaces por medios distintos de hidrólisis u oxidación y oxidasas que causan oxidación. El uso de estos reactivos puede acelerar la tasa de biodegradación con respecto al método descrito anteriormente con respecto a las fig. 6A-6E. Cuando la microesfera 700 se irradia, los nanoestratos 702 convierten la radiación incidente en calor elevando de ese modo la temperatura de la microesfera 700. Como se describe previamente, el tiempo de irradiación depende de muchos factores, incluyendo, aunque sin limitación, la zona de cobertura de radiación, la intensidad de la radiación, el tipo y la masa del polímero biodegradable, la concentración de nanoestratos, la concentración de agua en el hidrogel y la concentración de cualquier catalizador o enzima en el implante. Por lo tanto, el tiempo de exposición podría variar de unos pocos segundos a unas pocas horas, y más preferiblemente de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente una hora. En algunas realizaciones, puede ser deseable propagar la irradiación en el implante durante múltiples sesiones, tal como semanalmente, mensualmente o diariamente por conveniencia del paciente o para controlar el proceso de bioerosión.

Según se irradia la microesfera 700 y se calienta, se expande y libera el reactivo E en el material del implante. El reactivo empieza a reaccionar químicamente con el material del implante, descomponiéndolo, acelerando de este modo la tasa de biodegradación *in situ*. Se presenta información adicional sobre métodos de uso, materiales y principios de funcionamiento de los sistemas de suministro de fármacos controlados en la bibliografía científica y de patentes incluyendo las patentes de Estados Unidos n.º 6.645.517 (West et al.) y 4.891.225 (Langer et al.). En otras realizaciones, un implante que tiene diferentes capas de materiales biodegradables podría degradarse independientemente liberando selectivamente diversos reactivos E de la microesfera 700 a diferentes temperaturas. Las diversas capas podrían bioerosionarse al mismo tiempo durante una única sesión de tratamiento, o las capas pueden bioerosionarse selectivamente con múltiples exposiciones a radiación electromagnética a diferentes momentos.

Aunque las realizaciones ejemplares se han descrito en algún detalle por motivos de claridad de comprensión y a modo de ejemplo, puede estar clara para los expertos en la materia una diversidad de modificaciones adicionales, adaptaciones y cambios. Por tanto, el alcance de la presente invención se limita únicamente por las reivindicaciones

adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un implante (300, 325, 502, 518, 602, 804) para su uso en tejido, comprendiendo el implante:
- 5 una estructura polimérica (302, 330) adaptada para su implante en el tejido, teniendo la estructura una primera propiedad del material a temperatura corporal normal, siendo la propiedad del material variable a una temperatura elevada por encima de la temperatura corporal normal; y
- 10 una pluralidad de nanopartículas (304, 330, 512, 814, 604, 702) en la estructura, estando adaptadas las nanopartículas para convertir la radiación incidente en energía térmica cuando se irradian con radiación electromagnética, estando **caracterizado** el implante **por que** la pluralidad de nanopartículas está dispersada en la estructura, en que las nanopartículas están en contacto térmico con la estructura de modo que la exposición de las partículas a la radiación incidente eleva la temperatura de la estructura, cambiando de ese modo la primera propiedad del material.
- 15 2. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la propiedad del material es la capacidad de la estructura de expandirse de forma plástica y en el que la estructura no se puede expandir de forma plástica a temperaturas corporales normales, pero se puede deformar de forma plástica a una temperatura elevada por encima de la temperatura corporal normal.
- 20 3. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la estructura es biodegradable y la propiedad del material es la tasa de biodegradación de la estructura.
4. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la propiedad del material es la viscosidad de la estructura, teniendo la estructura una viscosidad inferior a una temperatura elevada por encima de la temperatura corporal normal.
- 25 5. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las nanopartículas comprenden una capa central no conductora que tiene un primer grosor y una capa de cubierta externa conductora adyacente a la capa central que tiene un segundo grosor.
- 30 6. Un implante de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la relación del primer grosor al segundo grosor define una longitud de onda máxima de radiación electromagnética convertida por las partículas en calor.
7. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las partículas comprenden nanoestratos.
- 35 8. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las partículas son sustancialmente esféricas.
9. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la estructura es biodegradable.
10. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la estructura es un *stent*.
- 40 11. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la temperatura elevada está en el intervalo de aproximadamente 38 °C hasta aproximadamente 60 °C.
- 45 12. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la radiación electromagnética es una de luz ultravioleta, visible, de infrarrojo cercano e infrarrojo.
13. Un implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la estructura porta un agente terapéutico adaptado para liberarse de la misma de una manera controlada.
- 50 14. Un implante de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el agente terapéutico inhibe la reestenosis.

