



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 274**

51 Int. Cl.:  
**A61L 31/02** (2006.01)  
**A61L 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07869937 .8**  
96 Fecha de presentación : **27.12.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2125065**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Endoprótesis biodegradables y procedimientos de fabricación de las mismas.**

30 Prioridad: **28.12.2006 US 877693 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.04.2011**

73 Titular/es: **BOSTON SCIENTIFIC LIMITED**  
**P.O. Box 1317 Seaston House Hastings**  
**Christ Church, BB**

72 Inventor/es: **Atanasoska, Liliana;**  
**Weber, Jan y**  
**Warner, Robert W.**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

**ES 2 356 274 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 biodegradables y procedimientos de fabricación de las mismas.

### Campo técnico

La invención se refiere a endoprótesis biodegradables, y a procedimientos de fabricación de las mismas.

### Antecedentes

El cuerpo contiene diversos conductos tales como arterias, otros vasos sanguíneos, y otras luces corporales. A menudo, estos conductos se ocluyen o se debilitan. Por ejemplo, los conductos pueden ser ocluidos por un tumor, constreñidos por una placa, o debilitados por un aneurisma. Cuando ocurre esto, los conductos se pueden volver a abrir o reforzar con una endoprótesis médica. Normalmente una endoprótesis es una estructura tubular que se coloca en una luz del cuerpo. Ejemplos de endoprótesis incluyen *prótesis endovasculares*, *prótesis endovasculares* recubiertas, y *prótesis endovasculares* de injerto.

Las endoprótesis se pueden colocar dentro del cuerpo con un catéter que sujete la endoprótesis en una forma compactada o reducida mientras la endoprótesis se transporta al sitio deseado. Después de llegar al sitio, la endoprótesis se expande, por ejemplo, para que pueda entrar en contacto con las paredes de la luz.

El mecanismo de expansión puede incluir forzar que la endoprótesis se expanda radialmente. Por ejemplo, el mecanismo de expansión puede incluir un catéter que transporta un globo, que transporta una endoprótesis globo expansible mediante globo. El globo se puede inflar para deformarse y esto asegura la endoprótesis expandida en una posición determinada en contacto con la pared luminal. A continuación el globo se puede desinflar, y el catéter se retira de la cavidad.

A veces es deseable que una endoprótesis implantada se degrade con el tiempo dentro del conducto. Por ejemplo, una endoprótesis completamente degradable no permanece en el cuerpo como objeto permanente, sino que, a su vez, puede ayudar a que el conducto recupere su estado natural. Las endoprótesis degradables pueden estar formadas de, por ejemplo, un material polimérico, como ácido poliláctico, o de un material metálico, como magnesio, hierro o una de sus aleaciones.

Por el documento US 2006/271168 se conoce una *prótesis endovascular* que comprende dos metales y un recubrimiento polimérico. Por el documento WO 2006/108065 se conoce un dispositivo médico implantable fabricado de materiales que presentan diferentes propiedades electroquímicas.

### Resumen

La invención se refiere a endoprótesis biodegradables según una cualquiera de las reivindicaciones. Las endoprótesis pueden estar configuradas para degradarse de manera controlada y predeterminada en el cuerpo.

La endoprótesis biodegradable comprende un material relativamente electronegativo y un material relativamente electropositivo entre los que se forma una célula galvánica, y un recubrimiento para el control de la corriente eléctrica que recubre al menos una porción de la endoprótesis que es eficaz para modular la corriente o la densidad de corriente de la célula galvánica a medida que la endoprótesis se degrada.

El recubrimiento que controla la corriente eléctrica

controla la exposición de al menos uno del material electronegativo y del material electropositivo a los fluidos corporales. El recubrimiento que controla la corriente eléctrica tiene un espesor, una velocidad de degradación, y/o una porosidad variables. El espesor del recubrimiento que controla la corriente eléctrica puede variar a lo largo del eje de la *prótesis endovascular*, por ejemplo lineal o no linealmente, por ejemplo, parabólicamente. La densidad de corriente se incrementa en función del tiempo. El recubrimiento que controla la corriente eléctrica es un polímero, un material cerámico o un metal. La endoprótesis tiene un cuerpo que comprende un material sustancialmente electronegativo. El material electropositivo se proporciona como recubrimiento del cuerpo. La endoprótesis tiene un cuerpo que incluye un material electropositivo y electronegativo, y la concentración de cada material electropositivo y electronegativo varía a lo largo de la longitud del cuerpo. La endoprótesis comprende una pluralidad de secciones que proporcionan una corriente o una densidad de corriente diferentes, cuyas secciones se extienden a lo largo de la longitud de la endoprótesis. Las secciones pueden estar sustancialmente expuestas de manera secuencial al fluido corporal a lo largo del tiempo.

Las realizaciones pueden tener una o más de las siguientes ventajas.

Una endoprótesis se degrada por corrosión galvánica, produciendo una corriente controlada para un efecto terapéutico. Puede no ser necesaria la extracción de la endoprótesis de la cavidad después de su implantación. La endoprótesis puede tener una baja trombogenicidad y una resistencia inicial elevada. La endoprótesis puede presentar una elasticidad (resorte) reducida después de su expansión. Las luces en las que se ha implantado la endoprótesis pueden presentar una reestenosis reducida. La endoprótesis puede ser degradable. La velocidad de degradación de las diferentes porciones de la endoprótesis se puede controlar, permitiendo que la endoprótesis se degrade de una manera predeterminada y reduciendo, por ejemplo, la probabilidad de una fragmentación o una embolización descontrolada. Por ejemplo, la forma de degradación predeterminada puede ser desde un primer extremo de la endoprótesis a un segundo extremo de la endoprótesis. La velocidad de degradación controlada y la manera de degradación predeterminada pueden prolongar el tiempo necesario para que la endoprótesis se degrade hasta un grado de degradación particular, pueden prolongar el tiempo que la endoprótesis puede mantener la permeabilidad del conducto en el que está implantada la endoprótesis, pueden permitir un mejor control sobre el tamaño de las partículas liberadas durante la degradación, y/o pueden permitir una mejor formación de endotelio alrededor de la endoprótesis a las células del conducto de implantación.

Una endoprótesis degradable o biodegradable, por ejemplo, una *prótesis endovascular*, se refiere a una endoprótesis, o una fracción de la misma, que presenta una reducción de masa o de densidad sustancial o una transformación química sustancial después de que se introduzca en un paciente, por ejemplo, un paciente humano. La reducción de masa se puede producir, por ejemplo, por disolución del material que forma la endoprótesis, por fragmentación de la endoprótesis, y/o por reacción galvánica. La transformación química puede incluir oxidación/reducción, hidróli-

sis, reacciones de sustitución y/o adición, u otras reacciones químicas del material del que está fabricado la endoprótesis, o una porción de la misma. La degradación puede ser el resultado de una interacción química y/o biológica de la endoprótesis con el entorno del cuerpo, por ejemplo, el propio cuerpo o los fluidos corporales, en donde está implantada la endoprótesis y/o la degradación se puede activar aplicando a la endoprótesis un mecanismo de acción, tal como un reactivo químico o energía, por ejemplo, para incrementar la velocidad de una reacción. Por ejemplo, una endoprótesis, o una porción de la misma, puede estar formada de un metal relativamente electronegativo (por ejemplo, magnesio, hierro) y un metal relativamente electropositivo (por ejemplo, hierro, platino), tras cuya implantación en una luz del cuerpo puede experimentar degradación galvánica. Por ejemplo, una endoprótesis, o una porción de la misma, puede estar formada de un metal activo, por ejemplo, magnesio o calcio o una de sus aleaciones, y que se puede degradar por reacción con agua, produciendo el óxido metálico correspondiente e hidrógeno gaseoso (reacción redox). Por ejemplo, una endoprótesis, o una porción de la misma, puede estar formada de un polímero degradable o biodegradable, una aleación, y/o una mezcla de polímeros degradables o biodegradables que se pueden degradar por hidrólisis con agua. La degradación se produce hasta un grado deseado en un periodo de tiempo que puede proporcionar un beneficio terapéutico. Por ejemplo, la degradación galvánica de la endoprótesis puede liberar un ión terapéutico como  $Mg^{2+}$ , que puede modular el crecimiento celular para una mejor formación del endotelio alrededor de la endoprótesis. En algunas realizaciones, la degradación galvánica proporciona una corriente terapéutica, que se puede usar para tratar lesiones tumorales, estimular la formación de endotelio, y/o modular la proliferación celular. Por ejemplo, la endoprótesis puede presentar una reducción de masa sustancial después de un periodo de tiempo, cuando ya no se necesita o no se desea la función de la endoprótesis, tal como el soporte de la pared de la cavidad o la administración del fármaco. En realizaciones particulares, la endoprótesis presenta una reducción de masa de un 10% o superior, por ejemplo, de un 50% o superior, después de un periodo de implantación de un día o superior, por ejemplo, unos 60 días o superior, unos 180 días o superior, unos 600 días o superior, o unos 1000 días o inferior. En ciertas realizaciones, sólo porciones de la endoprótesis presentan degradabilidad. Por ejemplo, una capa o recubrimiento exterior puede ser no degradable, mientras que una capa interior o el cuerpo es degradable. En algunas realizaciones, la endoprótesis incluye un recubrimiento o capa no degradable de un material opaco a la radiación, que puede proporcionar una identificación a largo plazo de la ubicación de la endoprótesis.

Las velocidades de degradación se pueden medir con una endoprótesis de prueba suspendida en una corriente de solución de Ringer que fluye a una velocidad de 0,2 ml/segundo. Durante la prueba, todas las superficies de la endoprótesis de prueba pueden estar expuestas a la corriente. Para el objeto de esta memoria descriptiva, una solución de Ringer es una disolución de agua destilada recién hervida que contiene 8,6 g de cloruro sódico, 0,3 g de cloruro de potasio, y 0,33 g de cloruro de calcio por litro de disolución.

