



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 311 000**

(51) Int. Cl.:  
**A61F 2/06** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **00978735 .9**

(96) Fecha de presentación : **16.11.2000**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1233725**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.08.2002**

(54) Título: **Dispositivo endoluminal que muestra una endotelización mejorada y procedimiento de fabricación del mismo.**

(30) Prioridad: **19.11.1999 US 443929**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.02.2009**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.02.2009**

(73) Titular/es: **Advanced Bio Prosthetic Surfaces, Ltd.**  
**4778 Research Drive**  
**San Antonio, Texas 78240, US**

(72) Inventor/es: **Palmaz, Julio, C.;**  
**Sprague, Eugene, A.;**  
**Simon, Christina;**  
**Marton, Denes;**  
**Wiseman, Roger, W. y**  
**Banas, Christopher, E.**

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 311 000 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

Dispositivo endoluminal que muestra una endotelización mejorada y procedimiento de fabricación del mismo.

## 5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere generalmente a dispositivos médicos endoluminales implantables que entran en contacto con tejidos y fluidos biológicos en por lo menos una superficie del dispositivo médico. Más particularmente, la presente invención se refiere a los stent endoluminales que se implantan en conductos anatómicos utilizando técnicas mínimamente invasivas. Los stent endoluminales se utilizan frecuentemente tras la angioplastia con el fin de proporcionar un soporte estructural para un vaso sanguíneo y de reducir la incidencia de reestenosis tras la angioplastia con balón percutánea. Un ejemplo principal de la presente invención son los stent endovasculares que se introducen en un sitio de enfermedad o traumatismo dentro de la vasculatura corporal desde una ubicación de introducción alejada del sitio de enfermedad o traumatismo utilizando un catéter de introducción, se hacen pasar a través de la vasculatura que comunica entre la ubicación de introducción alejada y el sitio de enfermedad o traumatismo y se extraen del catéter de introducción en el sitio de enfermedad o traumatismo para mantener la permeabilidad del vaso sanguíneo en el sitio de enfermedad o traumatismo.

Aunque la utilización de stent endoluminales ha disminuido satisfactoriamente la tasa de reestenosis en los pacientes sometidos a angioplastia, se ha descubierto que continúa existiendo una tasa de reestenosis significativa incluso con la utilización de stent endoluminales. Generalmente, se cree que la tasa de reestenosis tras la colocación del stent se debe, en su mayor parte, a una incapacidad de la capa endotelial para volver a crecer sobre el stent y a la incidencia de crecimiento de la neoíntima relacionada con las células del músculo liso en las superficies lumenales del stent. La lesión en el endotelio, el revestimiento no trombogénico natural de la luz de las arterias, es un factor significativo que contribuye a la reestenosis en el sitio de un stent.

La pérdida endotelial expone las proteínas de las paredes de las arterias trombogénicas que, junto con la naturaleza generalmente trombogénica de muchos materiales protésicos, tales como acero inoxidable, titanio, tantaló, nitinol, etc. utilizados habitualmente en la fabricación de stent, inicia la deposición de plaquetas y la activación de la cascada de coagulación, lo que da como resultado la formación de trombos, que oscilan desde el recubrimiento de la superficie luminal del stent hasta un trombo oclusivo. Adicionalmente, la pérdida endotelial en el sitio del stent se ha implicado en el desarrollo de hiperplasia de la neoíntima en el sitio del stent. En consecuencia, la reendotelización rápida de la pared de las arterias con la endotelización concomitante de las superficies del dispositivo implantado que entran en contacto con la sangre o fluido corporal, se considera crítica para mantener la permeabilidad de la vasculatura y para evitar la trombosis de flujo bajo.

En la actualidad, la mayoría de los stent endoluminales están fabricados a partir de acero inoxidable, que se sabe que es trombogénico. Con el fin de reducir la trombogenicidad del acero inoxidable y de mantener perfiles de dimensión suficientes para la colocación del catéter, la mayoría de los stent minimizan el área superficial de metal que entra en contacto con la sangre, con el fin de minimizar la formación de trombos tras la implantación. Así, con el fin de reducir la respuesta trombogénica a la implantación del stent, así como de reducir la formación de hiperplasia de la neoíntima, sería ventajoso aumentar la tasa a la que migran las células endoteliales del endotelio proximal y distal hasta el sitio del stent y la cobertura endotelial de la superficie luminal del stent que está en contacto con el flujo sanguíneo a través de la vasculatura.

La superficie de un material sólido, homogéneo puede conceptualizarse como que presenta uniones intermoleculares e interatómicas insaturadas que forman un plano reactivo listo para interactuar con el entorno. En la práctica, una superficie perfectamente limpia es inalcanzable debido a la adsorción inmediata de especies transportadas por el aire, con la exposición al aire ambiental, de O, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, NO, hidrocarburos y otras moléculas reactivas más complejas. La reacción con el oxígeno implica la formación de óxidos en una superficie de metal, un proceso autolimitativo conocido como pasivación. Una superficie oxidada también es reactiva con el aire, mediante la adsorción de compuestos orgánicos sencillos transportados por el aire. Suponiendo la existencia de material a granel de composición de superficie y subsuperficie homogénea, el oxígeno y los hidrocarburos puede adsorberse homogéneamente. Por tanto, la exposición adicional a otro entorno, tal como el compartimento vascular, puede ir seguida por una respuesta biológica uniforme.