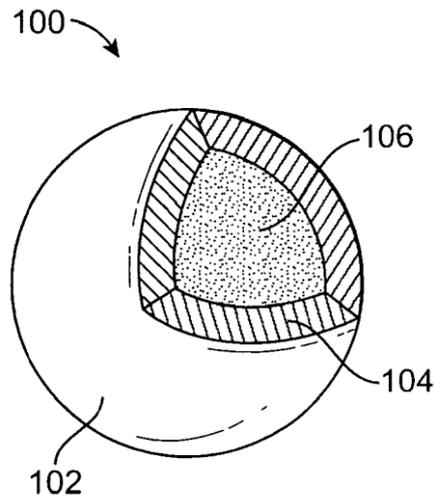


FIG. 1A

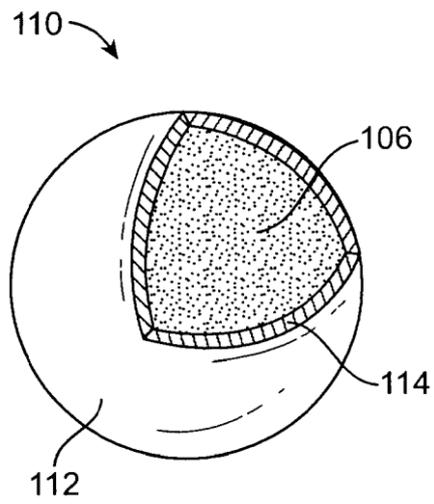


FIG. 1B

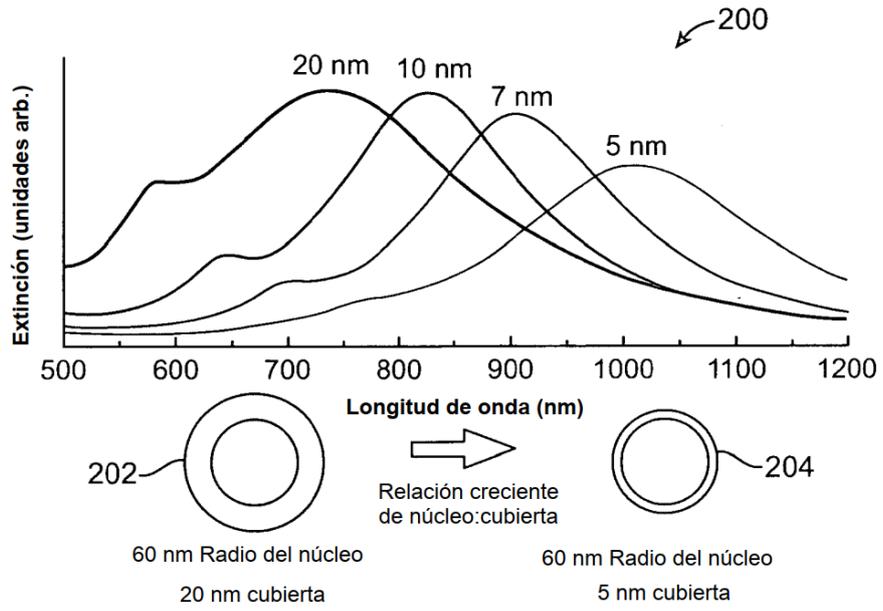


