

### Ottimizzazione del dispositivo stent coronarico al trattamento di restenosi intrastent

Carolina Ferrazzano

# MALATTIE CARDIOVASCOLARI STENOSI CORONARICA



Occlusione del lume vasale

By-pass aortocornarico

Angioplastica PTCA

**RESTENOSI** 



Elastic Recoil Rimodellamento negativo I perplasia neointimale

# **STENT CORONARICI**



<u>STENT</u>

Elastic Recoil
 Rimodellamento negativo

l perplasia neointimale

 Formazione di neotessuto fra le maglie del dispositivo legata:
 ✓ all'intrinseca trombogeneticità dello stent
 ✓ alla geometria delle maglie

Possibili interventi Miglioramento bio-emocompatibilità

Ottimizzazione della geometria

# MIGLIORAMENTO DELLA BIO-EMOCOMPATIBILITÀ

# **STENT RIVESTITI**

bio ed emocompatibilità





Endotelio

Rivestimento

Stent metallico

# Caratteristiche

- Ottima biocompatibilità
- Buona resistenza meccanica
- Efficacia di adesione

# Limitazioni

- Rischio di restenosi intrastent
- Terapie farmacologiche

# STENT A RILASCIO DI FARMACI (Drug Eluting Stent: DES)

**Chypher stent** 

Cordis

Farmaco di rilascio: Sirolimus

Rilascio locale del farmaco

A

Agenti attivi all'interno del rivestimento

**Taxus stent** 

*Boston Scientific* Farmaco di rilascio:Paclitaxel



PBMA Sirolimus/PEVA-PBMA Stent



Paclitaxel/Translute
 Stent

**Rilascio per diffusione di un unico farmaco** 

# RILASCIO MULTIFATTORIALE DI FARMACI





#### Sistema omogeneo

Uniforme distribuzione del farmaco

IFarmaco sciolto nel polimero

Rilascio controllato dalla diffusione Sistema multi-componenti Rilascio multifattoriale Presenza di microparticelle Rilascio controllato da diffusione/degradazione

<u>Rilascio di più agenti attivi, in</u> <u>simultanea o in sequenza, con</u> <u>cinetiche modulabili</u>



# **OBIETTIVI**

Adesione persistente

Realizzazione di un rivestimento biocompatibile per DES (Drug Eluting stent)

#### Capace di inglobare microsfere biodegradabili





Nebulizzazione Immersione

# **MATERIALI**

PHEMA
(poliidrossietilmetacrilato)

### **Rivestimento polimerico**

- I drogelo
- Eccellente biocompatibilità
- Buona resistenza meccanica

## • ACCIAIO AUSTENITICO 316 L I

### **Piattaforma metallica**

- Ottima resistenza alla corrosione
- Ottime proprietà meccaniche



Sigma-Aldrich cristalli polimerizzati MW: 20,000 Da Soluzione in etanolo al 10% w/v





### **RISULTATI ADESIONE** Prove di Shear

#### Curva carico-spostamento



#### Sforzo massimo



#### Faccia metallica rivestita



Element	Weight%	Atomic%		
Cr K	17.91	18.98		
Fe K	82.09	81.02		

Element	Weight%	Atomic%		
C K	67.35	73.31		
O K	32.65	26.69		

#### Faccia metallica non rivestita



Element	Weight%	Atomic%
Cr K	16.64	17.65
Fe K	83.36	82.35

Element	Weight%	Atomic%		
C K	77.77	82.33		
O K	22.23	17.67		

### RISULTATI ADESIONE Prove di Pull-off

#### Curva carico-spostamento



#### Sforzo massimo



#### Faccia metallica rivestita



Element	Weight%	Atomic%		
Cr K	16.64	17.65		
Fe K	83.36	82.35		

# **MATERIALI**

µ-SFERE di PLGA → 50:50
 (acido polilattico-co-glicolico)

, Acido polilattico

### Acido poliglicolico



- Polimero biocompatibile e biodegradabile
- Modulazione-tempo degradazione
- Versatilità formulativa

PHEMA
(poliidrossietilmetacrilato)

