



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 341 224**

⑤1 Int. Cl.:
A61L 31/08 (2006.01)
A61F 2/06 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨6 Número de solicitud europea: **01957980 .4**
⑨6 Fecha de presentación : **17.07.2001**
⑨7 Número de publicación de la solicitud: **1305063**
⑨7 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2003**

⑤4 Título: **Endoprótesis intravascular con recubrimiento expansible.**

③0 Prioridad: **28.07.2000 US 221633 P**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2010

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2010

⑦3 Titular/es: **Blue Medical Devices B.V.**
Steenovenweg 19
5708 HN Helmond, NL

⑦2 Inventor/es: **Kirk, Matthew, P. y**
Venkatraman, Chandra

⑦4 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 341 224 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

Endoprótesis intravascular con recubrimiento expansible.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una endoprótesis intravascular que tiene una superficie recubierta con una capa biocompatible.

10 Antecedentes de la invención

Se conocen endoprótesis intravasculares en la técnica. Estas endoprótesis pueden tener una forma tubular. En la actualidad están disponibles en el mercado numerosos diseños de endoprótesis tubulares. Muchos de ellos comprenden una red de metal de tipo malla radialmente expansible, o bien en forma de una malla de alambre fino o de una pared de tubo en la que se ha cortado un patrón recurrente de orificios (por ejemplo, mediante un láser) para formar lo que se denomina una endoprótesis de tubo ranurado. Las endoprótesis también pueden tener una estructura de tipo resorte tubular expansible tal como lo que se denomina una endoprótesis helicoidal o una endoprótesis de anillo.

Una endoprótesis puede introducirse en una arteria según el siguiente método. Protegida por una funda, la endoprótesis se mueve por la lesión en la arteria. Una vez en su posición, la funda se retira de la endoprótesis. Mediante un catéter de balón la endoprótesis se expande completamente de manera radial. A continuación se retira el catéter. Por tanto, una endoprótesis debe ser lo suficientemente flexible como para pasar a través de la vasculatura sin causar daño. La endoprótesis debe ser lo suficientemente resistente como para soportar un vaso dañado y la endoprótesis debe sobrevivir al engarce sobre un catéter seguido de la expansión radial sin romperse o debilitarse. Estos requisitos rigurosos a menudo llevan a la elección de metal como material para las endoprótesis. El metal es preferiblemente acero inoxidable, titanio, tantalio, platino, nitinol o una aleación de níquel-titanio.

Sin embargo, los metales en general, y el acero inoxidable en particular, tienden a ser trombogénicos, es decir, los metales promueven la formación de coágulos de sangre. Las endoprótesis de metal también causan hiperplasia neointimal. Este es uno de los motivos por los que las superficies de las endoprótesis de la técnica anterior se han dotado de una capa biocompatible.

El documento WO-A-99/62572 del solicitante da a conocer una endoprótesis intravascular de metal, una gran parte de cuya superficie se ha recubierto con una capa biocompatible que contiene un material nanocompuesto de tipo diamante.

Aunque muestra una reducción sustancial de hiperplasia neointimal y trombogenicidad, el metal todavía puede estar en la superficie tras el engarce mencionado anteriormente seguido de una expansión de la endoprótesis. Esto puede llevar a reacciones adversas del tejido.

40 Sumario de la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una endoprótesis recubierta con una capa que tiene una mayor flexibilidad y expansibilidad.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una endoprótesis con una cobertura de recubrimiento al cien por cien.

Según la invención, se prevé una endoprótesis intravascular que tiene una superficie recubierta con una capa biocompatible. La capa contiene un material nanocompuesto de tipo diamante. El material nanocompuesto comprende carbono, hidrógeno, silicio y oxígeno como elementos constituyentes. La capa tiene una tensión que es inferior a 150 MPa, preferiblemente inferior a 120 MPa, y lo más preferiblemente inferior a 100 MPa para garantizar una expansibilidad o flexibilidad de la capa incluso tras el engarce sobre el catéter y tras la expansión desde el catéter.