FIG. 2

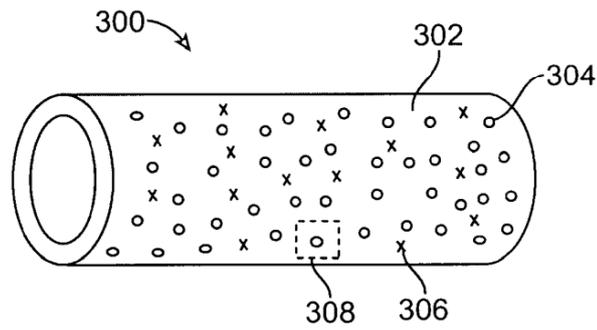


FIG. 3A

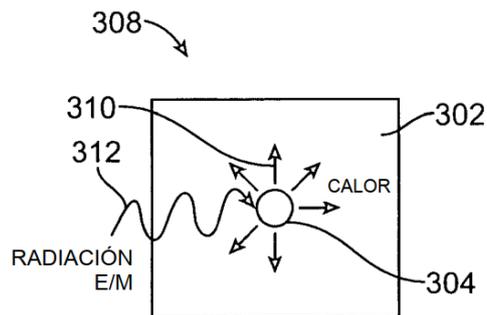


FIG. 3B

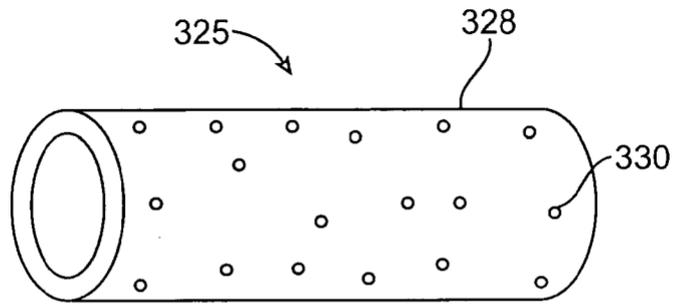