Los dispositivos vasculares metálicos actuales, tales como los stent, están compuestos por metales a granel preparados mediante procedimientos convencionales, y los precursores de stent, tales como hipotubos, se preparan con muchas etapas cada una de las cuales introduce ayudas de procesamiento para los metales. Por ejemplo, las olefinas atrapadas mediante estirado en frío y transformadas en depósito de carbono elemental o carburos mediante tratamiento térmico, normalmente producen grandes zonas ricas en carbono en tubos de acero inoxidable 316L fabricados mediante un procedimiento de estirado en frío. Los stent convencionales presentan una marcada heterogeneidad de superficie y subsuperficie que resulta de los procedimientos de fabricación (transferencia de material de fricción a partir del maquinado, inclusión de lubricantes, segregación química procedente de los tratamientos térmicos). Esto da como resultado la formación de inclusiones en superficie y subsuperficie con la composición química y, por tanto, la diferente reactividad del material a granel. Por tanto, la oxidación, la contaminación orgánica, la interacción electrolítica y con agua, la adsorción de proteínas y la interacción celular pueden alterarse sobre la superficie de tales puntos de inclusión. La impredecible distribución de inclusiones tales como las mencionadas anteriormente proporciona una

superficie heterogénea impredecible e incontrolada disponible para su interacción con células y proteínas plasmáticas. Específicamente, estas inclusiones interrumpen el patrón de distribución regular de las cargas electrostáticas y la energía libre de superficie sobre la superficie del metal que determinan la naturaleza y el grado de la interacción con proteínas plasmáticas. Las proteínas plasmáticas se depositan de manera no específica sobre las superficies según su afinidad relativa por zonas polares o no polares y su concentración en sangre. Un proceso de sustitución conocido como el efecto Vroman, Vroman L. The importance of surfaces in contact phase reactions, *Seminars of Thrombosis and Hemostasis* 1987; 13(1):79-85, determina una sustitución secuencial dependiente del tiempo de las proteínas predominantes en una superficie artificial, comenzando por albúmina, seguido por IgG, fibrinógeno y terminando por cininógeno de alto peso molecular. Pese a esta variabilidad, algunas de las proteínas adsorbidas presentan receptores disponibles para la unión celular y, por tanto, constituyen sitios de adhesión.

Los ejemplos son: glucoproteína IIb-IIa receptora de fibrinógeno para plaquetas y secuencia RGD de fibronectina para muchas células sanguíneas activadas. Dado que la cobertura de una superficie artificial con células endoteliales es un criterio de valoración favorable en el proceso de curación, es deseable favorecer la endotelización en la fabricación del dispositivo vascular implantable.

Normalmente, las células endoteliales (CE) migran y proliferan para cubrir zonas desnudas hasta que se logra la confluencia. La migración, cuantitativamente más importante que la proliferación, continúa con el flujo sanguíneo normal aproximadamente a una tasa de  $25 \mu\text{m}/\text{h}$  o 2,5 veces el diámetro de una CE, que es nominalmente de  $10 \mu\text{m}$ . Las CE migran mediante un movimiento de rodadura de la membrana celular, coordinado mediante un complejo sistema de filamentos intracelulares unidos a agrupaciones de unión a la membrana celular, los receptores de integrina, puntos de contacto específicamente focales. Las integrinas dentro de los sitios de contacto focales se expresan según complejos mecanismos de señalización y finalmente se acoplan a secuencias específicas de aminoácidos en moléculas de adhesión a sustrato (tales como RGD, mencionada anteriormente). Una CE presenta aproximadamente el 16-22% de su superficie celular representada por agrupaciones de integrina, Davies P.R., Robotewskyi A., Griem M.L. Endothelial cell adhesion in real time. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2640-2652, Davies, P.R., Robotewski, A., Griem, M.L., Qualitative studies of endothelial cell adhesion, *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 2031-2038. Éste es un proceso dinámico, que implica más de un 50% de remodelación en 30 minutos. Los contactos de adhesión focal varían en tamaño y distribución, pero el 80% de ellos miden menos de  $6 \mu\text{m}^2$ , siendo la mayoría de ellos de aproximadamente  $1 \mu\text{m}^2$ , y tienden a alargarse en la dirección del flujo y a concentrarse en los bordes principales de la célula. Aunque el proceso de reconocimiento y señalización para determinar la respuesta específica del receptor de unión a los sitios de unión se entiende de manera incompleta, la disponibilidad regular de los sitios de unión, más probablemente que no, influiría favorablemente en la unión y la migración. Es probable que la distribución irregular o impredecible de los sitios de unión, que podría producirse como resultado de diversas inclusiones, con separación igual o menor a una longitud de célula completa, determine condiciones de unión hostiles y favorables alternas a lo largo de la trayectoria de una célula que migra. Estas condiciones pueden variar desde una fuerza de unión y una velocidad de migración óptimas hasta un esfuerzo de retención insuficiente para mantener la unión, dando como resultado el desprendimiento de las células en condiciones de flujo arterial. Debido a los procedimientos de fabricación actuales, los dispositivos vasculares implantables actuales muestran una variabilidad tal en la composición de superficie tal como se determina mediante técnicas sensibles de superficie tales como microscopía de fuerza atómica, espectroscopía fotoelectrónica de rayos X y espectrometría de masas de iones secundarios con detección mediante tiempo de vuelo.

