



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 113**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01989249 .6**

96 Fecha de presentación : **18.12.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1387704**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.02.2004**

54 Título: **Modificación monocapa de stents recubiertos de oro para reducir la adsorción de proteínas.**

30 Prioridad: **26.12.2000 US 681080**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2009

73 Titular/es: **Boston Scientific Limited
The Corporate Centre, Bush Hill, Bay Street
St. Michael, Barbados, West Indies, BB**

72 Inventor/es: **You, Chuanting**

74 Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

ES 2 329 113 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

Modificación monocapa de stents recubiertos de oro para reducir la adsorción de proteínas.

5 **Antecedentes de la invención**

El uso de stents metalizados con oro es conocido en la técnica, como se desvela en diversas patentes y solicitudes de patente, incluyendo los documentos US5.824.045 y US6.099.561. El metalizado con oro aumenta la radio-opacidad del stent, una característica que se ha demostrado que es útil para fines de formación de imágenes. Con el tiempo, los stents que se han implantado en el cuerpo tienden, tanto si están metalizados con oro como si no, a adsorber proteínas, lo que aumenta la probabilidad de restenosis. Aunque se conocen numerosos tratamientos de modificación de la superficie para lograr propiedades superficiales deseadas en stents, todavía existe la necesidad de procedimientos de tratamiento para modificar las propiedades de la superficie de los stents que tienen una superficie de oro u otros metales nobles.

15 Para los propósitos de esta descripción, el término metal noble se referirá a un metal del grupo rutenio (Ru), rodio (Rd), paladio (Pd), osmio (Os), indio (In), platino (Pt), plata (Ag) y oro (Au).

El documento US5.824.045 desvela un stent vascular y endoluminal que tiene una superficie con oro. La superficie con oro se usa para mejorar las propiedades no alogénicas y no trombógenas del stent.

El artículo "Cell and soft tissue interactions with methyl- and hydroxyl-terminated alkane thiols on gold surfaces", Biomaterials 18 (1997), 1059-1068 de Lindblad y col. se refiere a superficies de oro sobre materiales para implantes médicos, en las que se proporcionan alcanotioles con grupos metilo e hidroxilo terminales sobre la superficie con oro. Los resultados *in vivo* de Lindblad y col. indican que la funcionalidad química y/o la humectabilidad de la superficie juegan un papel importante en la distribución de células inflamatorias en la entrecara tanto en periodos tempranos como en periodos posteriores.

El artículo "Using self-assembled monolayers to understand the interactions of man-made surfaces with proteins and cells", Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure, 1996, 25; 55-78 de M. Mrksich y col. describe estructuras monocapa auto-ensambladas de alcanotiolatos sobre oro. Los grupos nitinol se coordinan a los siguientes tres lados de la superficie (1, 1, 1) del oro y la cadena de álcali se empaqueta con una disposición cuasi-cristalina.

Resumen de la invención

35 La presente invención se refiere, al menos en algunas de sus realizaciones, a stents recubiertos. Otras realizaciones de la invención incluyen procedimientos de recubrimiento de stents.

En una realización, la invención se refiere a un stent que tiene un cuerpo y una superficie, comprendiendo al menos una porción de la superficie un metal con un recubrimiento sobre el metal. El recubrimiento se selecciona del grupo constituido por disulfuros y combinaciones de los mismos con tioles. Los tioles tienen la fórmula R-SH y los disulfuros tiene la fórmula R-S-S-R, en la que R y R son grupos alquilo. De forma aconsejable, R tiene al menos 4 carbonos. De forma deseable, R tiene de 12 carbonos a 32 carbonos. De forma más deseable, R tiene de 12 a 24 carbonos. De forma aconsejable, R'' tiene al menos 4 carbonos. De forma deseable, R'' tiene de 12 carbonos a 32 carbonos. De forma más deseable, R'' tiene de 12 a 24 carbonos. Sólo una porción de la superficie puede ser de metal o, de forma aun más deseable, toda la superficie puede estar compuesta por metal. El metal de forma deseable se selecciona del grupo constituido por metales nobles, cobre y plata y combinaciones de los mismos. Cuando el metal es oro, se puede recubrir el cuerpo del stent con oro mediante metalizado o cualquier otra técnica. De forma deseable, el recubrimiento de tioles y/o disulfuros tiene un espesor básicamente de una monocapa.

La invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un stent que comprende las etapas de proporcionar un stent que tenga una superficie al menos una porción de la cual es de metal y recubrir la superficie metálica con un resto de recubrimiento seleccionado del grupo constituido por disulfuros y combinaciones de los mismos con tioles. Los tioles tienen la fórmula R-SH y los disulfuros tiene la fórmula R-S-S-R'', en la que R es un grupo alquilo y R'' es un grupo alquilo. De forma aconsejable, R tiene al menos 4 carbonos. De forma deseable, R tiene de 12 carbonos a 32 carbonos. De forma más deseable, R tiene de 12 a 24 carbonos. De forma aconsejable, R'' tiene al menos 4 carbonos. De forma deseable, R'' tiene de 12 carbonos a 32 carbonos. Deseablemente más forma deseable, R'' tiene de 12 a 24 carbonos. De forma deseable, toda la superficie del stent se recubre en la etapa de recubrimiento. También de forma deseable, el metal se selecciona del grupo constituido por metales nobles, cobre y plata. De forma más deseable, el metal es oro. Según el procedimiento de la invención, el resto de recubrimiento se puede disponer en un disolvente, tal como metanol, etanol, isopropanol y combinaciones de los mismos, y colocar el stent en el disolvente. El recubrimiento se puede proporcionar mediante otras técnicas también, incluyendo la pulverización del recubrimiento sobre la superficie metálica del stent. De forma deseable, el recubrimiento tiene un espesor básicamente de una monocapa.

65 A continuación se proporciona una descripción detallada de la invención con diversas realizaciones.

Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 muestra una vista en perspectiva de un stent de la invención;

5 la fig. 2 muestra una vista en sección transversal del stent de la fig. 1 a lo largo de la línea 2-2;

la fig. 3 muestra una vista en perspectiva de otro stent de la invención; y

10 la fig. 4 muestra una vista en perspectiva de otro stent de la invención.

Descripción detallada

Para los propósitos de esta invención, a menos que se indique lo contrario, números de referencia similares en las figuras se refieren al mismo componente.

15 La presente invención se refiere, al menos en algunas de sus realizaciones, a stents recubiertos. Otras realizaciones de la invención incluyen procedimientos de recubrimiento de stents.

20 El stent de la invención puede ser cualquier stent adecuado que tenga una superficie al menos una porción de la cual comprenda metal con el recubrimiento de la invención sobre el mismo. Un ejemplo de un stent se muestra en la fig. 1 con el número 100. El stent 100 comprende una pluralidad de segmentos 104 serpenteantes, cada uno de los cuales comprende una pluralidad de struts 107 interconectados. Los segmentos 104, que son adyacentes unos a otros, están conectados entre sí mediante conectores 108. Como se muestra en la fig. 1, los conectores 108 tienen un doblez en los mismos. Los conectores también pueden estar provistos de una pluralidad de dobleces o pueden ser básicamente lineales o rectilíneos. La presente invención se puede poner en práctica usando un stent tal como el mostrado en la fig. 25 1 o usando cualquier otra geometría de stent. El stent 100 se muestra en sección transversal en la fig. 2.

30 El stent incluye un cuerpo 112 y una superficie 116, como se muestra en la fig. 2. Al menos una porción y, de forma deseable, la totalidad de la superficie 116, comprende un metal tal como un metal noble, cobre, plata u otro metal radio-opaco. De forma más deseable, el metal es oro. El cuerpo del stent puede comprender también el metal o puede comprender uno o más metales o materiales poliméricos diferentes. Otros metales adecuados para el cuerpo del stent incluyen acero inoxidable 316L, cromo, níquel, titanio o iridio, o nitinol. Cuando el cuerpo del stent es de un metal diferente o de otro material del metal de la superficie, el oro u otro metal de la superficie pueden recubrir el cuerpo del stent mediante metalizado electrolítico, pintado, estampado, deposición en fase vapor u otro tipo de deposición sobre el cuerpo del stent. El recubrimiento de stents con metales tales como oro se analiza en el documento US5.824.045. Como se muestra en las figs. 1 y 2, la superficie metálica del stent de la invención tiene un recubrimiento 35 120 sobre la misma seleccionado del grupo constituido por disulfuros y combinaciones de los mismos con tioles. En la fig. 1 el recubrimiento se indica mediante sombreado con trazos finos. Los tioles tienen la fórmula R-SH y los disulfuros tiene la fórmula R-S-S-R", en la que R es un grupo alquilo y R" es un grupo alquilo. De forma aconsejable, R tiene al menos 4 carbonos. De forma deseable, R tiene de 12 carbonos a 32 carbonos. De forma más deseable, R tiene de 12 a 24 carbonos. De forma aconsejable, R" tiene al menos 4 carbonos. De forma deseable, R" tiene de 12 carbonos a 32 carbonos. De forma más deseable, R" tiene de 12 a 24 carbonos. Lo más deseable es que el grupo alquilo R y/o R" sea un grupo alquilo de 16 carbonos. De forma aconsejable, el grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal. De forma deseable, el recubrimiento de tioles y/o disulfuros tiene un espesor básicamente de una monocapa y 45 tiene la forma de una monocapa auto-ordenada.