FIG. 3C

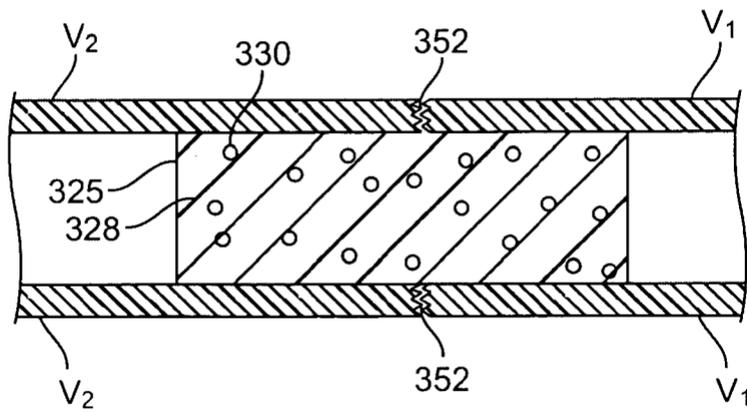


FIG. 3D

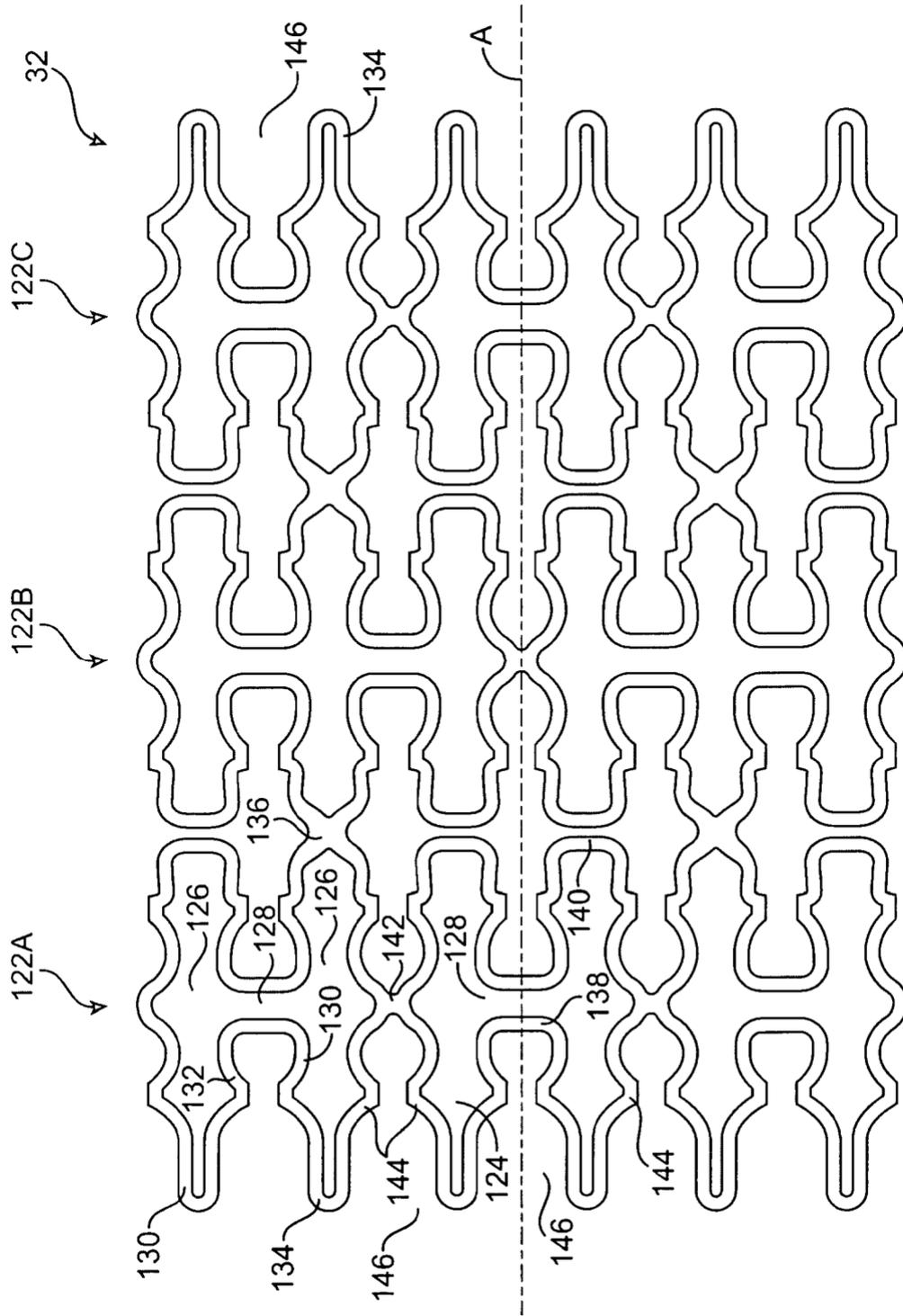


FIG. 4A

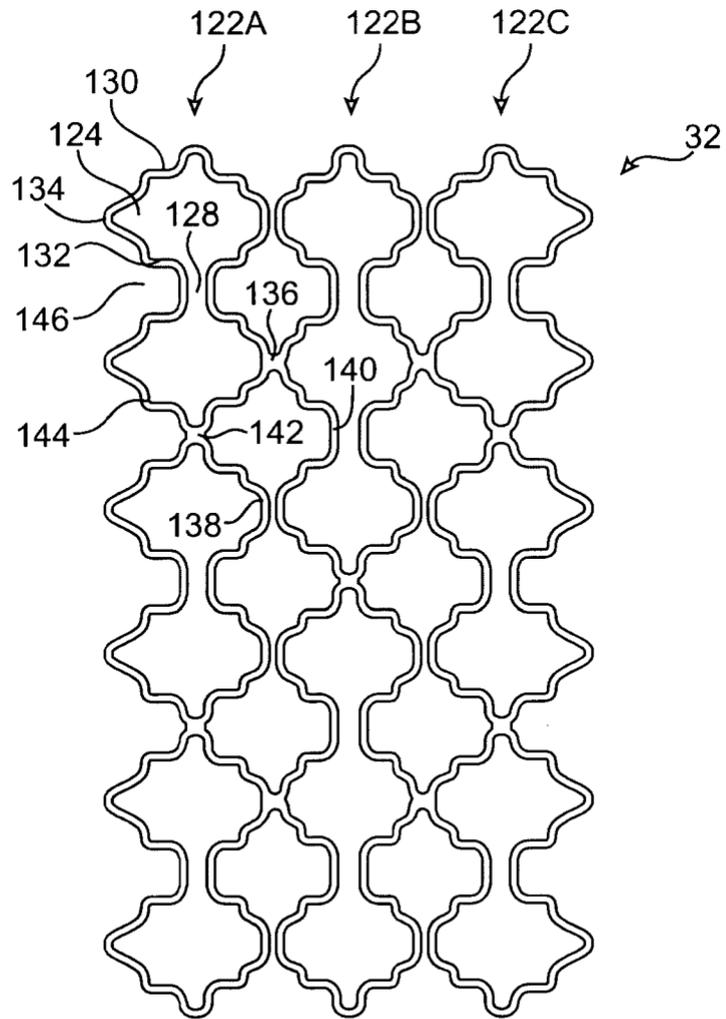