Ha habido numerosos intentos de aumentar la endotelización de stent implantados, incluyendo recubrir el stent con un material polimérico (patente US nº 5.897.911), conferir un recubrimiento de carbono de tipo diamante sobre el stent (patente US nº 5.725.573), unir covalentemente restos hidrófobos a una molécula de heparina (patente US nº 5.955.588), recubrir un stent con una capa de nitrato de circonio u óxido de circonio de azul a negro (patente US nº 5.649.951), recubrir un stent con una capa de carbono turboestrático (patente US nº 5.387.247), recubrir la superficie de contacto con el tejido de un stent con una fina capa de un metal del grupo VB (patente US nº 5.607.463), conferir un recubrimiento poroso de titanio o de una aleación de titanio, tal como aleación de Ti-Nb-Zr, en la superficie de un stent (patente US nº 5.690.670), recubrir el stent, en condiciones ultrasónicas, con un agente sintético o biológico, activo o inactivo, tal como heparina, factor de crecimiento derivado del endotelio, factores de crecimiento vasculares, silicona, poliuretano o politetrafluoroetileno, patente US nº 5.891.507), recubrir un stent con un compuesto de silano con funcionalidad de vinilo, después formar un polímero de injerto mediante polimerización con los grupos vinilo del compuesto de silano (patente US nº 5.782.908), injertar monómeros, oligómeros o polímeros sobre la superficie de un stent utilizando radiación de infrarrojos, radiación de microondas o polimerización a alto voltaje para conferir la propiedad del monómero, oligómero o polímero al stent (patente US nº 5.932.299). Así, los problemas de trombogenicidad y reendotelización asociados con los stent se han tratado en la técnica de varias formas que cubren el stent con una cobertura o bien biológicamente activa o bien inactiva que es menos trombogénica que el material del stent y/o que presenta una capacidad aumentada para potenciar la reendotelización del sitio del stent. Sin embargo, estas soluciones requieren todas ellas la utilización de stent existentes como sustratos para la derivatización o la modificación de la superficie, y cada una de las soluciones da como resultado una estructura sesgada o laminada construida sobre el sustrato del stent. Estos stent recubiertos de la técnica anterior son susceptibles de deslaminación y/o agrietamiento del recubrimiento cuando se producen tensiones mecánicas de la colocación del catéter transluminal y/o expansión radial *in vivo*. Además, dado que estos stent de la técnica anterior emplean recubrimientos aplicados a los stent fabricados según las técnicas de formación de stent convencionales, por ejemplo, metales de conformación en frío, el sustrato de stent subyacente está caracterizado por heterogeneidades no controladas en la superficie del mismo. Así, los recubrimientos simplemente se colocan sobre la superficie heterogénea del stent y se adaptan inherentemente a las heterogeneidades en la superficie del stent y reflejan estas heterogeneidades en la superficie de contacto con la sangre.

del recubrimiento resultante. Esto es conceptualmente similar a añadir un recubrimiento de pintura fresca sobre un recubrimiento antiguo de pintura con ampollas, el recubrimiento fresco se adaptará a las ampollas y finalmente a la propia ampolla y se deslaminará del sustrato subyacente.

El documento WO 99/62432 da a conocer un dispositivo médico de película fina endovascular que comprende una funda conformada construida de una aleación con memoria de forma que puede experimentar deformación de forma *in situ* repetidamente entre dos formas predeterminadas específicas, en función de un estímulo aplicado. Las películas finas de la aleación con memoria de forma se forman utilizando procedimientos de deposición a vacío, tales como pulverización catódica. Los procedimientos dados a conocer dan como resultado películas finas que presentan una estructura cristalina desordenada con pequeñas cantidades de precipitados.