Soluzione 10% w/v in etanolo

Soluzione 30% w/v in etanolo

Soluzione 40% w/v in etanolo

• Fili di acciaio austenitico 316L





# RISULTATI

#### Primo rivestimento

### Realizzazione layer di µ-sfere

- V: 6rpm
- Evaporazione: lenta
- Concentrazione: 10% w/v





Presenza delle µ-sfere sulla superficie del campione

### **RISULTATI** Secondo rivestimento

#### **Nebulizzazione**

- V: 6rpm
- Evaporazione: aria 0
- Concentrazione: 10% w/v

#### **Osservazione ESEM**



#### Superficie liscia ed omogenea







F2340 filo :

Presenza delle µ-sfere all'interno del rivestimento

### **RISULTATI** <u>Ottimizzazione parametri per DIPPING</u>

Concentrazione: 30% w/v



• Evaporazione: aria





Evaporazione: sotto cappa



Evaporazione: lenta

Spessore variabile



Spessore ridotto ~ 1µm

**Spessore** 

variabile

Evaporazione: in rotazione

### RISULTATI Secondo rivestimento

### DIPPING

- Concentrazione: 30% w/v
- Evaporazione: aria







#### Superficie liscia ed omogenea



Presenza delle µ-sfere all'interno del rivestimento

### **RISULTATI** <u>Ottimizzazione parametri per DIPPING</u>

Concentrazione: 40% w/v



• Evaporazione: aria

EHT-20.08 kV 100µn \_\_\_\_\_\_ LD= 31 nn Photo No.-332 Mags - 309 X Betector= SE1

Spessore variabile

**Spessore** 

ridotto

~ 4µm



Spessore variabile



Evaporazione: sotto cappa

Evaporazione: in rotazione

### RISULTATI Secondo rivestimento

### DIPPING

- Concentrazione: 40% w/v
- Evaporazione: aria



#### Superficie liscia ed omogenea



#### Presenza delle µ-sfere all'interno del rivestimento

# **CONCLUSIONI RIVESTIMENTO**

Realizzazione di un rivestimento polimerico capace di aderire in maniera persistente alla piattaforma sopportando i carichi a cui è sottoposto lo stent

### Realizzazione di un rivestimento liscio ed uniforme capace di inglobare microsfere

**NEBULIZZAZIONE** 

#### DIPPING 30% (40%) w/v







# **SVILUPPI**

 Inglobare microsfere a differente formulazione di PLGA per il rilascio multifattoriale

 Verificare l'efficacia del sistema multicomponente in vivo attraverso l'utilizzo di sistemi computazionali simulando il comportamento in ambienti altamente complessi quali il corpo umano

# OTTIMIZZAZIONE DELLA GEOMETRIA

# Stent di uso clinico



- Buona resistenza alla compressione
- Ottimo "effetto impalcatura"
- Alta forza radiale dopo l'espansione
- Scarsa flessibilità longitudinale









**Cordis Johson & Johnson** 

- Stesse caratteristiche ottimali del P-S BEIS
- Migliore flessibilità longitudinale
- Privo di articolazione
- Giunzioni ottimali tra le maglie



Coronary Cardiocoil

Cordis Johson & Johnson

- Alta flessibilità
- → Buona forza radiale

 AUTOESPANDIBILE:graduale espansione→ riduzione del danno endoteliale; sovrasottodimensionamenti del diametro finale





# Prolasso fra le maglie dello stent

I mpianto di stent



Aggressione(denudazione) del tessuto a contatto con stent Prolasso vasale I perplasia neointimale Fattore predittivo della restenosi

intrastent



Punti di contatto: maglia-tessuto endoteliale

PROLASSO
 Protrusione o
 collasso del
 tessuto
 endoteliale
 tra le maglie dello
 stent



# Modello Geometrico

Arteria coronarica modellata come un cilindro di 75168 elementi SOLID45, 86700 nodi tramite il programma di calcolo ANSYS 11.0