El material nanocompuesto preferiblemente comprende una red de a-C:H interpenetrada con una red de a-Si:O.

El silicio está presente preferiblemente en una cantidad que oscila desde el 10 hasta el 40%. El oxígeno está presente preferiblemente en una cantidad que oscila desde el 8 hasta el 40%.

La capa se deposita preferiblemente mediante un método de deposición química en fase de vapor activada por plasma (*plasma assisted chemical vapour deposition* (PACVD)). Se evapora un material de precursor de siloxano y se somete a vacío, en el que el vapor se fragmenta e ioniza. Este precursor de siloxano proporciona los elementos constituyentes de carbono, hidrógeno, silicio y oxígeno en la capa. Preferiblemente, el precursor de siloxano se elige del grupo que consiste en hexametildisiloxano, octametildiclotetrasiloxano y tetrametildisiloxano. Este tipo de precursores proporciona - posiblemente en combinación con la adición de oxígeno a los vapores - grandes cantidades de enlaces Si-O en el material nanocompuesto depositado y se cree que esto proporciona los valores bajos de tensión y proporciona una mayor flexibilidad y expansibilidad a la capa.

Según una realización preferible de la invención, la capa con el material nanocompuesto cubre el cien por cien (100%) de la superficie. Lo más preferiblemente, la capa tiene un espesor mínimo de 50 nanómetros (nm). Esta cobertura al 100% puede obtenerse mediante una manera particular de fijar las endoprótesis durante el método de PACVD, tal como se describirá a continuación en el presente documento.

La cobertura al 100% junto con el alto grado de flexibilidad y expansibilidad sustancialmente reduce la probabilidad de que la capa se agriete o se desprenda durante las deformaciones mecánicas de la endoprótesis y reduce sustancialmente la probabilidad de que los iones metálicos se lixivien y den como resultado una reacción adversa del tejido.

Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá ahora en más detalle con referencia a los dibujos adjuntos en los que

- la figura 1 es un diagrama en vista superior que detalla un método de PACVD para recubrir una endoprótesis según la invención.

Descripción de las realizaciones preferidas de la invención

La figura 1 muestra los componentes principales requeridos para llevar a cabo un método de PACVD para recubrir una endoprótesis según la invención. 10 es la cámara de deposición en fase de vapor, 12 es la cámara de generación de plasma, 14 es una entrada para vapor de siloxano, 16 es un electrodo de tungsteno calentado de manera resistiva, 17 es una válvula de bomba de vacío y 18 es una platina giratoria. Varillas o barras 20 están fijadas a la platina 18. Las varillas 20 contienen tuercas roscadas 22. Las tuercas roscadas 22 sujetan un hilo de acero inoxidable 24 con un diámetro de aproximadamente 0,13 mm. La distancia entre el hilo de acero 24 y la platina 18 es de aproximadamente 3 cm. Las endoprótesis 26 están suspendidas sobre el hilo de acero 24. Pueden recubrirse de esta manera múltiples endoprótesis 26 usando un trozo de hilo de acero 24 para cada endoprótesis 26 y un par de varillas 20, una en cada extremo de la endoprótesis 26.

El material de precursor de siloxano se evapora fuera de la cámara de vacío y el vapor de siloxano se introduce en la cámara de vacío 10 a través de la entrada 14. Los iones y radicales fragmentados se depositan sobre la endoprótesis 26 con bombardeo de iones de argón simultáneo dando como resultado una capa de nanocompuesto de tipo diamante amorfo.