La presente invención supone crear materiales diseñados específicamente para la fabricación de stent y otros dispositivos intravasculares. La fabricación de stent y otros dispositivos intravasculares está controlada para lograr un patrón molecular y atómico regular, homogéneo de distribución a lo largo de su superficie. Esto evita las marcadas variaciones en la composición de la superficie, que crearían un patrón de adsorción orgánica y oxidación predecible y presentarían una interacción predecible con agua, electrolitos, proteínas y células. Particularmente, la migración de las CE se apoyaría por una distribución homogénea de dominios de unión que sirven como sitios de unión a las células naturales o implantados, con el fin de potenciar la migración y la unión libre de obstáculos. Basándose en los mecanismos de unión observados de las CE, tales dominios de unión presentarían un patrón de repetición a lo largo de la superficie de contacto con la sangre no inferior a un radio de  $1\ \mu\text{m}$  y una separación de borde a borde de  $2\ \mu\text{m}$  entre los dominios de unión. Idealmente, la separación entre dominios de unión es inferior al diámetro nominal de una célula endotelial con el fin de garantizar que en cualquier momento dado, una parte de una célula endotelial esté en proximidad con un dominio de unión.

## Sumario de la invención

Según la presente invención, se proporciona un dispositivo endoluminal implantable que está fabricado a partir de materiales que presentan una superficie de contacto con la sangre que es sustancialmente homogénea en la constitución de material. Más particularmente, la presente invención proporciona un stent endoluminal que está fabricado a partir de un material que presenta heterogeneidades controladas a lo largo de la superficie de flujo de sangre del stent. Las heterogeneidades que están controladas en la presente invención incluyen: tamaño de grano, fase de grano, composición del material de grano, composición del material del stent y topografía de la superficie en la superficie de flujo de sangre del stent. Adicionalmente, la presente invención proporciona procedimientos de preparación de un stent endoluminal que presenta heterogeneidades controladas en el material del stent a lo largo de la superficie de flujo de sangre del stent.

## Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una representación esquemática de heterogeneidades controladas en el stent de la invención.

La figura 2 es una micrografía de heterogeneidades no controladas presentes en material de stent de la técnica anterior.

## Descripción detallada de las formas de realización preferidas

La interacción de las proteínas de la sangre con las superficies de dispositivos endoluminales parece ser una etapa inicial en una cadena de acontecimientos que conducen a la incorporación tisular del dispositivo endovascular. La presente invención se basa, en parte, en la relación entre la energía de superficie del material utilizado para preparar el dispositivo endoluminal y la adsorción de proteínas en la superficie del dispositivo endoluminal. Los presentes inventores han encontrado que existe una relación entre la energía libre de superficie y la adsorción de proteínas sobre metales utilizados comúnmente en la fabricación de dispositivos endoluminales. Además, se ha encontrado que fuerzas electrostáticas específicas residentes en la superficie de los stent endoluminales de metal influyen en las interacciones sanguíneas con la superficie del stent y la pared vascular.

Según la presente invención, se proporciona un stent que está fabricado de un material que presenta propiedades de superficie sustancialmente homogéneas, específicamente energía de superficie y carga electrostática, a través de la superficie de contacto con la sangre del stent. Los procedimientos de fabricación actuales para fabricar stent endoluminales no logran las propiedades de material deseadas de la presente invención. Tal como se trató anteriormente, los stent se fabrican a partir de metales a granel que se procesan de una manera que introduce ayudas de procesamiento en el metal.

En la actualidad, los stent se preparan a partir de hipotubos formados de metales a granel, mediante el mecanizado de una serie de ranuras o patrones en el hipotubo para adaptarse a la expansión radial en un tubo de metal de acero inoxidable o tejiendo hilos en un patrón de malla. Según la presente invención, un stent con una constitución de metal sustancialmente homogénea, que muestra propiedades de superficie sustancialmente homogéneas, se prepara confiriendo un patrón de stent, adecuado para preparar o bien un balón expandible o bien un stent que se expande por sí mismo, sobre un sustrato y depositando el metal que forma el stent sobre el patrón de stent mediante una metodología de deposición que produce un metal que presenta heterogeneidades controladas. Las metodologías de

deposición adecuadas, tal como se conocen en las técnicas de fabricación de recubrimiento a vacío y microelectrónicas y que se incorporan A la presente memoria como referencia, son la deposición de plasma y la deposición física en fase de vapor que se utilizan para conferir una capa de metal sobre el patrón de stent.

La presente invención consiste en un stent compuesto de un material a granel que presenta heterogeneidades controladas en la superficie luminal del mismo. Las heterogeneidades se controlan mediante la fabricación del material a granel del stent para que presente tamaños de grano definidos que producen zonas o sitios a lo largo de la superficie de los stent que presentan capacidad óptima de unión a proteínas. Las propiedades deseables desde el punto de vista de las características del stent de la invención son: (a) propiedades mecánicas óptimas compatibles con o que superan los criterios de aprobación normativos, (b) minimización de defectos, tales como defectos de perforación o agrietamiento, (c) una resistencia a la fatiga de 400 MM ciclos tal como se mide mediante pruebas aceleradas simuladas, (d) resistencia a la corrosión, (e) biocompatibilidad sin presentar impurezas biológicamente significativas en el material, (f) una superficie abluminal sustancialmente no friccional para facilitar el seguimiento y el cruzamiento vascular atraumático y compatible con técnicas transcáteter para la introducción del stent, (g) radiopaca en sitios seleccionados y compatible con RMN, (h) presentar una superficie luminal que está optimizada para energía de superficie y microtopografía, (i) coste de material y fabricación mínimo compatible con el logro de propiedades de material deseadas y 0) altos rendimientos de procedimiento.