FIG. 4B

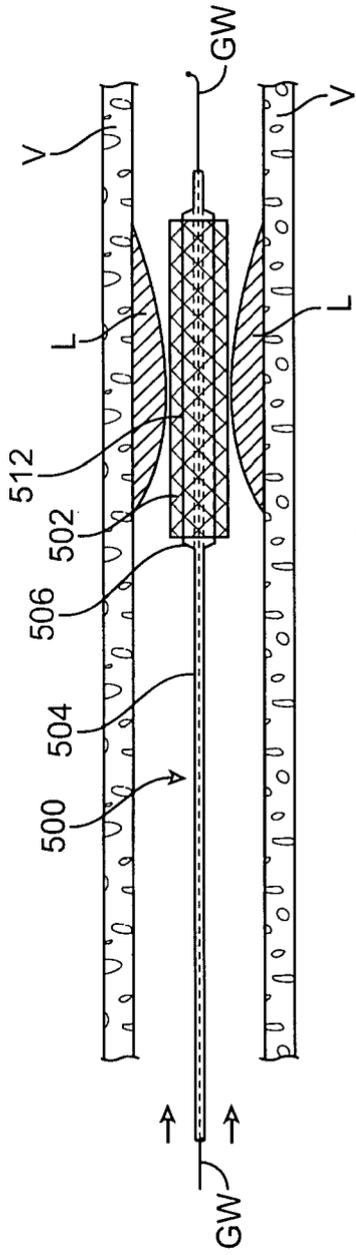


FIG. 5A

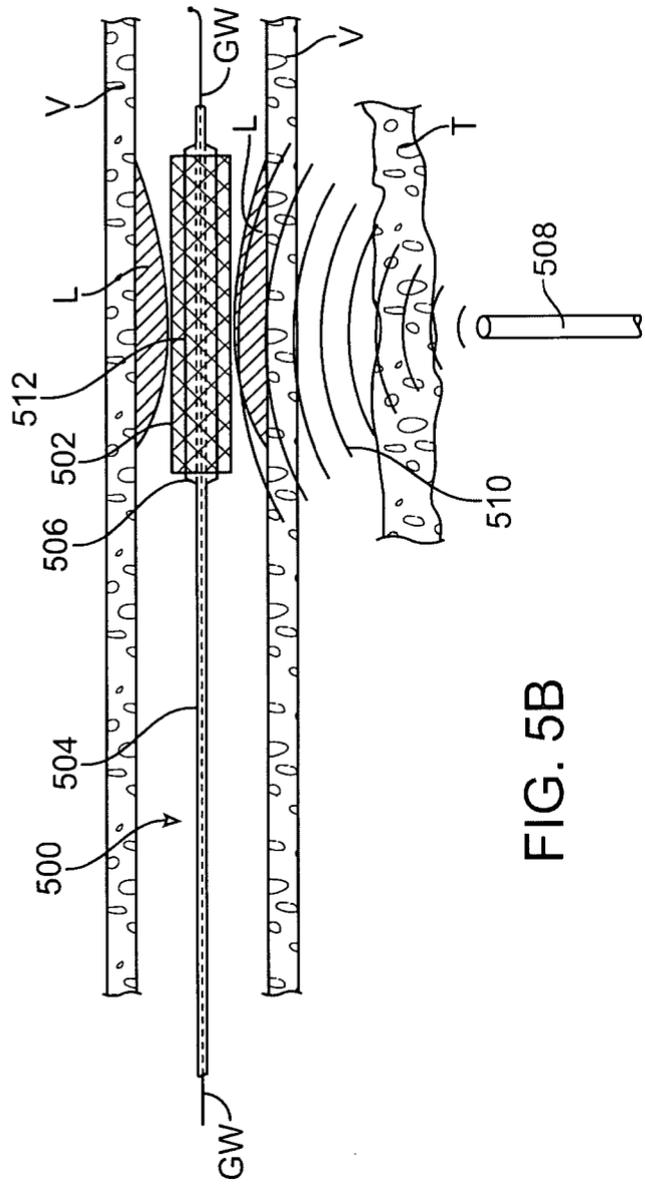


FIG. 5B

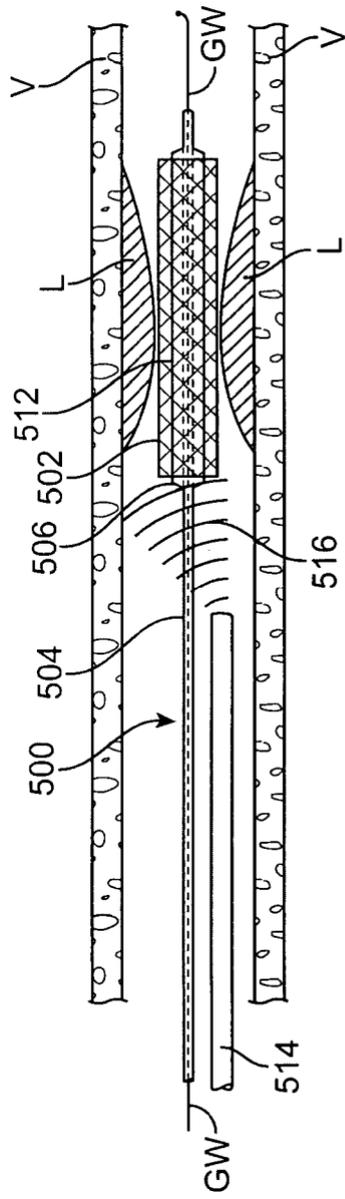