50 La invención también se refiere a un stent al menos una porción del cual tiene un recubrimiento con un espesor básicamente de una monocapa de uno o más miembros seleccionados del grupo constituido por tioles, disulfuros y combinaciones de los mismos. De forma deseable, al menos una porción del stent incluye una capa de oro sobre la misma, estando el recubrimiento monocapa dispuesto sobre la capa de oro. De forma más deseable, la capa de oro y el recubrimiento monocapa se extienden por toda la superficie del la porción de cuerpo del stent.

55 Un ejemplo de un stent de este tipo se muestra en la fig. 3. El stent 100 de la fig. 3 incluye una pluralidad de segmentos 104 serpenteantes. Cada segmento serpenteante comprende una pluralidad de struts 107 interconectados. Los segmentos 104 serpenteantes adyacentes están conectados mediante conectores 108 básicamente lineales que se extienden entre los mismos. El extremo 101 proximal y el extremo 102 distal incluyen una capa superficial de metal tal como oro. La capa superficial está recubierta con un recubrimiento que comprende un tiol, un disulfuro o ambos, como se analizó anteriormente. El recubrimiento se indica mediante sombreado con trazos finos en la figura.

60 Otro ejemplo más de un stent de este tipo se muestra de forma general con el número 100 en la fig. 4. El stent 100 incluye bandas de metales, tales como metales nobles o plata, que se recubren con un recubrimiento 120 que comprende un tiol, un disulfuro o ambos, como se analizó anteriormente.

65 También está dentro del ámbito de la invención recubrir stents que tengan cualquier otro patrón de metales nobles, cobre y/o plata sobre la superficie del stent. El recubrimiento se limita de forma deseable a los metales dicho patrón. La invención también se refiere a procedimientos de preparación de un stent que comprenden las etapas de proporcionar un stent que tenga una superficie al menos una porción de la cual comprende un metal y recubrir al menos una porción del metal con un resto de recubrimiento seleccionado del grupo constituido por disulfuros y combinaciones de los

ES 2 329 113 T3

5 mismos con tioles. El metal es de forma deseable un metal radio-opaco. Metales adecuados incluyen metales nobles, cobre y plata. El cuerpo del stent puede estar formado por el mismo metal que el de la superficie del stent o puede estar hecho de un metal o material diferente. Como ejemplo, cuando el metal de la superficie es una capa de oro, el oro se puede proporcionar mediante metalizado electrolítico, pintado, estampado, deposición en fase vapor u otro tipo de deposición.

10 Como se analizó anteriormente, los tioles tienen la fórmula R-SH y los disulfuros tienen la fórmula R-S-S-R'', en la que R es un grupo alquilo y R'' es un grupo alquilo. De forma aconsejable, R tiene al menos 4 carbonos. De forma deseable, R tiene de 12 carbonos a 32 carbonos. Más de forma deseable, R tiene de 12 a 24 carbonos. De forma aconsejable, R'' tiene al menos 4 carbonos. De forma deseable, R'' tiene de 12 carbonos a 32 carbonos. Más de forma deseable, R'' tiene de 12 a 24 carbonos. Lo más deseable es que el grupo alquilo R y/o R'' sea un grupo alquilo de 16 carbonos. De forma aconsejable, el grupo alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal.