Según la presente invención, las propiedades anteriores se logran mediante la fabricación de un stent mediante las mismas metodologías de deposición de metales que se utilizan y son convencionales en las técnicas de recubrimiento a vacío de microelectrónica y nanofabricación y que se incorporan a la presente memoria como referencia. Según la presente invención, las metodologías de deposición preferidas incluyen técnicas de deposición por evaporación asistida por haz de iones y pulverización catódica. En la deposición por evaporación asistida por haz de iones es preferible emplear evaporación térmica por haz de electrones dual y simultánea con bombardeo iónico simultáneo del sustrato utilizando un gas inerte, tal como argón, xenón, nitrógeno o neón. El bombardeo con un gas inerte, tal como iones de argón, sirve para reducir el contenido de vacío mediante el aumento de la densidad de empaquetamiento atómico en el material depositado durante la deposición. El contenido de vacío reducido en el material depositado permite que las propiedades mecánicas de ese material depositado sean similares a las propiedades del material a granel. Pueden lograrse tasas de deposición de hasta 20 nm/s utilizando técnicas de deposición por evaporación asistida por haz de iones.

Cuando se emplean técnicas de pulverización catódica, puede depositarse una película de acero inoxidable de 200 micrómetros de espesor en un plazo de aproximadamente 4 horas de tiempo de deposición. Con la técnica de pulverización catódica, es preferible emplear un objetivo de pulverización catódica cilíndrico, una única fuente circunferencial que rodea concéntricamente al sustrato que se mantiene en una posición coaxial dentro de la fuente. Procedimientos de deposición alternativos que pueden emplearse para formar el stent según la presente invención son arco catódico, ablación láser y deposición directa con haz de iones. Cuando se emplean metodologías de deposición a vacío, la estructura cristalina de la película depositada afecta a las propiedades mecánicas de la película depositada. Estas propiedades mecánicas de la película depositada pueden modificarse mediante el tratamiento tras el procedimiento, tal como por ejemplo, recocido, tratamiento con alta presión o extinción con gas.

Los materiales para preparar el stent de la invención se seleccionan por sus propiedades mecánicas, de biocompatibilidad, es decir, resistencia a la tracción, límite de elasticidad y su facilidad de deposición, incluyen los siguientes: titanio, vanadio, aluminio, níquel, tántalo, zirconio, cromo, plata, oro, silicio, magnesio, niobio, escandio, platino, cobalto, paladio, manganeso, molibdeno elementales y aleaciones de los mismos, tales como aleaciones de zirconio-titanio-tántalo, nitinol y acero inoxidable.

Durante la deposición, la presión de la cámara, la presión de deposición y la presión parcial de los gases de procedimiento se controlan para optimizar la deposición de las especies deseadas sobre el sustrato. Tal como se conoce en las técnicas de fabricación microelectrónica, nanofabricación y recubrimiento a vacío, se controlan tanto los gases reactivos como los no reactivos y las especies gaseosas inertes o no reactivas introducidas en la cámara de deposición normalmente son argón y nitrógeno. El sustrato puede ser o bien estacionario o bien móvil, o bien se hace girar alrededor de su eje longitudinal o bien se mueve en un plano X-Y dentro del reactor para facilitar la deposición o la configuración del material depositado sobre el sustrato. El material depositado puede depositarse o bien como una película sólida uniforme sobre el sustrato, o bien configurarse (a) confiriendo o bien un patrón positivo o bien negativo sobre el sustrato, tal como mediante técnicas de grabado o fotolitografía aplicadas a la superficie del sustrato para crear una imagen positiva o negativa del patrón deseado o bien (b) utilizando una máscara o conjunto de máscaras que o bien son estacionarias o bien móviles con respecto al sustrato para definir el patrón aplicado al sustrato. La configuración puede emplearse para lograr geometrías terminadas complejas del stent resultante, tanto en el contexto de la orientación espacial del patrón así como del espesor del material en diferentes regiones de la película depositada, tal como variando el espesor de la pared del material a lo largo de su longitud para engrosar secciones en los extremos proximal y distal del stent para evitar el abocinado de los extremos del stent con la expansión radial del stent.

El stent puede extraerse del sustrato tras la formación del stent mediante cualquiera de una variedad de procedimientos. Por ejemplo, el sustrato puede extraerse mediante medios químicos, tales como grabado o disolución, mediante ablación, mediante mecanizado o mediante energía ultrasónica. Alternativamente, puede depositarse una capa de sacrificio de un material, tal como carbono o aluminio, de manera intermedia entre el sustrato y el stent y puede eliminarse la capa de sacrificio mediante fusión, medios químicos, ablación, mecanizado u otros medios adecuados para liberar el stent del sustrato.