FIG. 5C

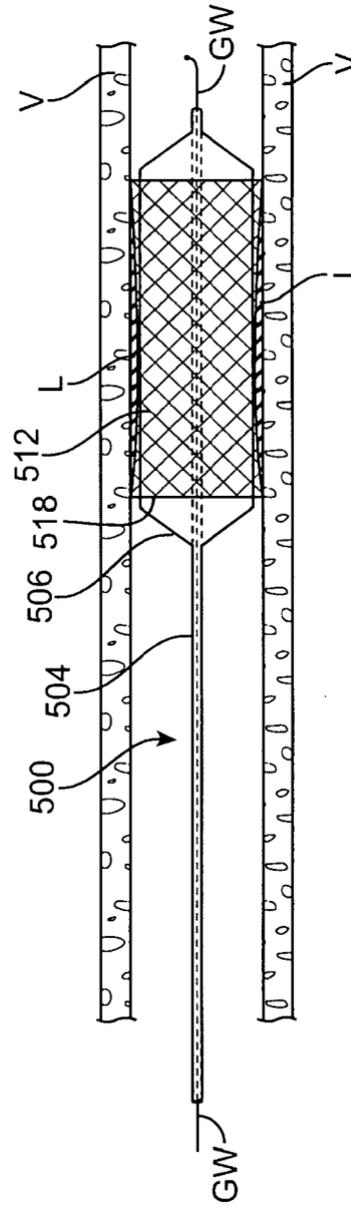


FIG. 5D

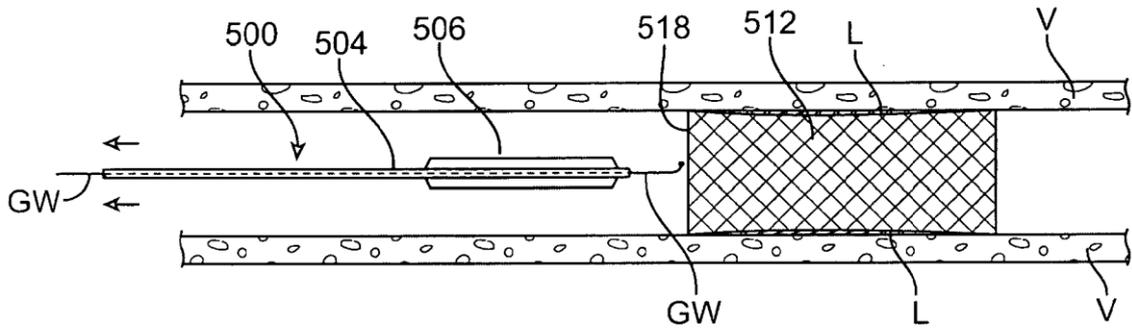


FIG. 5E

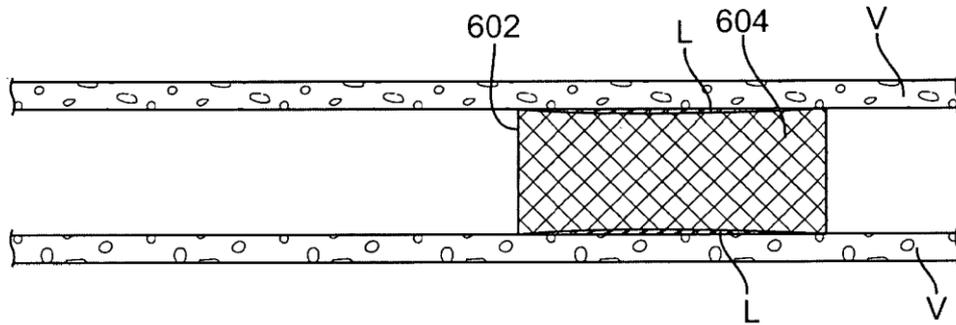