Otros aspectos, características y ventajas serán

evidentes a partir de la descripción de sus realizaciones y de las reivindicaciones.

#### Descripción de los dibujos

Las Figuras 1A-1C son secuencias de secciones transversales longitudinales, que ilustran el implante de una endoprótesis en un estado colapsado, la expansión de la endoprótesis, y el despliegue de la endoprótesis en la luz corporal.

Las Figuras 2A-2C son secuencias de secciones transversales longitudinales de una endoprótesis en una luz corporal a lo largo del tiempo.

La Figura 3 es un dibujo esquemático que ilustra una reacción galvánica en una porción de una endoprótesis.

La Figura 4 es una sección transversal de una realización de una endoprótesis.

Las Figuras 5A-5C son vistas en sección transversal longitudinal de una endoprótesis en una cavidad del cuerpo a lo largo del tiempo.

La Figura 6 es una sección transversal de una realización de una endoprótesis.

La Figura 7 es una sección transversal de una realización de una endoprótesis.

Las Figuras 8A-8C son secuencias de secciones transversales longitudinales de una realización de una endoprótesis en la cavidad del cuerpo a lo largo del tiempo.

La Figura 9 es un diagrama de flujo de una realización de un procedimiento de fabricación de una endoprótesis.

La Figura 10 ilustra un procedimiento de fabricación de una endoprótesis.

La Figura 11 es un diagrama de flujo de una realización de un procedimiento de fabricación de una endoprótesis.

La Figura 12 es un diagrama de flujo de una realización de un procedimiento de fabricación de una endoprótesis.

#### Descripción detallada

Haciendo referencia a las Figuras 1A-1C, durante la implantación de una endoprótesis 10, la endoprótesis se coloca sobre un globo 12 transportado cerca del extremo distal de un catéter 14, y se dirige a través de la cavidad 15 (Figura 1A) hasta la porción del catéter que transporta el globo y la endoprótesis alcanza la región de una oclusión 18 (Figura 1B). A continuación la endoprótesis se expande radialmente inflando el globo 12 y se comprime contra la pared vascular con el resultado de que la oclusión 18 se comprime, y la pared vascular que lo rodea experimenta una expansión radial (Figura 1B). A continuación la presión se libera del globo y el catéter se extrae del vaso (Figura 1C), dejando la endoprótesis 10 fijada dentro de la cavidad 16.

Haciendo referencia a las Figuras 2A-2C, la endoprótesis 20 se degrada a lo largo de un periodo de tiempo. Por ejemplo, en realizaciones, la endoprótesis presenta una reducción de masa sustancial después de un periodo de tiempo cuando ya no se necesita o no se desea la función de la endoprótesis, como el soporte de la pared de la cavidad o la administración del fármaco. Haciendo referencia particularmente a las Figuras 2A-2C, por ejemplo, la degradación puede progresar desde un extremo 22 de una endoprótesis 20 hacia un segundo extremo 24, que por ejemplo, puede permitir que la endoprótesis mantenga la permeabilidad de una cavidad corporal durante un periodo de tiempo más prolongado, y/o para permitir un incre-

mento en la formación de endotelio alrededor de la endoprótesis.

Haciendo referencia particularmente a la Figura 3, la endoprótesis se degrada al menos en porción por corrosión galvánica de manera que proporciona una magnitud y una uniformidad de densidad de corriente a lo largo del tiempo al tejido circundante, produciendo un efecto terapéuticamente beneficioso. Durante la corrosión galvánica se forma una célula galvánica 32 que incluye un metal relativamente electronegativo 34, tal como magnesio, en contacto con un metal relativamente electropositivo 36, tal como platino. En los fluidos corporales, el magnesio metálico puede actuar como ánodo que se oxida a  $Mg^{2+}$  y dos electrones. El  $Mg^{2+}$  se puede disolver en el ambiente del cuerpo, y los dos electrones se transfieren al platino, que actúa como cátodo. Los electrones se liberan al entorno del cuerpo donde reaccionan con oxígeno y protones o agua para formar agua o iones hidroxilo, respectivamente. Los iones de magnesio liberados, por ejemplo, pueden modular el crecimiento celular endotelial, que puede reducir las probabilidades de reestenosis, disminuir el crecimiento celular del músculo liso y tratar lesiones tumorales. La corriente terapéutica puede tener una densidad de corriente de al menos un mA (por ejemplo, por lo menos unos dos mA, por lo menos unos tres mA, por lo menos unos cuatro mA, por lo menos cinco mA, por lo menos seis mA, por lo menos siete mA, por lo menos ocho mA, o por lo menos unos nueve mA) y/o a lo sumo unos diez mA (por ejemplo, a lo sumo unos nueve mA, a lo sumo unos ocho mA, a lo sumo unos siete mA, a lo sumo unos seis mA, a lo sumo unos cinco mA, a lo sumo unos cuatro mA, a lo sumo unos tres mA, a lo sumo unos dos mA) a una dosis de culombios de por lo menos  $1\text{ C/cm}^2$  (por ejemplo, de unos  $5\text{ C/cm}^2$ , de unos  $10\text{ C/cm}^2$ , de unos  $20\text{ C/cm}^2$ ) y/o a lo sumo unos  $25\text{ C/cm}^2$  (por ejemplo, a lo sumo unos  $20\text{ C/cm}^2$ , a lo sumo  $10\text{ C/cm}^2$ , a lo sumo  $5\text{ C/cm}^2$ ). En algunas realizaciones, la corriente terapéutica tiene una densidad de corriente que se mantiene dentro de un intervalo deseado durante una duración deseada. Por ejemplo, la densidad de corriente se puede mantener alrededor del  $\pm$  dos por ciento (por ejemplo, alrededor del  $\pm$  cinco por ciento, alrededor del  $\pm$  10 por ciento, o alrededor del  $\pm$  15 por ciento) durante una degradación de alrededor del dos por ciento (por ejemplo, de alrededor del cinco por ciento, de alrededor del 10 por ciento, de alrededor del 15 por ciento, o de alrededor del 20 por ciento) de la endoprótesis a alrededor del 95 por ciento (por ejemplo, a alrededor del 90 por ciento, a alrededor del 80 por ciento, a alrededor del 75 por ciento, a alrededor del 60 por ciento, a alrededor del 50 por ciento, a alrededor del 40 por ciento, a alrededor del 30 por ciento, a alrededor del 20 por ciento, a alrededor del 15 por ciento, a alrededor del 10 por ciento, o alrededor del cinco por ciento) de la endoprótesis. Los efectos de los iones magnesio sobre las células endoteliales se describe en profundidad, por ejemplo, en Maier y col., *Biochemica et Biophysica Acta*, 1689 (2004), 6-12. El efecto de la corriente eléctrica en el tratamiento de lesiones tumorales se describe, por ejemplo, en Nilsson y col., *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 47 (1998), 11-18; y von Euler y col., *Bioelectrochemistry*, 62 (2004), 57-65. El uso de la corriente eléctrica en la modulación de la proliferación celular se describe, por ejemplo, en Shi y col., *Biomaterials*, 25 (2004), 2477-2488.

La magnitud, el mantenimiento, y la distribución de la corriente se puede controlar seleccionando características tales como la geometría, la relación de áreas entre cátodo y ánodo, la distancia entre cátodo y ánodo, la forma y la condición de la superficie, el número de células, y la aplicación de recubrimientos protectores que controlan la corriente eléctrica. Por ejemplo, la densidad de la corriente galvánica se incrementa con el área del ánodo y se reduce incrementando la distancia entre la unión ánodo-cátodo. El descenso de la densidad de corriente con respecto a la unión ánodo-cátodo puede ser no lineal.

Haciendo referencia a la Figura 4, una endoprótesis 40 tiene un cuerpo 42, que incluye un metal electronegativo tal como magnesio o una aleación de magnesio, una capa fina 46 de metal electropositivo, y una capa que controla la corriente eléctrica 56. En algunas realizaciones, la endoprótesis incluye una segunda capa degradable que controla la corriente eléctrica 44 que cubre la superficie del cuerpo, de manera que el metal electropositivo está en contacto con el metal electronegativo en localizaciones seleccionadas. Por ejemplo, el metal electropositivo está directamente en contacto con el metal electronegativo en los pocillos 48, para formar un par galvánico. La capa que controla la corriente eléctrica 56 controla y limita el área del cuerpo electronegativo 42 expuesto al fluido corporal en función de la distancia a lo largo de la endoprótesis desde la capa electropositiva 46 para mantener una densidad de corriente relativamente constante a medida que la endoprótesis se degrada. La capa que controla la corriente eléctrica 56 es un material degradable, por ejemplo, un polímero, y tiene un espesor que se reduce a lo largo de la endoprótesis en función de la distancia desde el metal electropositivo. A medida que la capa que controla la corriente eléctrica 56 se degrada, el cuerpo 42 queda expuesto a una velocidad predeterminada que está en función del espesor de la capa. Así, en regiones de la *prótesis endovascular* más distantes a la capa electropositiva 46, queda expuesta una mayor área del cuerpo 42 y a medida que el cuerpo 42 se degrada más cerca de la capa electropositiva 46, queda expuesta una menor área superficial del cuerpo 42. La capa 56 puede cubrir la unión 50 entre el cuerpo electronegativo y el recubrimiento metálico electropositivo para reducir una degradación galvánica acelerada en la unión. La capa 56 puede estar hecha de un material que se degrade más lentamente que la capa 44, de manera que la unión está protegida hasta que el resto del cuerpo haya sido degradado.