El stent resultante puede someterse entonces a procesamiento tras la deposición para modificar la estructura cristalina, tal como mediante recocido, o para modificar la topografía de la superficie, tal como mediante grabado para afectar y controlar las heterogeneidades en la superficie de flujo de sangre del stent.

## 5 Ejemplo 1

### *Formación de stent mediante pulverización catódica*

Se introduce un sustrato cilíndrico de cerámica en una cámara de deposición con capacidades de limpieza del sustrato por descarga luminiscente y deposición por pulverización catódica de carbono y acero inoxidable. Se evacua la cámara de deposición hasta una presión inferior a o igual a  $3 \times 10^{-5}$  Pa ( $2 \times 10^{-7}$  Torr). Se lleva a cabo la limpieza previa del sustrato a vacío mediante descarga luminiscente. Se controla la temperatura del sustrato para lograr una temperatura de entre aproximadamente 300 y 1100 grados centígrados. Se aplica un voltaje de polarización de entre -1000 y +1000 voltios al sustrato suficiente para hacer que las especies energéticas que llegan a la superficie del sustrato presenten una energía hipértérmica de entre 0,1 eV y aproximadamente 700 eV, preferiblemente de entre 5-50 eV. Las fuentes de deposición son circunferenciales y están orientadas para depositar desde el objetivo circunferencialmente alrededor del sustrato.

Durante la deposición, se mantiene la presión de deposición entre 0,01 y 1 Pa (entre 0,1 y 10 mTorr). Se deposita circunferencialmente sobre el sustrato una capa de sacrificio de carbono de espesor sustancialmente uniforme ( $\pm$  el 5%) de entre 10 y 500 Angstroms. Tras depositar la capa de carbono, se deposita una película cilíndrica de acero inoxidable sobre la capa de carbono de sacrificio sobre el sustrato cilíndrico a una tasa de deposición de entre aproximadamente 10 y 100 micrómetros/hora. Tras la formación de la película de acero inoxidable, se retira el sustrato de la cámara de deposición y se calienta hasta volatilizar la capa de carbono de sacrificio intermedia entre el sustrato y la película. Tras eliminar la capa intermedia de carbono, se elimina la película de acero inoxidable del sustrato y muestra propiedades de material similares al objetivo de acero inoxidable a granel y propiedades de superficie caracterizadas por heterogeneidades controladas en el tamaño de grano, la composición del material y la topografía de la superficie. Entonces se mecaniza una serie de patrones en la película de acero inoxidable resultante para formar un stent mediante mecanizado por descarga eléctrica (EDM) o corte por láser de la película.

## 30 Ejemplo 2

### *Formación de stent mediante pulverización catódica*

Se siguen las mismas condiciones de operación que en el ejemplo 1, excepto que el sustrato es tubular y se selecciona para que presente un coeficiente de expansión térmica diferente del del stent resultante. No se deposita ninguna capa intermedia de carbono de sacrificio sobre el sustrato, y la superficie externa del sustrato se somete a grabado con un patrón de rebajes que definen un patrón de stent deseado. El sustrato se monta en una plantilla de rotación dentro de la cámara de deposición y se hace girar a una velocidad uniforme durante la deposición. Se utiliza tántalo como material objetivo y se deposita en los rebajes del sustrato a partir de una única fuente estacionaria. Tras la deposición, se controlan la temperatura del sustrato y el stent depositado para conferir un diferencial diamétrico en el sustrato y el stent y para permitir la extracción del stent del sustrato.

## 45 Ejemplo 3

### *Formación de stent mediante deposición por evaporación asistida por haz de iones*

Se introduce un sustrato cilíndrico en una cámara de deposición que presenta capacidades de: rotación y colocación precisa del sustrato, limpieza del sustrato por descarga luminiscente, deposición por evaporación asistida por haz de iones y pulverización catódica por magnetrón cilíndrico. Las fuentes de deposición son (a) fuentes de evaporación por haz de electrones dual situadas adyacentes entre sí en la base de la cámara de deposición a una distancia fija del sustrato, éstas se utilizan con impacto de iones de argón simultáneo sobre el sustrato a partir de una fuente de haz de iones controlada, y (b) una fuente de pulverización catódica por magnetrón cilíndrico con un objetivo de carbono que puede recubrir circunferencialmente una capa de sacrificio de carbono de espesor sustancialmente uniforme de entre 10 y 200 Angstroms sobre el sustrato.