Se consigue una limpieza por plasma de argón de baja energía de piezas de la endoprótesis a través de la polarización de las endoprótesis 26 con una polarización RF de baja frecuencia antes de depositar la película. Esto se realiza para mejorar la adhesión. Entonces se apaga la polarización RF durante la deposición de película de carbono. Parámetros de deposición típicos son los siguientes:

- presión de vacío: 8×10^{-4} a 30×10^{-4} Torr
- polarización RF: 0 a 100 voltios
- tiempo de deposición: 10 a 15 minutos
- tipo de precursor: hexametildisiloxano (endoprótesis de la invención) y 2,3,4-trifenil-nonametil-pentasiloxano (endoprótesis de la técnica anterior)
- flujo líquido de siloxano: 0,05 a 0,13 gramos por minuto
- flujo de argón: 12 a 21 sccm

La endoprótesis 26 puede moverse libremente a lo largo del eje del hilo de acero 24 durante la deposición a medida que la platina 18 gira a una velocidad de 7 revoluciones por minuto. Por consiguiente, la endoprótesis 26 no se sujeta en una posición estática. Esto da como resultado una cobertura al 100% de la superficie de la endoprótesis 26.

Desde una perspectiva más amplia, todo método de deposición en el que la endoprótesis 26 no se sujeta de manera estática en una posición fija es adecuado. Un método de deposición de este tipo podría realizarse, por ejemplo, sujetando la endoprótesis fijada en puntos predeterminados durante un periodo parcial del tiempo de deposición y sujetando la endoprótesis fijada en otros puntos predeterminados durante otros periodos del tiempo de deposición.

Para determinar si las endoprótesis 26 se han recubierto sobre la superficie completa (cobertura al 100%), se utilizó microscopía óptica para determinar si estaba presente coloración. Se entiende por el presente documento que coloración indica la presencia de un recubrimiento. Con un método de deposición tal como se ha ilustrado anteriormente en el presente documento en la figura 1, se observó coloración en las superficies tanto radialmente internas como externas

de la endoprótesis. Esto contrasta con la enseñanza de que durante la deposición la endoprótesis de metal 26 formaría lo que se denomina una pantalla de Faraday que impediría que los plasmas entrasen en el interior de la endoprótesis e impediría que la superficie radialmente interna se recubriera.

- 5 Con el fin de probar la flexibilidad de la capa depositada, se usó un catéter de balón para expandir las endoprótesis desde un diámetro de 1,5 mm hasta uno de 2,5 mm. Esta prueba simula las condiciones que experimentaría una endoprótesis recubierta cuando se insertan dentro de una arteria. Se usó un microscopio electrónico de barrido para observar cualquier agrietamiento o delaminación del recubrimiento antes y después de la expansión de la endoprótesis.

10

Técnica anterior

- Al recubrir las endoprótesis como en la técnica anterior, usando un precursor de tipo pentasiloxano y variando la polarización RF desde 0 hasta 100 V en las muestras, se demostró rápidamente que los recubrimientos depositados usando el precursor de pentasiloxano en diferentes condiciones de deposiciones dio como resultado películas que presentaban una gran cantidad de desprendimiento y delaminación del recubrimiento tras la expansión. Este desprendimiento y delaminación aumenta el riesgo de lixiviación de iones metálicos y el riesgo de reacciones trombogénicas y de hiperplasia neointimal.

- 20 Las propiedades de película de la capa de nanocompuesto de carbono de tipo diamante depositada se han medido en muestras de control que se incluían en las deposiciones. La tabla 1 a continuación proporciona un intervalo de valores medidos. Los valores de espesor se midieron en probetas testigo planas colocadas a la misma elevación que la endoprótesis durante la deposición. Las mediciones de dureza se realizaron usando nanoindentación sobre probetas testigo. Se tomaron medidas de tensión sobre obleas de silicio usando el método de Stoney. Este método se da a conocer en G. G. Stoney, "The Tension of Metallic Films Deposited by Electrolysis", Proceedings of the Royal Society of London, A82, 1909, p172-175.