Ahora en referencia a las Figuras 5A, 5B, y 5C, se ilustra la degradación de la endoprótesis 40 tras su implantación en una luz corporal 55. La degradación comienza en el extremo 54 y continúa hacia el extremo 52 de la endoprótesis. El recubrimiento relativamente delgado del polímero en el extremo 54 se puede degradar sustancialmente antes de la degradación del recubrimiento polimérico más grueso próximo a la unión 50, exponiendo así de manera gradual el cuerpo de la endoprótesis a los fluidos corporales desde el extremo 54 a la unión 50. Con la adaptación del espesor del recubrimiento polimérico biodegradable 56, se puede reducir el área de exposición a medida que continúa la degradación hacia la unión 50 y puede ayudar a mantener la densidad de corriente dentro de un intervalo deseado con una duración deseada.

La capa que controla la corriente eléctrica puede

tener una variación de espesor lineal, como se ilustra, o una variación de espesor no lineal, por ejemplo, una variación de espesor parabólica a lo largo de la longitud de la *prótesis endovascular*. Por ejemplo, la densidad de corriente galvánica puede descen- 5 der exponencialmente en función del incremento de la distancia entre el ánodo y el cátodo, por ejemplo, como se describe en Song y col., Corrosion Science, 46 (2004), 955-977. La capa que controla la corriente eléctrica puede ser degradable, como se ha ilustra- 10 do anteriormente, o no degradable. Un recubrimiento no degradable puede controlar la exposición del cuerpo de la *prótesis endovascular* a los fluidos corporales, por ejemplo, variando la porosidad a lo largo de la longitud de la *prótesis endovascular* en lugar de o 15 además de la variación del espesor. La capa que controla la corriente eléctrica puede ser, por ejemplo, un polímero, un material cerámico, o un metal. La composición de la capa que controla la corriente eléctrica puede variar a lo largo de la longitud de la *prótesis endovascular*. La capa que controla la corriente eléctrica también puede incluir múltiples capas, tales como una 20 capa degradable sobre una capa porosa no degradable. Se pueden usar diferentes materiales, espesores y porosidades en diferentes regiones de la *prótesis endovascular*, tal como la superficie interior y la superficie exterior.

Haciendo referencia a la Figura 6, una endoprótesis 80 incluye un cuerpo electronegativo degradable 82 y tres secciones 84, 86, 88, con características de corriente variables. Cada sección incluye un metal electropositivo 92, 92', 92'' y una capa que controla la corriente eléctrica 94, 94', 94''. Las secciones están dispuestas de manera que la densidad de corriente es una densidad más baja al comienzo del proceso de 30 degradación de la endoprótesis (por ejemplo, una sección galvánica larga) para, por ejemplo, promover la formación de endotelio, y una densidad de corriente más elevada hacia el final del proceso de degradación de la endoprótesis (por ejemplo, una sección galvánica corta) para, por ejemplo, reducir la proliferación de 35 células de músculo liso.

En particular, la sección 84 tiene un área electropositiva 92'' relativamente grande y un área de superficie electronegativa, y ocupa una longitud relativamente extensa a lo largo de la *prótesis endovascular*. La capa que controla la corriente eléctrica 94'' es relativamente delgada, de manera que se degrada rápidamente para exponer el metal electronegativo y electropositivo al fluido corporal. La sección 86 tiene un 40 área electropositiva 92' y un área electronegativa más pequeña, una longitud más corta, y una capa que controla la corriente eléctrica 94' más gruesa. La sección 88 tiene un área electropositiva y un área electronegativa incluso más pequeñas, una longitud más corta, y una capa que controla la corriente eléctrica 94 más gruesa. Las secciones se exponen sustancialmente de manera secuencial, comenzando con la sección 84 y prosiguiendo con la sección 86 y a continuación con la sección 88, para proporcionar una densidad de corriente que se incrementa gradualmente con el tiempo. 45

Haciendo referencia a la Figura 7, una endoprótesis 60 tiene una concentración variable de metal electronegativo y metal electropositivo a lo largo de su longitud. La endoprótesis tiene un cuerpo formado por una aleación o un compuesto en el que el metal electronegativo reduce gradualmente su concen- 50

tración desde un extremo 64 hacia un segundo extremo 66 de la endoprótesis (degradación), mientras que el metal electropositivo puede incrementar gradualmente su concentración desde el extremo 64 al extremo 66. Haciendo referencia a la Figura 8A, 8B, y 8C, cuando está implantada en una luz corporal 61, la endoprótesis 60 se puede degradar por biodegradación y por degradación galvánica. Como se muestra, la endoprótesis se puede degradar desde el extremo 64 hacia el extremo 66 durante el tiempo de vida de la endoprótesis. Con la adaptación de la concentración del metal electronegativo en relación a la concentración del metal electropositivo a lo largo de la longitud de la endoprótesis, se puede mantener la densidad de corriente dentro de un intervalo deseado durante una duración deseada. En ciertas realizaciones, la endoprótesis también puede incluir una o más capas que controlan la corriente eléctrica (por ejemplo, las capas 68) como se ha descrito anteriormente.

Para la corrosión galvánica, la endoprótesis incluye al menos un metal relativamente electronegativo (por ejemplo, magnesio) y al menos un metal relativamente electropositivo. Los metales relativamente electronegativos y electropositivos forman un par bimetalico, que tras su inmersión en un fluido biológico puede formar una célula galvánica o una batería bioeléctrica que se puede degradar por corrosión galvánica. En algunas realizaciones, el cuerpo de la endoprótesis incluye uno o más metales relativamente electronegativos en forma de elemento metálico sustancialmente puro, una aleación, o un compuesto. Los metales electronegativos adecuados incluyen elementos metálicos tales como magnesio, hierro, cinc, y sus aleaciones. Ejemplos de aleaciones incluyen aleaciones de magnesio, tales como, en peso, 50-98% de magnesio, 0-40% de litio, 0-5% de hierro y menos del 5% de otros metales o tierras raras, o 79-97% de magnesio, 2-5% de aluminio, 0-12% de litio y 1-4% de tierras raras (como cerio, lantano, neodimio y/o praseodimio), o 85-91% de magnesio, 6-12% de litio, 2% de aluminio y 1% de tierras raras, o 86-97% de magnesio, 0-8% de litio, 2-4% de aluminio y 1-2% de tierras raras, o 8,5-9,5% de aluminio, 0,15-0,4% de manganeso, 0,45-0,9% de cinc y el resto de magnesio, o 4,5-5,3% de aluminio, 0,28-0,5% de manganeso y el resto de magnesio, o 55-65% de magnesio, 30-40% de litio y el 0-5% de otros metales y/o tierras raras. Las aleaciones de magnesio también están disponibles bajo los nombres AZ91D, AM50A y AE42. Otros materiales degradables se describen en Bolz, documento de EE.UU. 6.287.332 (por ejemplo, aleación de cinc-titanio y aleaciones de sodio-magnesio); Heublein, solicitud de patente de EE.UU. 2002/000406; Park, Science and Technology of Advanced Materials, 2, 73-78 (2001); Heublein y col., Heart, 89, 651-656 (2003), todos los cuales se incorporan en su totalidad por referencia en este documento. En particular, Park describe aleaciones de Mg-X-Ca, por ejemplo, aleaciones de Mg-Al-Si-Ca y aleaciones de Mg-Zn-Ca. 50

Metales electropositivos adecuados incluyen platino, oro, iridio, aluminio, acero, cinc, y/o sus aleaciones. En algunas realizaciones, el metal electropositivo es biodegradable. Por ejemplo, el metal electropositivo biodegradable puede ser hierro y/o cinc. En una endoprótesis que incluye metales electronegativos y electropositivos biodegradables, el metal electropositivo biodegradable puede estar sustancialmente pro- 65

tejido de la corrosión galvánica mientras que el metal electronegativo experimenta degradación. Una vez se haya degradado el metal electronegativo, el metal electropositivo biodegradable puede resultar degradado, por ejemplo, por procesos de oxidación o biodegradación. El metal electropositivo puede ser opaco a la radiación para su compatibilidad con la MRI o métodos de obtención de imágenes fluoroscópicas. En algunas realizaciones, el metal relativamente electropositivo tiene una porción no degradables que permanece en la cavidad del cuerpo después de que el resto de las porciones de la endoprótesis hayan sido degradadas. La porción no degradable puede proporcionar soporte a la cavidad del cuerpo en el que está implantado la endoprótesis.

En algunas realizaciones, el metal electropositivo es una película delgada sobre una porción de la endoprótesis. Por ejemplo, el metal electropositivo tiene un espesor máximo de unos 500 nanómetros (por ejemplo, a lo sumo unos 400 nanómetros, a lo sumo unos 300 nanómetros, a lo sumo unos 200 nanómetros, a lo sumo unos 100 nanómetros, a lo sumo unos 80 nanómetros, a lo sumo unos 60 nanómetros, a lo sumo unos 40 nanómetros, a lo sumo unos 20 nanómetros, a lo sumo unos 10 nanómetros, a lo sumo unos cinco nanómetros, a lo sumo unos dos nanómetros, o como máximo de un nanómetro) y/o al menos de unos 0,5 nanómetros (por ejemplo, por lo menos de un nanómetro, por lo menos de unos dos nanómetros, por lo menos unos cinco nanómetros, por lo menos unos 10 nanómetros, por lo menos unos 20 nanómetros, por lo menos unos 40 nanómetros, por lo menos unos 60 nanómetros, por lo menos unos 80 nanómetros, por lo menos unos 100 nanómetros, por lo menos unos 200 nanómetros, por lo menos unos 300 nanómetros, o por lo menos unos 400 nanómetros). El metal electropositivo puede tener un área de al menos 0,5 mm<sup>2</sup> (por ejemplo, por lo menos un mm<sup>2</sup>, por lo menos unos dos mm<sup>2</sup>, por lo menos unos cinco mm<sup>2</sup>, por lo menos unos 10 mm<sup>2</sup>, por lo menos unos 20 mm<sup>2</sup>, por lo menos unos 30 mm<sup>2</sup>, o por lo menos unos 40 mm<sup>2</sup>) y/o como máximo de unos 50 mm<sup>2</sup> (por ejemplo, a lo sumo unos 40 mm<sup>2</sup>, a lo sumo unos 30 mm<sup>2</sup>, a lo sumo unos 20 mm<sup>2</sup>, a lo sumo unos 10 mm<sup>2</sup>, a lo sumo unos cinco mm<sup>2</sup>, a lo sumo unos dos mm<sup>2</sup>, o a lo sumo un mm<sup>2</sup>).