Se controla la temperatura del sustrato para lograr una temperatura de sustrato de entre aproximadamente 300 y 1100 grados centígrados. Se evacua la cámara de deposición hasta una presión inferior a o igual a  $3 \times 10^{-5}$  Pa ( $2 \times 10^{-7}$  Torr). Se lleva a cabo una limpieza previa del sustrato a vacío mediante descarga luminiscente. Se hace girar el sustrato para garantizar una limpieza uniforme y un espesor de deposición uniforme posterior. Tras la limpieza se mueve el sustrato hacia el magnetrón y se recubre con la capa de carbono. A continuación, se mueve el sustrato hacia la posición para recibir el recubrimiento de metal que forma el stent con bombardeo iónico simultáneo. Una fuente de evaporación por haz de electrones contiene titanio mientras que la otra fuente contiene níquel. Las tasas de evaporación de cada una de las fuentes de evaporación de titanio y níquel se controlan por separado para formar una aleación de nitinol en el sustrato como metal que forma el stent.

## Ejemplo 4

*Deposición plana del stent*

5 Se siguen las mismas condiciones de operación del ejemplo 3, excepto que se utiliza un sustrato plano. La fuente de deposición es una única fuente de evaporación por haz de electrones que contiene platino y se utiliza con impacto de iones de argón simultáneo sobre el sustrato a partir de una fuente de haz de iones controlada.

10 Se controla la temperatura del sustrato para lograr una temperatura de sustrato de entre aproximadamente 300 y 1100 grados centígrados. Se evacúa la cámara de deposición hasta una presión inferior a o igual a  $3 \times 10^{-5}$  Pa ( $2 \times 10^{-7}$  Torr). Se lleva a cabo una limpieza previa del sustrato a vacío mediante descarga luminiscente. Tras la limpieza se mueve el sustrato hacia su sitio dentro de la cámara de deposición y se recubre con platino a partir de la fuente de evaporación con haz de electrones con bombardeo de iones de argón simultáneo, pasando la fuente de evaporación con haz de electrones platino a través de una máscara de patrón que corresponde a patrón de stent que está interpuesto  
15 entre la fuente y el sustrato para pasar un patrón de platino sobre el sustrato.

Tras la deposición, el stent configurado se extrae del sustrato y se hace rodar alrededor de un sustrato en formación hasta obtener una forma cilíndrica y los extremos opuestos del material de stent plano se llevan en yuxtaposición entre sí y pueden unirse mediante soldadura por láser o dejarse sin acoplar.  
20

Aunque la invención se ha descrito haciendo referencia a sus formas de realización preferidas, los expertos habituales en las técnicas relevantes entenderán y apreciarán que la presente invención no se limita a las formas de realización preferidas citadas, sino que pueden emplearse diversas modificaciones en la selección del material, la metodología de deposición, la manera de controlar las heterogeneidades del material de stent depositado y los parámetros del procedimiento de deposición, sin apartarse de la invención, que debe estar limitada sólo por las reivindicaciones adjuntas a la misma.  
25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo médico implantable dentro de una luz corporal fabricado como un elemento tubular que presenta superficies luminal y abluminal del mismo y que puede expandirse radialmente desde un primer diámetro hasta un segundo diámetro, **caracterizado** porque por lo menos la superficie luminal presenta heterogeneidades controladas sobre ella.
- 10 2. Dispositivo médico implantable según la reivindicación 1, que comprende un stent endoluminal que puede expandirse radialmente desde un primer diámetro hasta un segundo diámetro, que comprende un elemento tubular que presenta unas superficies luminal y abluminal del mismo, presentando por lo menos la superficie luminal heterogeneidades controladas sobre ella.
- 15 3. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el stent está fabricado a partir de un material seleccionado de entre el grupo constituido por el titanio elemental, vanadio, aluminio, níquel, tántalo, zirconio, cromo, plata, oro, silicio, magnesio, niobio, escandio, platino, cobalto, paladio, manganeso, molibdeno y aleaciones de los mismos, y nitinol y acero inoxidable.
- 20 4. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las heterogeneidades controladas se seleccionan de entre el grupo constituido por tamaño de grano, fase de grano, composición del material de grano, composición del material del stent y topografía de la superficie.
- 25 5. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que las heterogeneidades controladas definen sitios de unión polares y no polares para unirse a proteínas del plasma sanguíneo.
- 30 6. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que las heterogeneidades controladas están dimensionadas para presentar un área superficial de contacto con la sangre sustancialmente similar en tamaño a las agrupaciones de integrinas de la superficie de células endoteliales.
7. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que las heterogeneidades controladas definen unos dominios de adhesión celular que presentan límites entre dominios inferiores al área superficial de una célula endotelial humana.
- 35 8. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que las heterogeneidades controladas están dimensionadas para presentar un área superficial de contacto con la sangre aproximadamente inferior a  $6 \mu\text{m}^2$ .
- 40 9. Dispositivo médico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la heterogeneidad controlada presenta una superficie de contacto con la sangre inferior o igual a aproximadamente  $10 \mu\text{m}$  y un límite entre heterogeneidades comprendido entre aproximadamente  $0$  y  $2 \mu\text{m}$ .
- 45 10. Procedimiento de fabricación de un dispositivo médico endoluminal implantable que puede expandirse radialmente desde un primer diámetro hasta un segundo diámetro, que comprende las etapas siguientes:
  - a. proporcionar un sustrato que presenta una superficie exterior que puede alojar una deposición de metal sobre la misma;
  - b. depositar un metal que forma el dispositivo sobre el sustrato mediante un procedimiento de deposición a vacío; y
  - 50 c. retirar el sustrato del dispositivo médico implantable formado sobre el mismo,**caracterizado** porque el procedimiento de deposición a vacío de la etapa (b) controla una formación de heterogeneidades en el metal que forma el dispositivo.
- 55 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la etapa (a) comprende asimismo la etapa de conferir un patrón sobre la superficie exterior del sustrato.
- 60 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la etapa (b) comprende asimismo la etapa de depositar el metal que forma el dispositivo sobre el patrón sobre el sustrato.
13. Procedimiento según la reivindicación 10, que comprende asimismo la etapa de depositar una capa de sacrificio de un material sobre el sustrato antes de la etapa (b).
- 65 14. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la etapa (b) se lleva a cabo mediante deposición por evaporación asistida por haz de iones.
15. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la etapa (b) se lleva a cabo mediante pulverización catódica.