FIG. 6A

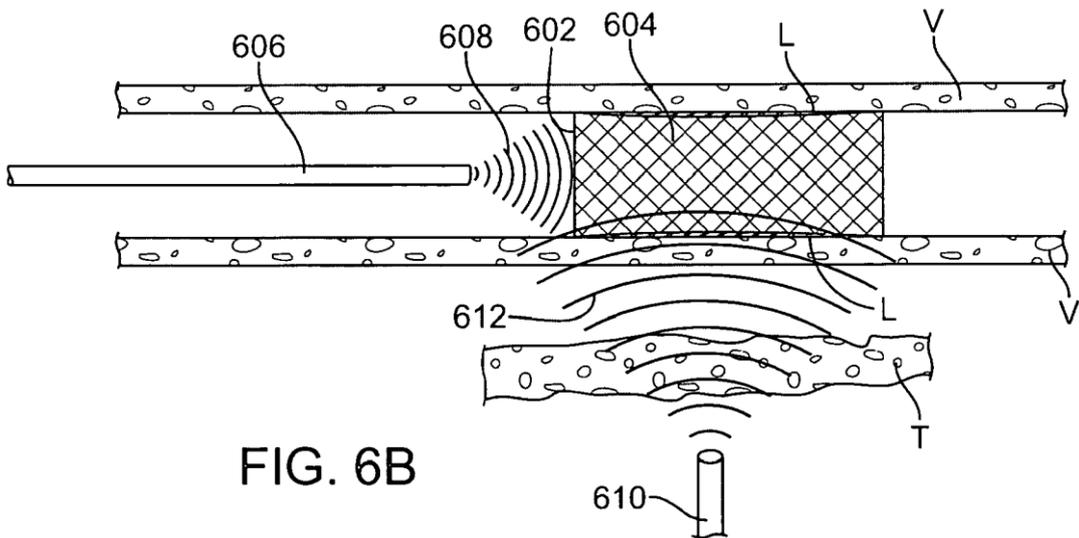
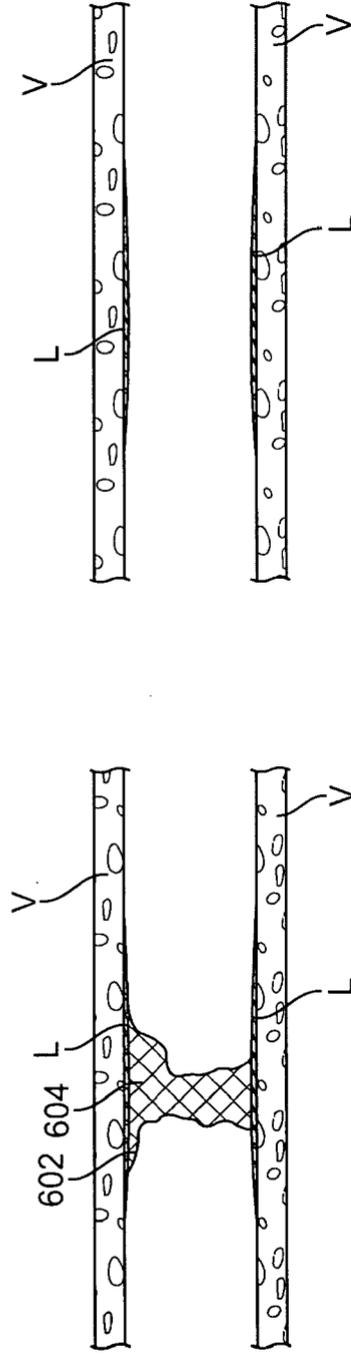
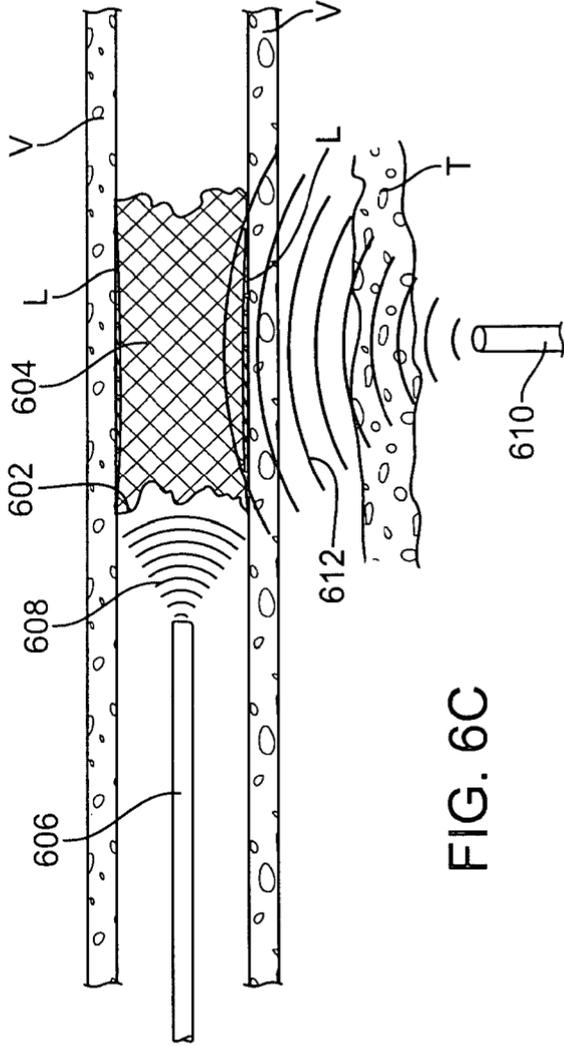