15 Según la invención, el resto de recubrimiento se puede aplicar a la superficie metálica mediante cualquier técnica adecuada. Un procedimiento adecuado implica proporcionar el resto de recubrimiento en un disolvente. Disolventes adecuados incluyen metanol, etanol e isopropanol. De forma deseable, la concentración de resto de recubrimiento en el disolvente es de entre aproximadamente 0,1 mM (milimolar) y 10 mM. El stent se puede sumergir en el disolvente o se puede pulverizar el disolvente sobre el stent. En este último caso, usando las concentraciones anteriormente desveladas, el stent de forma deseable se sumerge en el disolvente durante un periodo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas. Durante este tiempo, el resto de recubrimiento de forma deseable forma una capa auto-ordenada sobre la superficie del metal. Cuando el disolvente se pulveriza sobre la superficie del metal del stent, la concentración de resto de recubrimiento es de forma deseable significativamente mayor que los valores anteriormente mencionados para facilitar la formación de una capa auto-ordenada sobre el stent.

25 Después de la aplicación del resto del recubrimiento al stent, el stent se puede sacar del disolvente o detener la pulverización del stent y dejar que el stent se seque.

30 Cuando sólo porciones del stent tienen un metal noble, plata o cobre sobre las mismas, el metal noble, plata o cobre se pueden recubrir selectivamente enmascarando las porciones del stent que no tienen el metal sobre las mismas, de forma que sólo las porciones pertinentes del stent se exponen al recubrimiento.

La invención se refiere también a stents hechos usando cualquiera de las técnicas inventivas desveladas en el presente documento.

35 Los stents de la invención se pueden usar para arterias coronarias, arterias periféricas, arterias del cuello, y arterias intracraneales. De forma más general, los stents de la invención se pueden usar para cualquier vaso del cuerpo humano incluyendo, pero sin limitarse a, arterias, venas, conductos biliares, uretras, trompas de Falopio, bronquios, tráquea y esófago.

40 Se pueden usar dispositivos de colocación de stents adecuados, incluyendo los descritos en los documentos US6.123.712, US6.120.522 y US5.957.930, para colocar los stents de la invención en la ubicación deseada del cuerpo. La elección del dispositivo de colocación dependerá de si se usa un stent auto-expansible o expansible con balón.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo médico intraluminal que tiene un cuerpo y una superficie, comprendiendo al menos una porción de la superficie un metal con un recubrimiento sobre el mismo, siendo el recubrimiento una monocapa auto-ensamblada de un compuesto eficaz para la reducción de la restenosis, **caracterizado** porque dicha monocapa auto-ensamblada incluye al menos un disulfuro de fórmula R-S-S-R", en el que R es un grupo alquilo y R" es un grupo alquilo.
- 10 2. El dispositivo médico intraluminal de la reivindicación 1, en el que dicha monocapa auto-ensamblada incluye además al menos un tiol de fórmula R-SH, en el que R es dicho grupo alquilo.
3. El dispositivo médico intraluminal de la reivindicación 1 ó 2, en el que R y R" tienen cada uno de 12 a 32 átomos de carbono.
- 15 4. El dispositivo médico intraluminal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho dispositivo médico intraluminal es un stent, stent-injerto, o filtro de la vena cava.
- 20 5. El dispositivo médico intraluminal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho metal se selecciona del grupo constituido por metales nobles y aleaciones de los mismos, metales de transición y aleaciones de los mismos, metales con memoria de forma y aleaciones de los mismos, acero inoxidable 316L y combinaciones de los mismos.
- 25 6. El dispositivo médico intraluminal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho metal se selecciona del grupo constituido por metales nobles, cobre, plata y combinaciones de los mismos.
- 30 7. Un procedimiento de preparación de un dispositivo médico intraluminal que tiene un cuerpo y una superficie que comprende las etapas de
- proporcionar un dispositivo médico intraluminal en el que al menos una porción de dicha superficie comprende un metal; y
 - recubrir el metal con un recubrimiento que es una monocapa auto-ensamblada de un compuesto para la prevención de la restenosis,
- 35 en el que dicha monocapa auto-ensamblada incluye al menos un disulfuro de fórmula R-S-S-R", en la que R es un grupo alquilo y R" es un grupo alquilo.
- 40 8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que dicha monocapa auto-ensamblada incluye además al menos un tiol de fórmula R-SH, en la que R es dicho grupo alquilo.
9. El procedimiento de la reivindicación 7 u 8, en el que R tiene de 12 a 32 átomos de carbono.
- 45 10. Un stent que tiene un cuerpo y una superficie, comprendiendo al menos una porción de la superficie un metal con un recubrimiento sobre la misma y el recubrimiento incluye disulfuros, en el que los disulfuro tienen la fórmula R-S-S-R", en la que R es un grupo alquilo y R" es un grupo alquilo.
- 50 11. El stent de la reivindicación 10, en el que el recubrimiento comprende además tioles de fórmula R-SH, en la que R es dicho grupo alquilo.
12. El stent de la reivindicación 10, en el que R tiene de 12 a 32 carbonos.
- 55 13. El stent de cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, en el que dicho recubrimiento tiene un espesor básicamente de una monocapa.
14. El stent de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que dicho metal se selecciona del grupo constituido por metales nobles y aleaciones de los mismos, metales de transición y aleaciones de los mismos, metales con memoria de forma y aleaciones de los mismos, acero inoxidable 316L y combinaciones de los mismos.
- 60 15. El stent de la reivindicación 10, en el que dicho metal se selecciona del grupo constituido por metales nobles, cobre, plata y combinaciones de los mismos.
16. El stent de la reivindicación 10, en el que dicho recubrimiento está sobre la totalidad del stent.
- 65 17. Un procedimiento de preparación de un stent que comprende las etapas de: proporcionar un stent que tenga una superficie al menos una porción de la cual comprenda un metal, y recubrir el metal con un resto de recubrimiento constituido por disulfuros y combinaciones de los mismos, en el que los disulfuros tienen la fórmula R-S-S-R", en la que R es un grupo alquilo y R" es un grupo alquilo.