## ES 2 311 000 T3

16. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la etapa (b) se lleva a cabo mediante deposición de plasma, deposición física en fase de vapor, arco catódico o ablación láser.

5 17. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que la deposición por evaporación asistida por haz de iones se lleva a cabo en presencia de un gas inerte.

18. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la formación de heterogeneidades en el metal está controlada por la tasa de deposición.

10 19. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el sustrato es un sustrato cilíndrico.

20. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el sustrato es un sustrato plano.

15 21. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que el gas inerte se selecciona de entre el grupo constituido por argón, xenón, nitrógeno y neón.

22. Procedimiento de fabricación de un stent endoluminal según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 21.

20

25

30

35

40

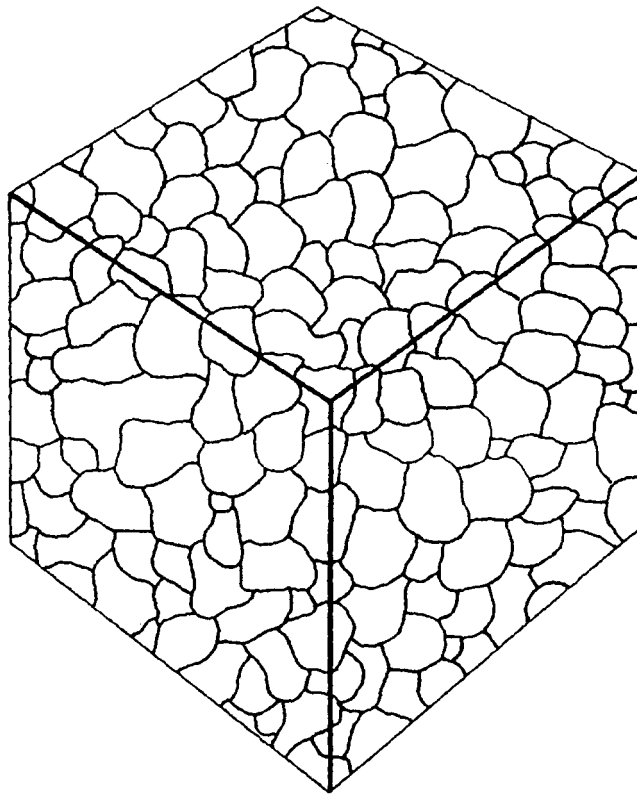
45

50

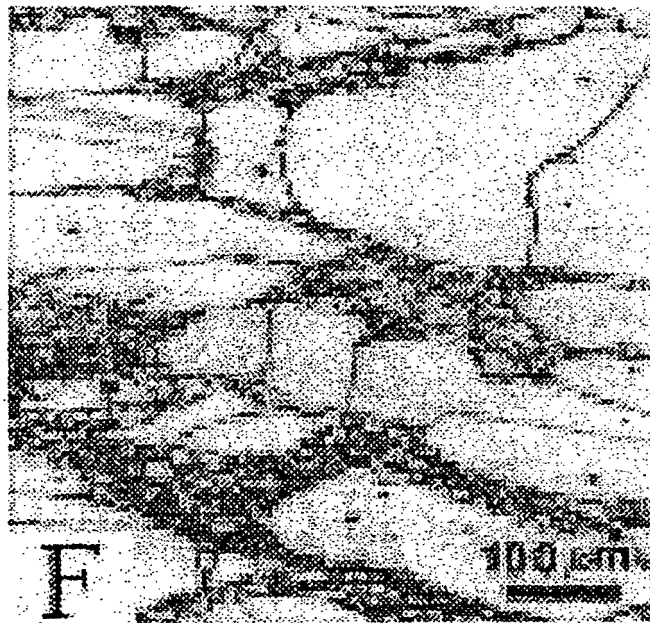
55

60

65



*Fig. 1*



*Fig. 2*