En algunas realizaciones, el metal electropositivo adopta la forma de agregados de metales en el cuerpo de una endoprótesis. Por ejemplo, el metal electropositivo puede estar en un agregado de al menos 10 átomos (por ejemplo, por lo menos unos 50 átomos, por lo menos unos 100 átomos, por lo menos unos 500 átomos, por lo menos unos 1000 átomos, por lo menos unos 10.000 átomos) y/o como máximo de unos 100.000 átomos (por ejemplo, a lo sumo unos 10.000 átomos, a lo sumo unos 1000 átomos, a lo sumo unos 500 átomos, a lo sumo unos 100 átomos, o a lo sumo unos 50 átomos). El agregado de metales puede tener un área de por lo menos 1 nm<sup>2</sup> (por ejemplo, por lo menos unos 10 nm<sup>2</sup>, al menos unos 100 nm<sup>2</sup>, al menos unos 1000 nm<sup>2</sup>, al menos unos 10.000 nm<sup>2</sup>) y/o como máximo de 1 μm<sup>2</sup> (por ejemplo, a lo sumo unos 10.000 nm<sup>2</sup>, a lo sumo unos 1000 nm<sup>2</sup>, a lo sumo unos 100 nm<sup>2</sup>, o a lo sumo unos 10 nm<sup>2</sup>). En algunas realizaciones, los agregados de metales forman micromatrices sobre la endoprótesis. Por ejemplo, los agregados de metales pueden tener una densidad de alrededor de 10 agregados de metales por mm<sup>2</sup> (por

ejemplo, unos 100 agregados de metales por mm<sup>2</sup>, o unos 1000 agregados de metales por mm<sup>2</sup>) a unos 10.000 agregados de metales por mm<sup>2</sup> (por ejemplo, unos 1000 agregados de metales por mm<sup>2</sup>, o unos 100 agregados de metales por mm<sup>2</sup>) de la superficie de la endoprótesis.

En algunas realizaciones, el metal electropositivo ocupa una fracción de la endoprótesis. Por ejemplo, el metal electropositivo puede ser por lo menos el uno por ciento en peso (por ejemplo, por lo menos un 10 por ciento en peso, por lo menos un 20 por ciento en peso, por lo menos un 30 por ciento en peso, por lo menos un 40 por ciento en peso, por lo menos un 50 por ciento en peso, por lo menos un 60 por ciento en peso, por lo menos un 70 por ciento en peso, o por lo menos un 80 por ciento en peso) y/o como máximo un 90 por ciento en peso (por ejemplo, a lo sumo un 80 por ciento en peso, a lo sumo un 70 por ciento en peso, a lo sumo un 60 por ciento en peso, a lo sumo un 50 por ciento en peso, a lo sumo un 40 por ciento en peso, a lo sumo un 30 por ciento en peso, a lo sumo un 20 por ciento de peso, o a lo sumo un 10 por ciento en peso) de la endoprótesis.

En ciertas realizaciones, el cuerpo de la endoprótesis incluye más de un material, tales como diferentes materiales biodegradables físicamente mezclados entre sí, varias capas de diferentes materiales biodegradables, y/o varias secciones de diferentes materiales biodegradables a lo largo de una dirección (por ejemplo, longitud) del tubo. Por ejemplo, el cuerpo de la endoprótesis puede incluir una mezcla de una aleación de magnesio en un polímero biodegradable, en la que dos o más sustancias diferentes (por ejemplo, metales, materiales cerámicos, vidrios, y/o polímeros) están íntimamente combinados para formar un material complejo. Además de la corrosión galvánica, la endoprótesis puede experimentar biodegradación directa del material electropositivo, electronegativo y/o de recubrimiento.

La capa que controla la corriente proporciona una barrera que limita o evita la exposición del cuerpo de la *prótesis endovascular* y/o el material electropositivo. Los materiales adecuados incluyen óxidos, hidruros, o fluoruros. Ejemplos de polímeros incluyen polímeros biodegradables tales como ácido poliláctico (PLA), ácido poliláctico glicólico (PLGA), polianhídridos (por ejemplo, poliésteres anhídridos), polianhídridos a base de ácidos grasos, polianhídridos a base de aminoácidos), poliésteres, mezclas de poliéster-polianhídrido, mezclas de policarbonato-polianhídrido, y/o sus combinaciones. La capa puede tener un espesor de al menos un nanómetro aproximadamente (por ejemplo, por lo menos unos 10 nanómetros, por lo menos unos 100 nanómetros, por lo menos un micrómetro, o por lo menos unos cinco micrómetros) y/o como máximo unos 10 micrómetros (por ejemplo, a lo sumo unos cinco micrómetros, a lo sumo un micrómetro, a lo sumo unos 100 nanómetros, a lo sumo unos 10 nanómetros). El espesor puede ser uniforme o no uniforme. Por ejemplo, el espesor puede aumentar desde un extremo de la endoprótesis al otro extremo de una manera global lineal, de manera global no-lineal (por ejemplo, un aumento global parabólico, un aumento global exponencial), o de manera gradual. El espesor de la capa de polímero en un lugar determinado de la endoprótesis se puede correlacionar con la densidad de corriente deseada. Por ejemplo, una capa de polímero más gruesa que se degrada en un período

do de tiempo más largo puede atenuar una densidad de corriente relativamente alta, disminuyendo el grado de exposición del cátodo metálico electronegativo a los fluidos corporales. Una capa de polímero más delgada que se degrada en un período de tiempo más corto puede compensar una densidad de corriente relativamente baja al aumentar la tasa de exposición del cátodo metálico electronegativo a los fluidos corporales. En algunas realizaciones, la capa cubre parcialmente el cuerpo de la endoprótesis. Por ejemplo, la capa puede cubrir al menos el 10 por ciento (por ejemplo, por lo menos un 20 por ciento, por lo menos un 30 por ciento, por lo menos un 40 por ciento, por lo menos un 50 por ciento, por lo menos un 60 por ciento, por lo menos un 70 por ciento, por lo menos un 80 por ciento, por lo menos un 90 por ciento, o por lo menos un 95 por ciento) y/o como máximo el 100 por cien (por ejemplo, a lo sumo un 95 por ciento, a lo sumo un 90 por ciento, a lo sumo un 80 por ciento, a lo sumo un 70 por ciento, a lo sumo un 60 por ciento, a lo sumo un 50 por ciento, a lo sumo un 40 por ciento, a lo sumo un 30 por ciento o a lo sumo el 20 por ciento) de la superficie del cuerpo de la endoprótesis.

Haciendo referencia a la Figura 9, se muestra un procedimiento 200 de fabricación de una endoprótesis 40 como se describe en el presente documento. El procedimiento 200 incluye la formación de un tubo biodegradable, por ejemplo, cortando un tubo (etapa 202), formando una pre-endoprótesis a partir del tubo biodegradable (etapa 204), aplicando una capa que controla la corriente eléctrica, por ejemplo, un recubrimiento de óxido (etapa 206), formando un ánodo sobre el tubo de la endoprótesis (208), y/o aplicando una capa polimérica que controla la corriente eléctrica a la pre-endoprótesis (etapa 210) para formar una endoprótesis. En algunas realizaciones, al tubo biodegradable se le aplican una o más capas que controlan la corriente eléctrica, y posteriormente se forma el tubo con las capas que controlan la corriente eléctrica aplicada en una endoprótesis.

El tubo biodegradable se puede formar (etapa 202) fabricando una estructura tubular capaz de soportar una cavidad corporal que incluye (por ejemplo, está formado de) uno o más metales electronegativos biodegradables. Por ejemplo, una masa de metal biodegradable se puede moldear en una varilla, que posteriormente se perfora para formar una estructura tubular. Como ejemplo adicional, una lámina de metal biodegradable se puede enrollar para formar una estructura tubular con porciones superpuestas, o las porciones terminales opuestas de la lámina enrollada se pueden unir (por ejemplo, soldar) juntas para formar una estructura tubular. También se puede extrudir un metal biodegradable para formar una estructura tubular. En ciertas realizaciones, se prepara un tubo biodegradable por pulverización térmica, metalurgia de polvo, tixomoldeo, troquelado, fundido, y/o forjado.

Como se muestra en la Figura 9, después de la formación del tubo biodegradable, el tubo se forma en una pre-endoprótesis (etapa 204). En algunas realizaciones, porciones seleccionadas del tubo se extraen para formar anclajes circulares y de conexión mediante corte con láser, como se describe en la patente de EE.UU. N° 5.780.807, de Saunders, incorporada en su totalidad en el presente documento por referencia. Se pueden usar otros procedimientos para extraer porciones del tubo, tales como mecanizado (por ejemplo,

micro-mecanizado, granallado o bruñido), mecanizado de descarga eléctrica (EDM), y fotograbado (por ejemplo, fotograbado ácido). La pre-endoprótesis se puede grabar y/o electropulir para proporcionar un acabado seleccionado. En ciertas realizaciones, como en las endoprótesis de tipo enrollado, la etapa 204 se puede omitir.