#### 3 Cilindri cavi coassiali lunghezza 24 mm





#### tre layer: Entima, Media e Avventizia

	Raggio esterno	Raggio interno	Spessore (E)	Note
Intima 1.6 mm		1.5 mm	0.1 mm	valore medio
Media	Media 1.6 mm		0.15 mm	valore medio
Avventizia 1.75 mm		2 mm	0.25 mm	valore medio



# Materiale

#### Teoria incrementale

	E <sub>r</sub>	$\mathbf{E}_{\mathbf{ heta}}$	Ez	v <sub>r0</sub>	v <sub>θz</sub>	<b>v</b> <sub>rz</sub>	$\mathbf{G}_{\mathrm{r}}$	$\mathbf{G}_{\mathbf{ heta}}$	Gz
Intima	0.04	0.04	0.29	0.49	0.49	0.49	0.1	0.0145	0.0145
	MPa	MPa	MPa					MPa	MPa
Media	0.299	0.299	0.0451	0.49	0.49	0.49	0.1	0.015	0.015
	MPa	MPa	MPa				MPa	MPa	MPa
Avventizia	0.0827	0.0827	0.197	0.49	0.49	0.49	0.15	0.36	0.36
	MPa	MPa	MPa				MPa	MPa	MPa

I valori fanno riferimento a tessuti affetti da patologia aterosclerotica e valgono solo per certi range di tensione media

Vantaggio all'utilizzo dei moduli incrementali: trattare un tessuto come un materiale elastico lineare

Materiale lineare elastico incomprimibile (moduli incrementali)

- Parete vasale eterogenea (Intima, Media e Avventizia)
- Proprietà di trasversa isotropia diverse per ogni layer



1. Numero minimo di divisioni dello spessore di ogni layer = 3, per avere informazioni su ogni layer

2. Rapporto di proporzionalità, affinché siano attendibili le informazioni su ogni elemento



**Elemento Solid45** 

$$\frac{a}{c} = \frac{b}{c} = \frac{b}{a} \le 2.5$$

Caratteristiche possedute da ogni singolo elemento:

## Condizioni di carico



Applicazione di uno spostamento radiale di prova sui nodi della parete interna del vaso (8 mm) coincidenti con i punti di applicazione dello stent in riferimento alla sua posizione e geometria





ANALISI A GRANDI DEFORMAZIONI

# Analisi effettuate



# Prolasso fra le maglie dello stent



up i= distanza fra i punti i-esimi di prolasso e il lume vasale















#### Spostamento radiale [mm]



























# Conclusioni

### Analisi 1

#### Al variare del passo della maglia



# Conclusioni





Al variare del passo della maglia

#### **Coronary Cardiocoil stent**

All'aumentare del passo della maglia la percentuale di prolasso aumenta più del doppio





All'aumentare del passo della maglia la percentuale di prolasso aumenta più del doppio





Mantenendo costante il passo della maglia, facciamo variare lo spostamento radiale dello stent sulla parete vasale



Aumentando lo spostamento dello stent sulla parete del tessuto endoteliale aumenta la percentuale di prolasso





### Conclusioni

Analisi 3

Passo 1 mm Spostamento radiale 0.01 mm

#### Al variare della tipologia di stent



Il NIR è lo stent che evidenzia una percentuale di prolasso più bassa rispetto ai restanti stent Il Coronary Cardiocoil, avente una maglia solenoidale, è lo stent

che presenta un prolasso maggiore rispetto ai restanti stent

## Conclusioni finali

### Il prolasso vasale varia al variare della geometria dello stent

### La percentuale di prolasso aumenta all'aumentare del carico di prova e del passo dello stent (stent a maglia larga)

Una geometria a maglia più stretta è vantaggiosa poichè consente di ottenere (caso DES) una distribuzione più uniforme ed omogenea dell'agente attivo

# **SVILUPPI FUTURI**

 Comparare i risultati ottenuti con quelli ricavati considerando il modello non lineare iperelastico, i cui moduli elastici sono ricavati dalle curve di stress-strain

 Introduzione delle proprietà di viscoelasticità dell'arteria coronarica, al fine di osservare il comportamento del tessuto a lungo termine

### Grazie per l'attenzione ...