30

TABLA 1

Técnica anterior: Propiedades de película basada en carbono expansible usando precursor de pentasiloxano

35

| Propiedad de película | Intervalo |
|-----------------------|-----------------|
| espesor | 160 nm a 670 nm |
| dureza | 3 Gpa a 8 GPa |
| tensión | 180 MPa-260 MPa |
| contenido en Si | 10-30% |
| contenido en O | 5-20% |

45

50 Invención

- Al usar un precursor alternativo de manera que tenía un mayor número de enlaces Si-O que el material de precursor de pentasiloxano, los inventores pensaron que el aumento de enlaces Si:O podría dar como resultado una película más flexible. Esto es porque el aumento del contenido en Si-O en películas duras basadas en carbono da como resultado una tensión de película menor. También se pensó que esta tensión menor era esencial para hacer que las películas fueran expansibles y flexibles. Se utilizó un precursor de hexametildisiloxano para conseguir la película con mayor contenido en Si-O. Se midieron propiedades de película tales como dureza, espesor y tensión de película sobre muestras de control que se incluían en las deposiciones. La tabla 2 a continuación proporciona un intervalo de valores medidos para este recubrimiento particular.

60

65

TABLA 2

Invención: Espesor, dureza y tensión de película basada en carbono expansible (invención)

| Propiedad de película | Intervalo |
|-----------------------|-------------|
| Espesor | 80 a 120 nm |
| Dureza | 3 a 6 Gpa |
| Tensión | < 100 MPa |
| Contenido en Si | 10-40% |
| Contenido en O | 8-40% |

Junto a un precursor de hexametildisiloxano, también pueden usarse otros precursores, tal como octametildiclotetrasiloxano y tetrametildisiloxano. La adición de O₂ a estos vapores durante el proceso PACVD también aumentará la cantidad de enlaces Si-O.

Utilizando parámetros de recubrimiento y técnicas de fijación específicos, se recubrieron endoprótesis de manera satisfactoria con una película flexible y completamente encapsulante. La ventaja de estas películas basadas en carbono respecto a las películas de carbono de tipo diamante tradicionales es la inclusión de grandes cantidades de enlaces Si:O que son responsables de la flexibilidad, expansibilidad mejorada y menor tensión del recubrimiento aplicado. Debido a estas características, la adhesión del recubrimiento a la endoprótesis es excelente incluso tras la expansión de la endoprótesis en casi el 100%. Mediante la optimización de las condiciones de deposición fue posible producir una película dura de baja tensión que potencialmente podría usarse en endoprótesis u otras aplicaciones biomédicas relacionadas.

REIVINDICACIONES

1. Endoprótesis intravascular que tiene una superficie recubierta con una capa biocompatible, conteniendo dicha
 5 capa un material nanocompuesto de tipo diamante, comprendiendo dicho material nanocompuesto carbono, hidróge-
 no, silicio y oxígeno como elementos constituyentes, estando presente el silicio en una cantidad que oscila desde el
 10 10 hasta el 40% y estando presente el oxígeno en una cantidad que oscila desde el 8 hasta el 40%, pudiendo obte-
 nerse dichos elementos constituyentes de carbono, hidrógeno, silicio y oxígeno a partir de la descomposición de un
 precursor, eligiéndose dicho precursor del grupo que consiste en hexametildisiloxano, octametilcyclotetrasiloxano y
 tetrametildisiloxano, teniendo dicha capa una tensión inferior a 150 MPa para garantizar una expansibilidad completa.

2. Endoprótesis según la reivindicación 1, en la que dicha tensión es inferior a 100 MPa.

3. Endoprótesis según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho material nanocompuesto comprende una red de a-
 15 C:H interpenetrada con una red de a-S:O.

4. Endoprótesis según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha capa cubre el cien por cien
 de la superficie.

20 5. Endoprótesis según la reivindicación 4, en la que dicha capa tiene un espesor mínimo de 50 nm.

6. Método para proporcionar una superficie de una endoprótesis intravascular con una capa biocompatible, con-
 teniendo dicha capa un material nanocompuesto de tipo diamante, comprendiendo dicho material nanocompuesto
 25 carbono, hidrógeno, silicio y oxígeno como elementos constituyentes, estando presente el silicio en una cantidad que
 oscila desde el 10 hasta el 40% y estando presente el oxígeno en una cantidad que oscila desde el 8 hasta el 40%,
 teniendo dicha capa una tensión inferior a 150 MPa, comprendiendo dicho método la deposición mediante una de-
 posición química en fase de vapor asistida por plasma de un precursor de siloxano elegido del grupo que consiste en
 hexametildisiloxano, octametilcyclotetrasiloxano y tetrametildisiloxano.