En algunas realizaciones, sobre la pre-endoprótesis (etapa 206) se forma la capa(s) que controla la corriente eléctrica tal como una capa de un óxido, un hidruro, y/o un fluoruro. Antes de aplicar la capa(s), superficies seleccionadas (por ejemplo, la superficie interior) o porciones (por ejemplo, la porción entre los extremos de la endoprótesis) de la pre-endoprótesis se pueden enmascarar de manera que la capa que controla la corriente eléctrica no se aplique sobre las superficies o porciones enmascaradas. Procedimientos generales de formación de recubrimientos se describen, por ejemplo, en Gray y col., *Journal of Alloys and Compounds*, 336 (2002), 88-113. Se puede formar una capa que controla la corriente eléctrica tal como una capa de óxido sobre la superficie del tubo biodegradable por exposición del tubo al aire a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, por ejemplo, como se describe en You y col., *Scripta mater*, 42 (2000), 1089-1094. En algunas realizaciones, la capa de óxido se deposita usando implantación de iones por inmersión en plasma como se describe, por ejemplo, en Wan y col., *South Jiaotong University, Chengdu*, 2005; y Gray y col., *Journal of Alloys and Compounds*, 336 (2002), 88-113. Los procedimientos de formación de capas de óxido, hidruro, y/o fluoruro incluyen deposición con arco de vacío, como se describe por ejemplo, en Gust y col., *Thin Solid Films*, 383 (2001), 224-226; y reducción electroquímica de iones e implantación de iones por inmersión en plasma, como se describe, por ejemplo, en Bakkar y col., *Corrosion Science*, 47 (2005), 1211-1225 y en la solicitud provisional de patente de EE.UU. N° 60/862.318, presentada el 20 de octubre de 2006. La máscara se puede retirar en atmósfera inerte o en atmósfera ambiente antes de proseguir con la siguiente etapa.

En referencia a la etapa 208, el ánodo se forma sobre una porción de la endoprótesis. La capa del ánodo se puede depositar sobre una porción de la endoprótesis por deposición pulsada con láser, por ejemplo, como se describe en Wang y col., *Thin Solid films*, 471 (2005) 86-90. El ánodo puede estar directamente en contacto con el material del cátodo en el cuerpo de la endoprótesis en ciertas porciones, por ejemplo, donde la endoprótesis fue enmascarada antes de la formación de la capa que controla la corriente eléctrica. En algunas realizaciones, para obtener contacto eléctrico entre la capa del ánodo y el cátodo, se usa un láser para formar pocillos (por ejemplo, pocillos 48) en la endoprótesis en atmósfera inerte, y los pocillos se pueden rellenar con el material del ánodo por deposición pulsada con láser de manera que al menos una porción del material del ánodo está directamente en contacto con el material del cátodo. En algunas realizaciones, el ánodo está en forma de matrices de agregados de metales. Las matrices se pueden formar, por ejemplo, por chapado electrolítico y métodos litográficos.

Como se muestra en la etapa 210, en algunas realizaciones, a continuación se aplica una capa de polímero que controla la corriente eléctrica a una o más porciones de la endoprótesis. La capa de polímero

puede cubrir la unión en la que el ánodo entra en contacto con el cuerpo de la endoprótesis para reducir la corrosión galvánica en la unión. Dependiendo del polímero, se pueden disolver uno o más polímeros en un disolvente y se pueden aplicar a la pre-endoprótesis. En algunas realizaciones, por ejemplo, las capas de polímero se depositan mediante recubrimiento por inmersión, pulverización electrostática, pulverización convencional por atomización al aire, y/o deposición capa por capa. En ciertas realizaciones, se generan patrones en una capa polimérica, por ejemplo, mediante ablación por láser, litografía, impresión por chorro de tinta, y/o serigrafía. La capa polimérica puede tener un espesor variable a lo largo de la longitud de la endoprótesis. Por ejemplo, la endoprótesis se puede recubrir por inmersión en una disolución polimérica a profundidades progresivamente decrecientes para obtener un recubrimiento polimérico cónico formado de muchas capas; el polímero se puede recubrir hasta un espesor uniforme y al espesor variable se puede obtener mediante la ablación de secciones del polímero; el polímero se puede recubrir usando deposición capa por capa en localizaciones seleccionadas para obtener espesores variables. En algunas realizaciones, una endoprótesis tiene más de un tipo de capa polimérica localizada en la misma o en diferentes localizaciones de la endoprótesis. Por ejemplo, dentro de una capa polimérica, el espesor y la composición de los polímeros puede ser idéntica o diferente para proporcionar velocidades de degradación y secuencias de degradación deseadas. Por ejemplo, la porción intermedia de una endoprótesis puede tener un mayor espesor de un primer polímero de degradación más lenta y las porciones terminales de la endoprótesis pueden contener un menor espesor de un segundo polímero de degradación rápida. La direccionalidad de la degradación puede permitir una mejor conservación de la permeabilidad para ciertas localizaciones (por ejemplo, localizaciones debilitadas) en un vaso del cuerpo. Las capas de polímero se pueden aplicar de la misma forma o de formas diferentes. Por ejemplo, una primera capa de polímero más interna se puede recubrir por pulverización sobre la pre-endoprótesis, y una segunda capa polimérica más externa puede incluir un polímero que se recubre por inmersión sobre la primera capa.

Ahora en referencia a la Figura 10, se puede producir una endoprótesis que tiene un número incrementado de diferentes capas poliméricas a lo largo de su longitud a partir de una pre-endoprótesis metálica 240 enmascarando porciones seleccionadas de la endoprótesis. Por ejemplo, durante su producción, todas las porciones de la pre-endoprótesis se pueden recubrir 248 con una primera capa polimérica para generar una pre-endoprótesis 250. A continuación, una porción de la pre-endoprótesis se enmascara 252 (por ejemplo, con un recubrimiento polimérico protector tal como polímero de estireno-isopreno-butadieno-estireno (SIBS)), que protege la porción enmascarada del recubrimiento adicional de la capa polimérica, y la sección restante se recubre 254 con una segunda capa polimérica para fabricar una pre-endoprótesis 270. En último término, una segunda porción de la pre-endoprótesis se enmascara 272, y la porción restante se recubre adicionalmente 274 con una tercera capa polimérica para fabricar una pre-endoprótesis 290. Los recubrimientos protectores se pueden eliminar, por ejemplo, enjuagando 295 en un disolvente en el

que sólo es soluble el polímero de enmascaramiento para dar la endoprótesis 300.

En algunas realizaciones, la endoprótesis tiene ambas superficies exterior e interior recubiertas con la capa(s) polimérica. En algunas realizaciones, antes de aplicar la capa(s) polimérica, la superficie interior o la superficie exterior del tubo biodegradable se enmascara (por ejemplo, usando un mandril en el interior del tubo o un tubo perfectamente ajustado sobre el exterior del tubo) para aplicar la capa(s) polimérica sólo a porción(es) seleccionadas del tubo.

En algunas realizaciones, se incorpora un medicamento a un recubrimiento polimérico sobre una endoprótesis. Por ejemplo, se puede adsorber un medicamento sobre un polímero en una endoprótesis. Se puede encapsular un medicamento en un material biodegradable y se puede embeber en un recubrimiento polimérico sobre una endoprótesis. Como ejemplo adicional, se puede disolver un medicamento en una disolución polimérica y se puede recubrir sobre una endoprótesis.

Haciendo referencia a la Figura 11, en algunas realizaciones, la pre-endoprótesis se corta (etapa 230) para formar la endoprótesis después de la formación del tubo biodegradable (etapa 222), el recubrimiento de óxido que controla la corriente eléctrica (etapa 224), la formación del ánodo (etapa 226), y la aplicación de la capa polimérica que controla la corriente eléctrica (etapa 228).

Haciendo referencia a la Figura 12, en algunas realizaciones, se forma un tubo biodegradable como se ha descrito previamente usando un primer material tal como uno o más metales relativamente electronegativos o electropositivos. Se forma un contraelectrodo (etapa 314) en el tubo biodegradable preparando un gradiente de un segundo material, tal como uno o más metales biodegradables, mediante implantación de iones por inmersión en plasma. La implantación de iones por inmersión en plasma se describe, por ejemplo, en Wan y col., South Jiaotong University, Chengdu, 2005; y Gray y col., Journal of Alloys and Compounds, 336 (2002), 88-113. El primer y segundo material biodegradable forman un par galvánico. A continuación se aplican uno o más recubrimientos que controlan la corriente eléctrica (por ejemplo, una capa de óxido, hidruro, y/o fluoruro) y/o una o más capas poliméricas que controlan la corriente eléctrica al tubo biodegradable (etapas 316 y 318). A continuación se pueden retirar porciones seleccionadas del tubo biodegradable (etapa 320), por ejemplo, para proporcionar anclajes en la endoprótesis final. En algunas realizaciones, la retirada de porciones seleccionadas del tubo biodegradable se produce antes o después de la formación del gradiente del contraelectrodo.

Durante su utilización, las endoprótesis se pueden usar, por ejemplo, se pueden introducir y expandir, utilizando un sistema de introducción por catéter, tal como un sistema de catéter de globo. Los sistemas de catéter se describen en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 5.195.969 de Wang, de EE.UU. 5.270.086 de Hamlin, y de EE.UU. 6.726.712 de Raeder-Devens. La endoprótesis y la introducción de la endoprótesis también se pueden ejemplificar con los sistemas Radius® o Symbiot®, disponibles en Boston Scientific Scimed, Maple Grove, MN.

Las endoprótesis descritas en el presente documento pueden ser de una forma y tamaño deseados (por ejemplo, *prótesis endovasculares* coronarias,

*prótesis endovasculares* aórticas, *prótesis endovasculares* vasculares periféricas, *prótesis endovasculares* gastrointestinales, *prótesis endovasculares* urológicas, y *prótesis endovasculares* neurológicas). Dependiendo de la aplicación, la *prótesis endovascular* puede tener un diámetro de entre, por ejemplo, 1 mm y 46 mm. En ciertas realizaciones, una *prótesis endovascular* coronaria tiene un diámetro expandido de entre unos 2 mm y unos 6 mm. En algunas realizaciones, una *prótesis endovascular* periférica tiene un diámetro expandido de entre unos 5 mm y unos 24 mm. En ciertas realizaciones, una *prótesis endovascular* gastrointestinal y/o urológica tiene un diámetro expandido de entre unos 6 mm y unos 30 mm. En algunas realizaciones, una *prótesis endovascular* neurológica tiene un diámetro expandido de entre 1 mm aproximadamente y unos 12 mm. Una *prótesis endovascular* de un aneurisma aórtico abdominal (AAA) y una *prótesis endovascular* de un aneurisma aórtico torácico (AAT) pueden tener un diámetro de entre unos 20 mm y unos 46 mm.