FIG. 6B



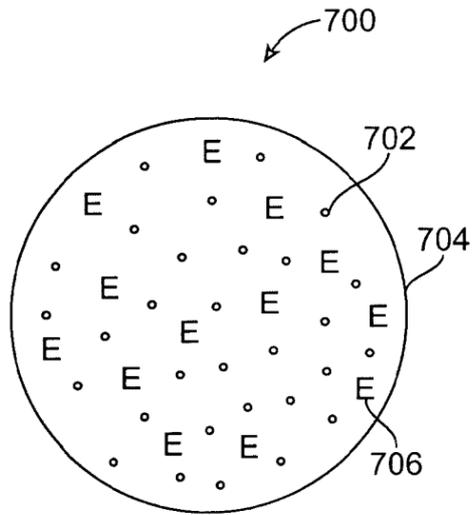


FIG. 7

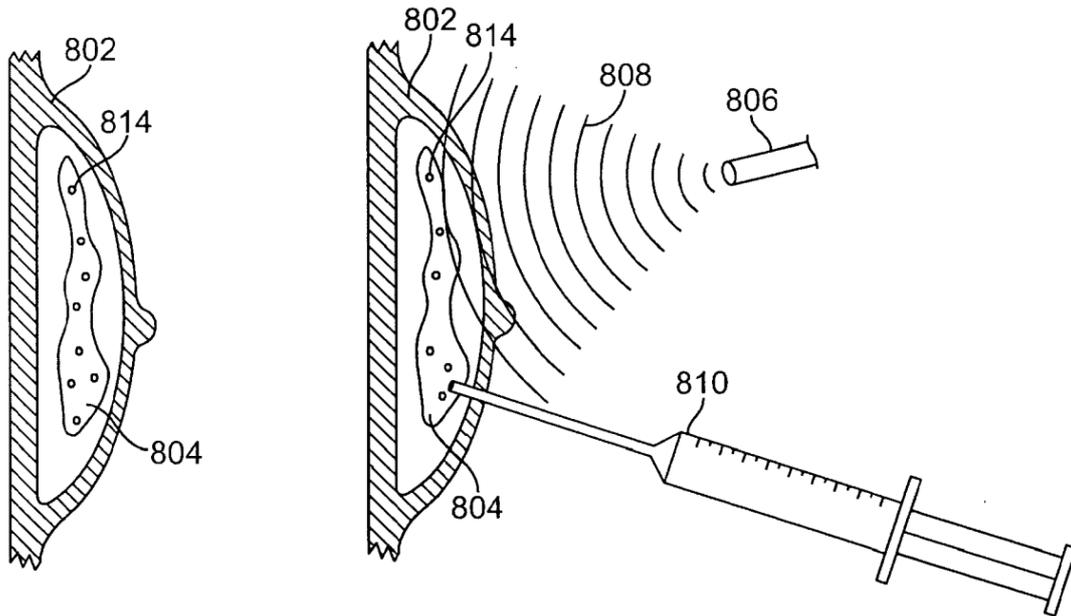


FIG. 8A

FIG. 8B

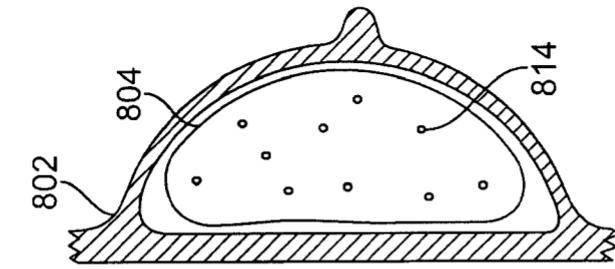


FIG. 8D

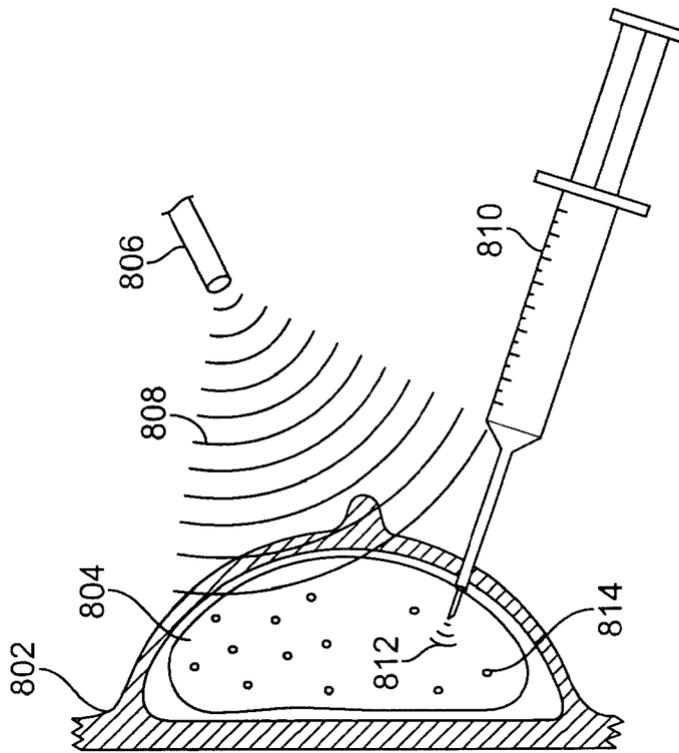


FIG. 8C