30 7. Método según la reivindicación 6, en el que dicho material nanocompuesto comprende una red de a-C:H inter-
 penetrada con una red de a-S:O.

8. Método según la reivindicación 6 ó 7, en el que dicha capa cubre el cien por cien de la superficie.

35 9. Método según la reivindicación 8, en el que dicha capa tiene un espesor mínimo de 50 nm.

40

45

50

55

60

65

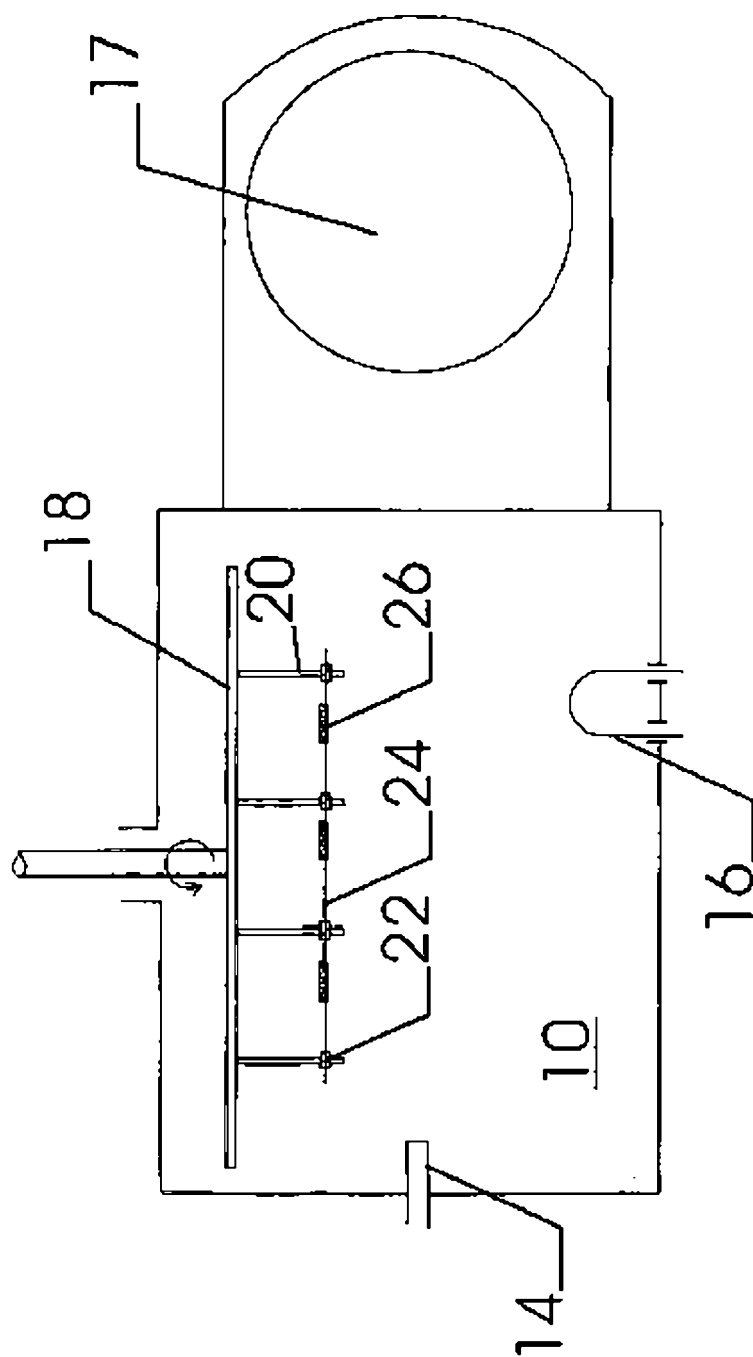


Fig. 1