Aunque se han descrito una serie de realizaciones, la invención no se limita a ellas.

En algunas realizaciones, dependiendo de la localización del ánodo y del cátodo, la endoprótesis está configurada para degradarse secuencialmente desde una superficie interior del cátodo a una superficie exterior del ánodo, desde una superficie exterior del cátodo a una superficie interior del ánodo, desde una porción central del cátodo a una porción exterior e interior del ánodo, o desde una porción exterior e interior del cátodo a una porción central del ánodo. Estas construcciones pueden permitir que la endoprótesis soporte el vaso del cuerpo usando inicialmente la fuerza de múltiples capas, y que reduzca su espesor con el paso del tiempo (por ejemplo, después de que las células hayan formado una capa de endotelio sobre la endoprótesis). La reducción del espesor puede mejorar la flexibilidad de la endoprótesis para adaptarse mejor al estado natural del vaso del cuerpo.

Las endoprótesis descritas en el presente documento pueden ser porción de una *prótesis endovascular*, una *prótesis endovascular* cubierta o una *prótesis endovascular* de injerto. Por ejemplo, una endoprótesis puede incluir y/o estar unida a una matriz polimérica biocompatible no porosa o semi-porosa fabricada de politetrafluoroetileno (PTFE), PTFE expandido, polietileno, uretano, o polipropileno.

Las endoprótesis descritas en el presente documento pueden incluir porciones estructurales no metálicas, por ejemplo, porciones poliméricas. Las porciones poliméricas pueden ser degradables. Las porciones poliméricas pueden estar formadas de una

aleación polimérica. Las *prótesis endovasculares* poliméricas han sido descritas en la Solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 10/683.314, presentada el 10 de octubre de 2003; y la Solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 10/958.435, presentada el 5 de octubre de 2004, cuyos contenidos se incorporan en su totalidad en el presente documento por referencia.

Las endoprótesis pueden incluir un agente terapéutico, fármaco, o un compuesto farmacéuticamente activo liberables, como se describe en la patente de EE.UU. N° 5.674.242, la Solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 09/895.415, presentada el 2 de julio de 2001, la Solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 11/111.509, presentada el 21 de abril de 2005, y la Solicitud de patente de EE.UU. N° de serie 10/232.265, presentada el 30 de agosto de 2002. Los agentes terapéuticos, fármacos, o compuestos farmacéuticamente activos pueden incluir, por ejemplo, agentes anti-trombogénicos, antioxidantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, anticoagulantes, y antibióticos. El agente terapéutico, fármaco, o compuesto farmacéuticamente activo se puede dispersar en un recubrimiento polimérico transportado por la endoprótesis. El recubrimiento polimérico puede incluir más de una sola capa. Por ejemplo, el recubrimiento puede incluir dos capas, tres capas o más capas, por ejemplo, cinco capas. El agente terapéutico puede ser un agente terapéutico genético, un agente terapéutico no genético, o células. Los agentes terapéuticos se pueden usar individualmente, o en combinación. Los agentes terapéuticos pueden ser, por ejemplo, no iónicos, o pueden ser de naturaleza aniónica y/o catiónica. Un ejemplo de un agente terapéutico es uno que inhibe la reestenosis, tal como paclitaxel. El agente terapéutico también se puede usar, por ejemplo, para tratar y/o inhibir el dolor, la incrustación de la endoprótesis o la esclerosis o necrosis de una cavidad tratada. Cualquiera de los recubrimientos y/o porciones poliméricas anteriores se puede teñir o se puede hacer opaco a la radiación.

Las endoprótesis descritas en el presente documento pueden estar configuradas para cavidades no vasculares. Por ejemplo, pueden estar configuradas para su uso en el esófago o la próstata. Otras cavidades incluyen cavidades biliares, cavidades hepáticas, cavidades pancreáticas, cavidades uretrales, y cavidades uretrales.

Todas las referencias, como solicitudes de patente, publicaciones, y patentes, mencionadas en el presente documento se incorporan en su totalidad por referencia.

En las reivindicaciones se encuentran otras realizaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Una endoprótesis biodegradable, que comprende:

un material relativamente electronegativo y un material relativamente electropositivo entre los que se forma una célula galvánica, y

un recubrimiento que controla la corriente eléctrica que cubre al menos una porción de la endoprótesis que es eficaz para modular la corriente o la densidad de corriente de la célula galvánica a medida que la endoprótesis se degrada

**caracterizado** porque el recubrimiento que controla la corriente eléctrica tiene un espesor, una velocidad de degradación y/o una porosidad variables y controla la exposición de al menos uno del material electronegativo y el material electropositivo a los fluidos corporales.

2. La endoprótesis de la reivindicación 1, en la que el espesor del recubrimiento que controla la corriente eléctrica varía a lo largo del eje de la endoprótesis.

3. La endoprótesis de la reivindicación 2, en la que el espesor del recubrimiento que controla la corriente eléctrica varía linealmente.

4. La endoprótesis de la reivindicación 2, en la que el espesor del recubrimiento que controla la corriente eléctrica varía no linealmente, y de manera opcional parabólicamente.

5. La endoprótesis de la reivindicación 1, en la que el recubrimiento que controla la corriente eléctrica es un polímero, un material cerámico o un metal.

6. La endoprótesis de la reivindicación 1, en la que la endoprótesis tiene un cuerpo que comprende un material sustancialmente electronegativo.

7. La endoprótesis de la reivindicación 6, en la que el material electropositivo se proporciona como un recubrimiento sobre el cuerpo.

8. La endoprótesis de la reivindicación 2, en la que la capa que controla la corriente eléctrica 56 es de un material que se degrada y tiene un espesor que se reduce a lo largo de la endoprótesis en función de la distancia desde el metal electropositivo.

9. La endoprótesis de la reivindicación 7, en la que la capa que controla la corriente eléctrica 56 cubre una unión 50 entre el cuerpo electronegativo y el recubrimiento electropositivo para reducir la degradación

galvánica acelerada en la unión, siendo dicho recubrimiento electropositivo un recubrimiento de un metal electropositivo.

10. La endoprótesis de la reivindicación 1, en la que la endoprótesis tiene un cuerpo que incluye dicho material electropositivo y dicho material electronegativo, y la concentración de cada uno de dicho material electropositivo y dicho material electronegativo varía a lo largo de la longitud del cuerpo.

11. La endoprótesis de la reivindicación 10, en la que la endoprótesis tiene una concentración variable de metal electronegativo y metal electropositivo a lo largo de su longitud, donde opcionalmente el cuerpo está formado de una aleación o un compuesto en el que el metal electronegativo reduce gradualmente su concentración desde un extremo 64 hacia un segundo extremo 66 de la endoprótesis, mientras que el metal electropositivo puede incrementar gradualmente su concentración desde el extremo 64 al extremo 66.

12. La endoprótesis de la reivindicación 1, en la que la endoprótesis comprende una pluralidad de secciones que proporcionan una corriente o una densidad de corriente diferentes.

13. La endoprótesis de la reivindicación 12, en la que las secciones están a lo largo de la longitud de la endoprótesis.

14. La endoprótesis de la reivindicación 13, en la que las secciones se exponen sustancialmente de manera secuencial a los fluidos corporales con el paso del tiempo.

15. La endoprótesis de la reivindicación 1, en la que:

el material relativamente electronegativo incluye al menos un metal relativamente electronegativo en forma de elemento metálico sustancialmente puro, una aleación, o un compuesto, donde opcionalmente los metales electronegativos incluyen elementos metálicos tales como magnesio, hierro, cinc, y sus aleaciones;