ES 2 329 113 T3

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que el recubrimiento incluye además tioles de fórmula R-SH, en la que R es dicho grupo alquilo.

19. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que R tiene de 12 a 32 átomos de carbono.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

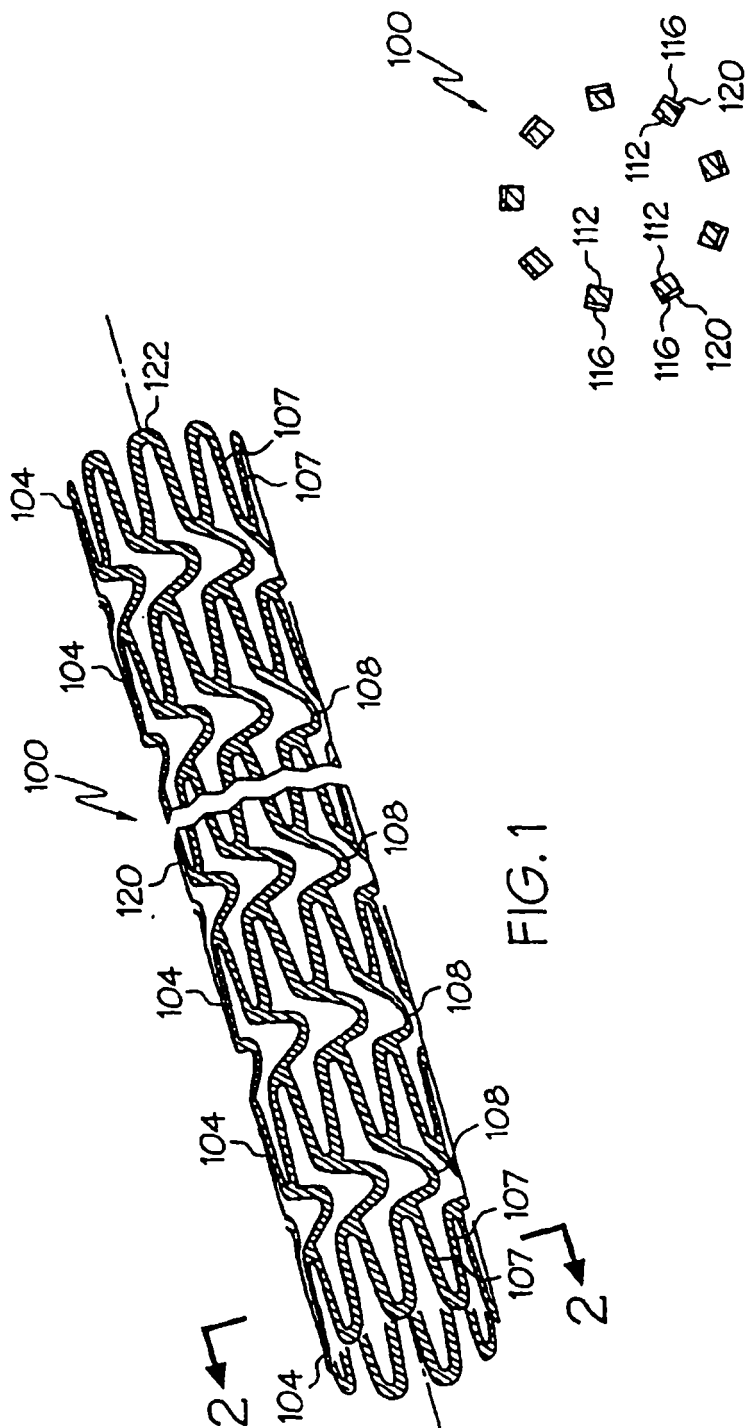


FIG. 2

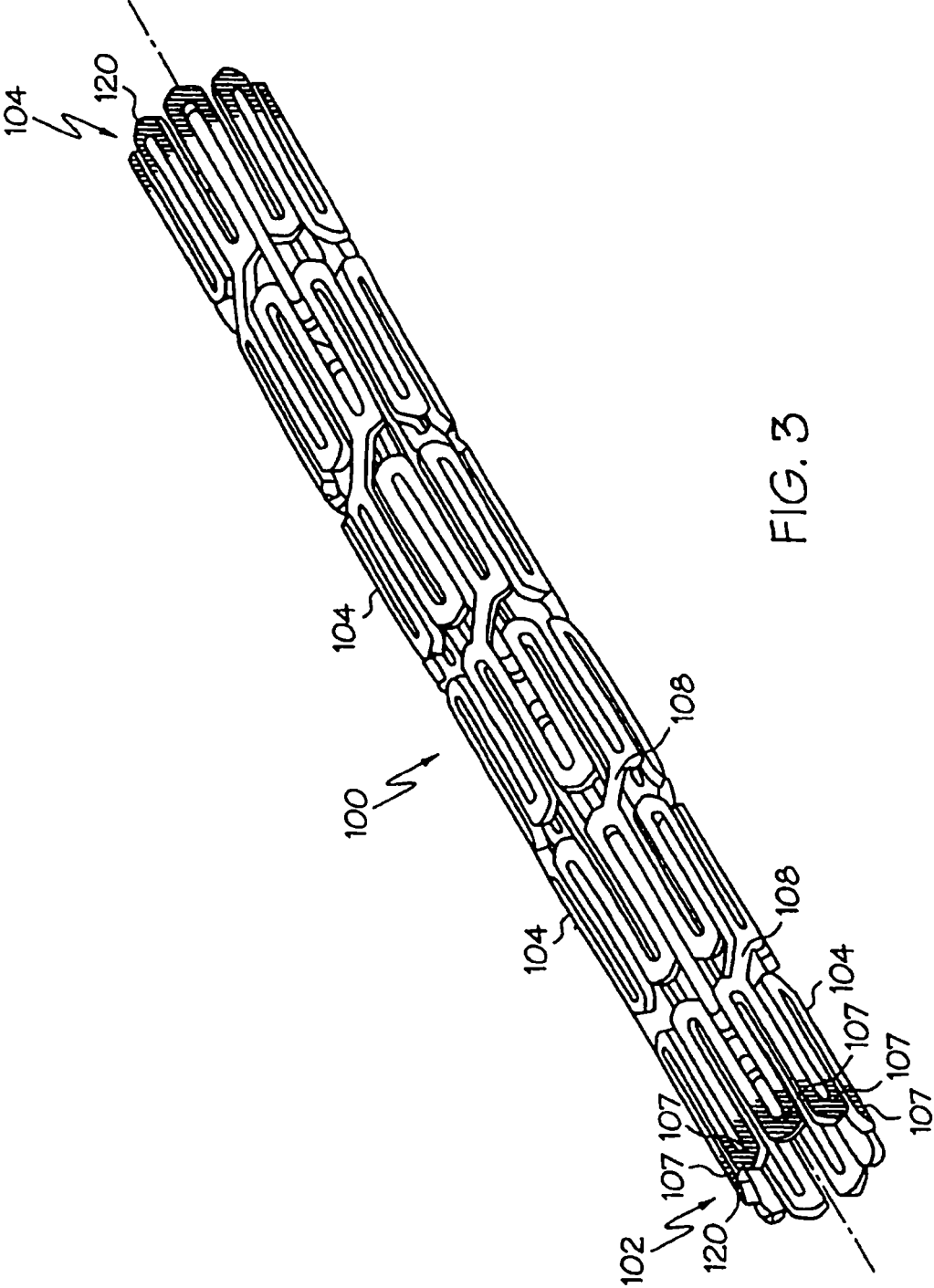


FIG. 3

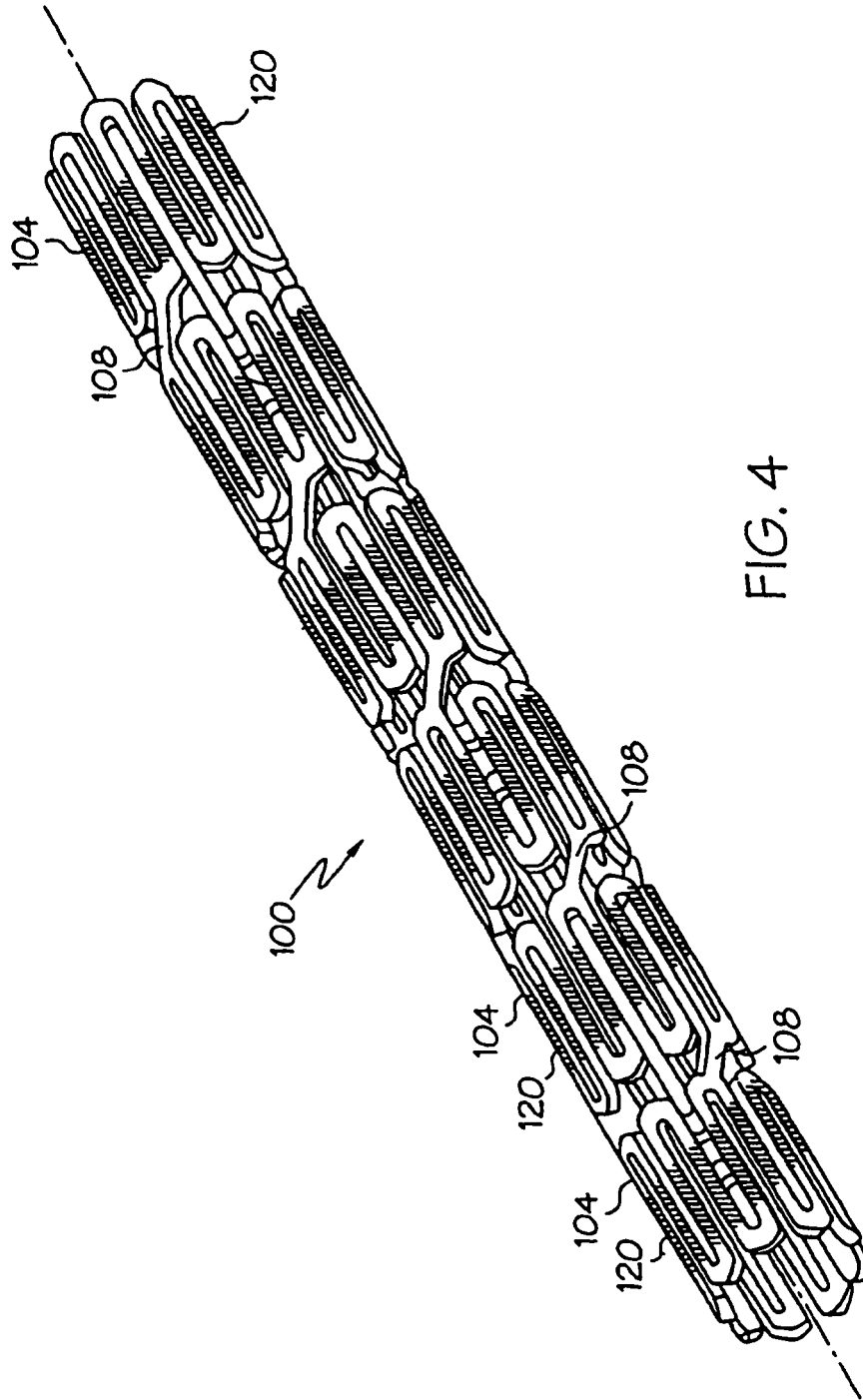


FIG. 4