y donde

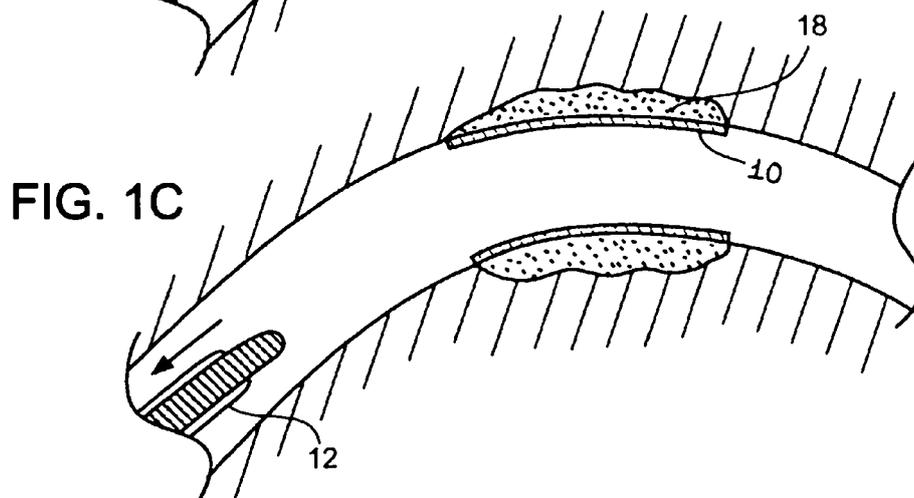
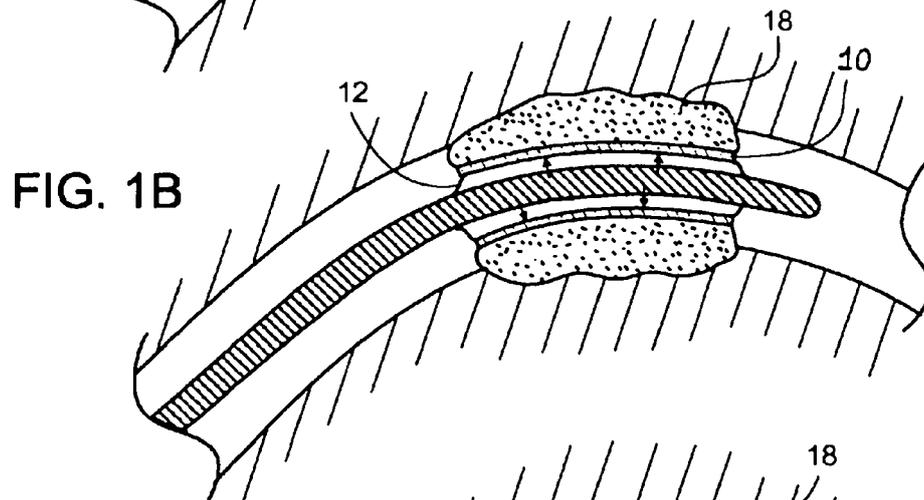
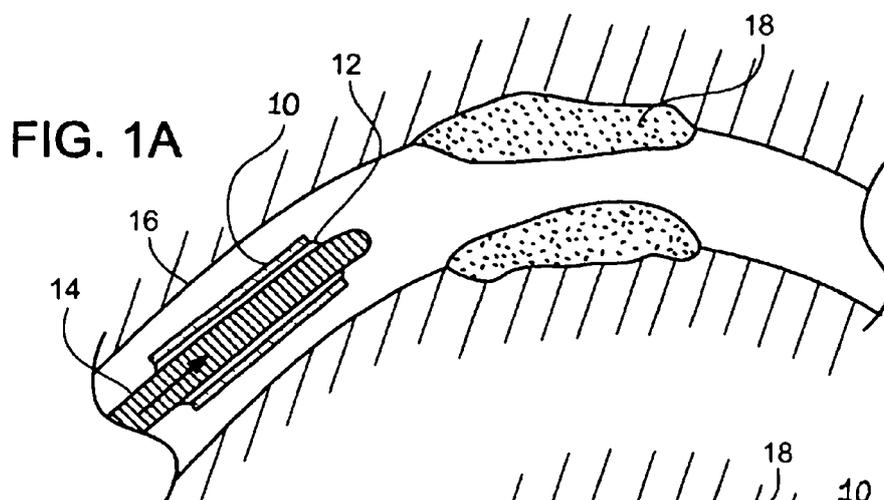
el material relativamente electropositivo incluye al menos un metal electropositivo que incluye opcionalmente platino, oro, iridio, aluminio, acero, cinc, y/o sus aleaciones.

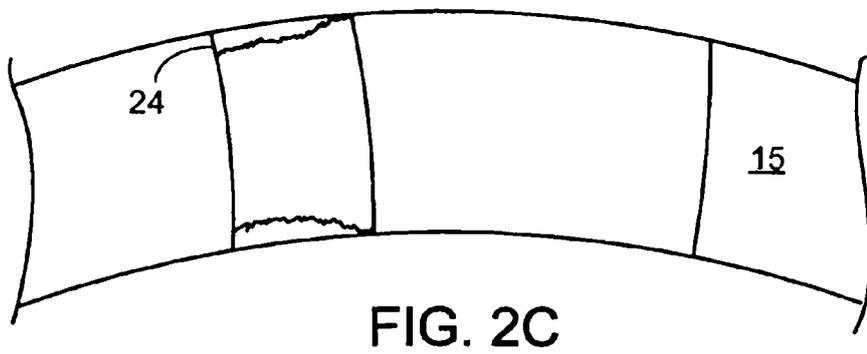
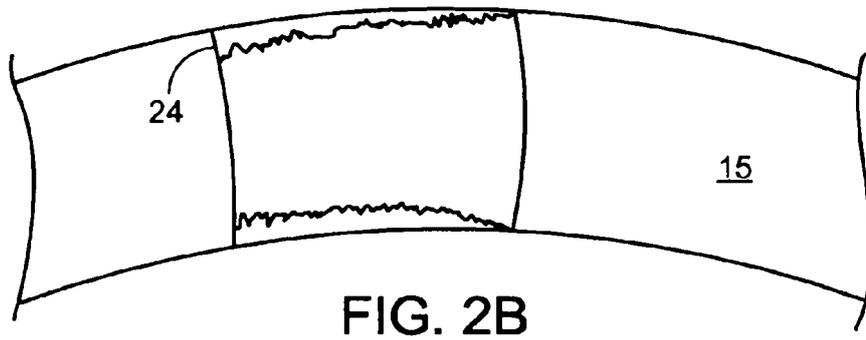
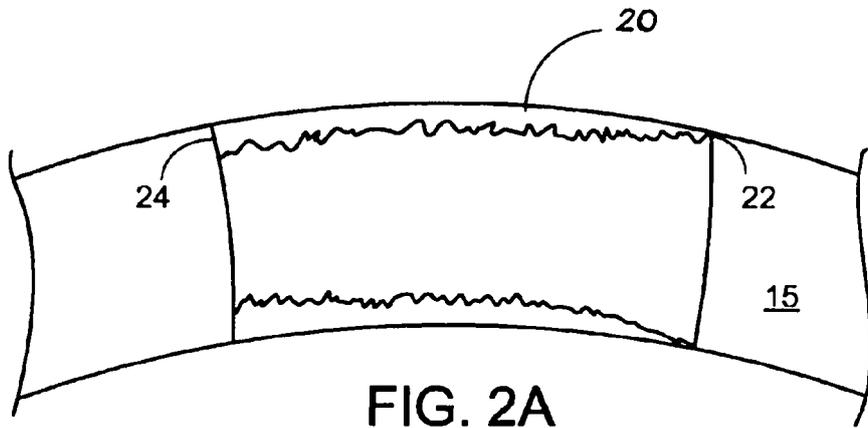
50

55

60

65





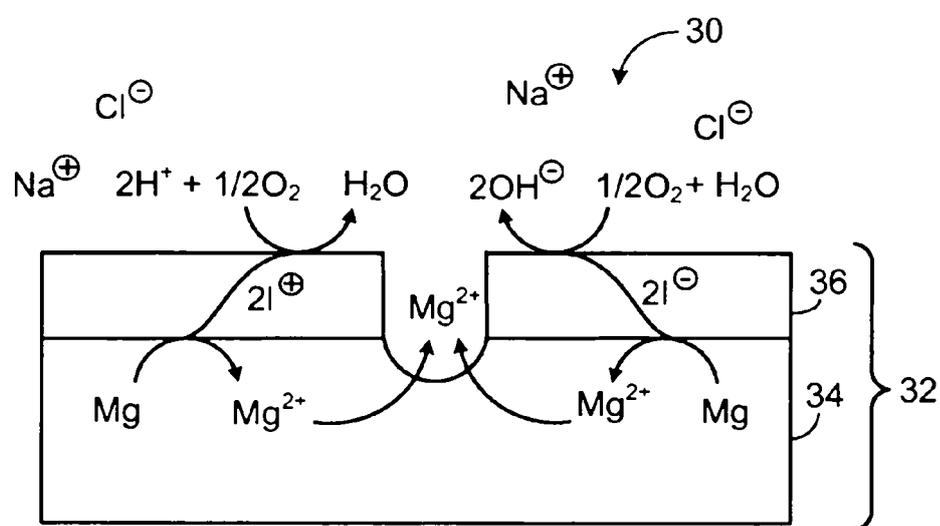


FIG. 3

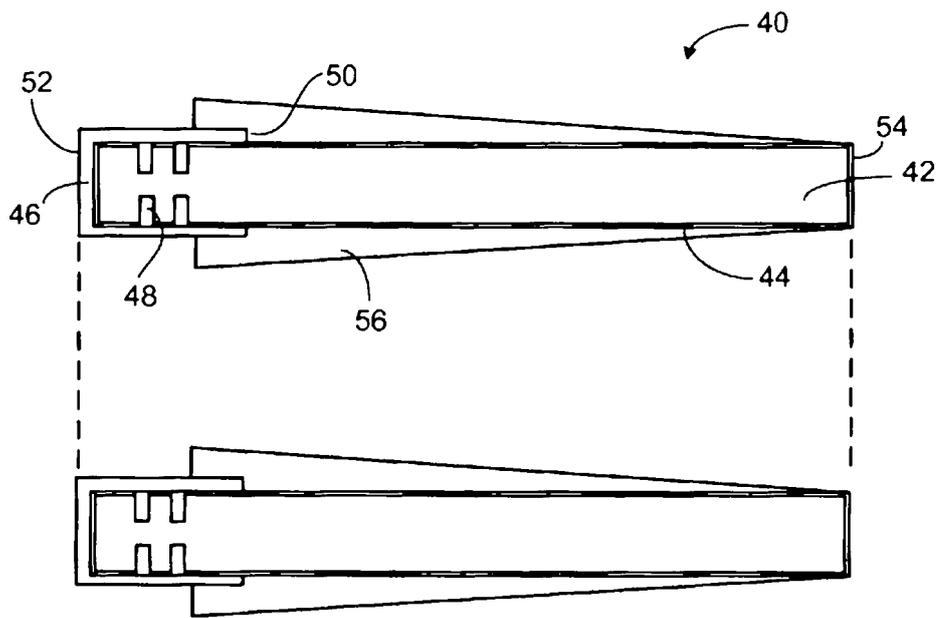


FIG. 4

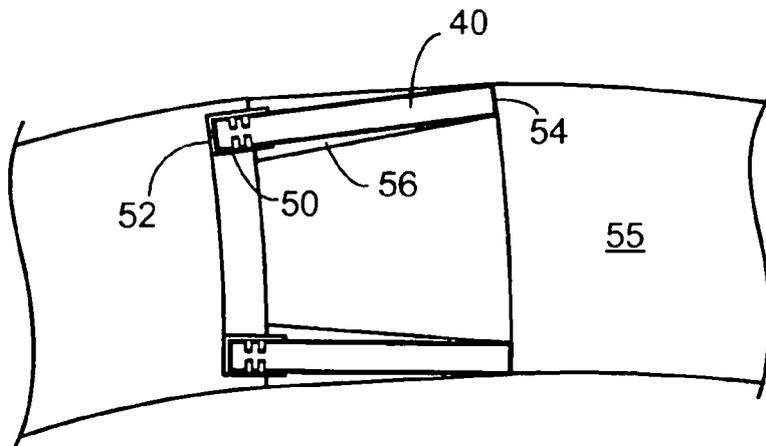


FIG. 5A

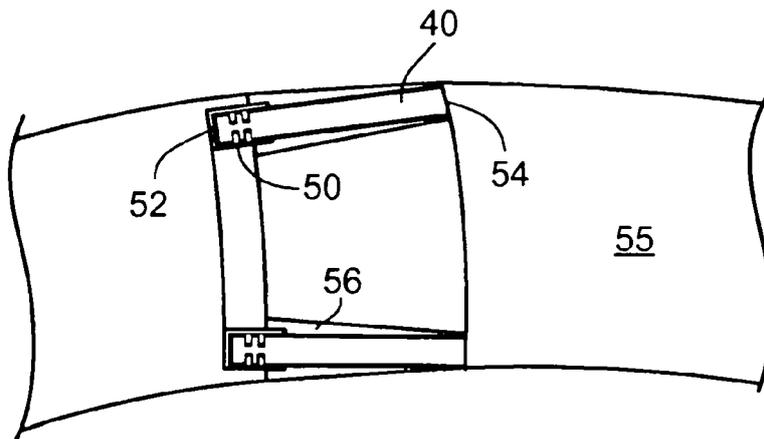


FIG. 5B

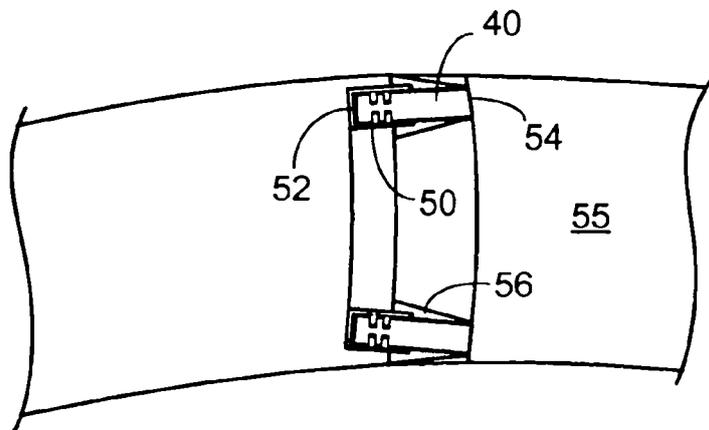


FIG. 5C

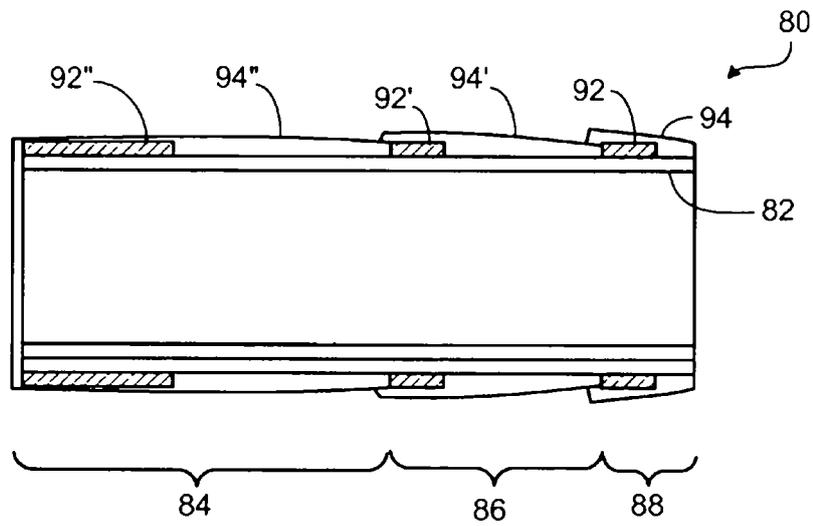


FIG. 6

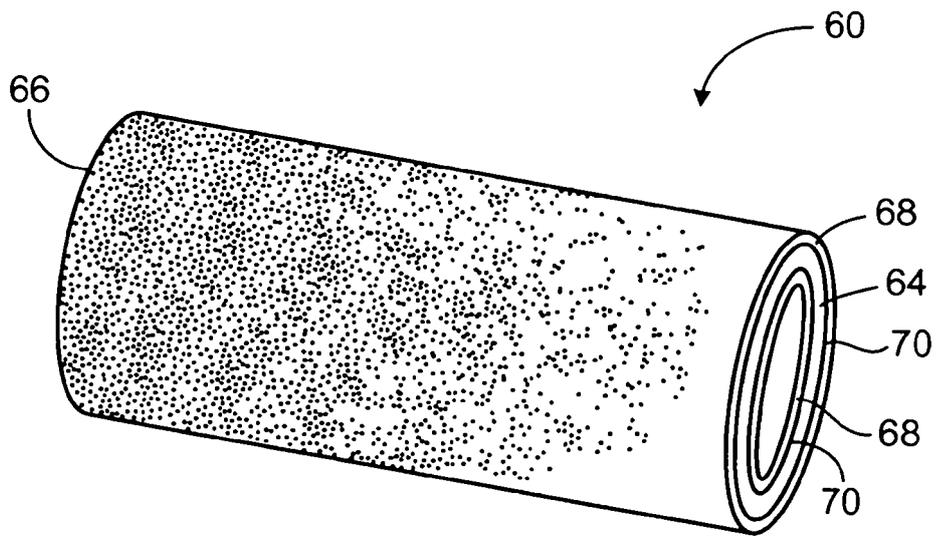
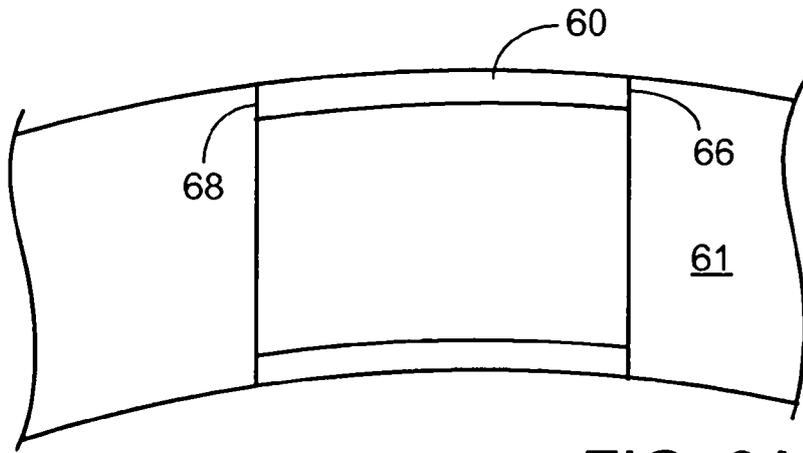
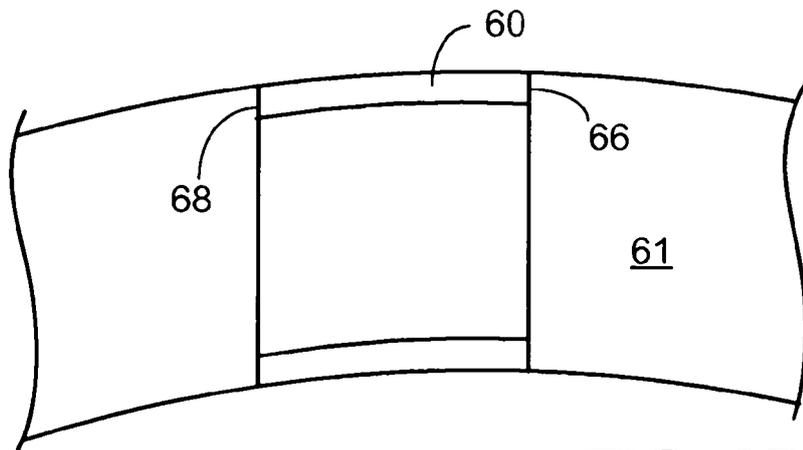


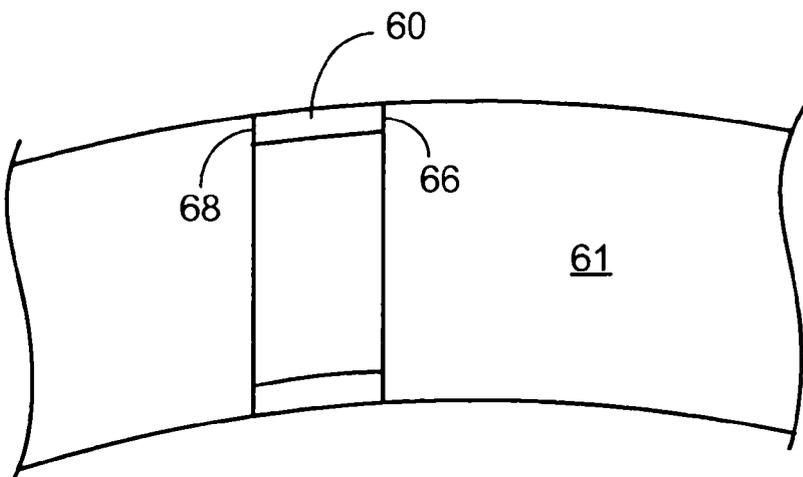
FIG. 7



**FIG. 8A**



**FIG. 8B**



**FIG. 8C**

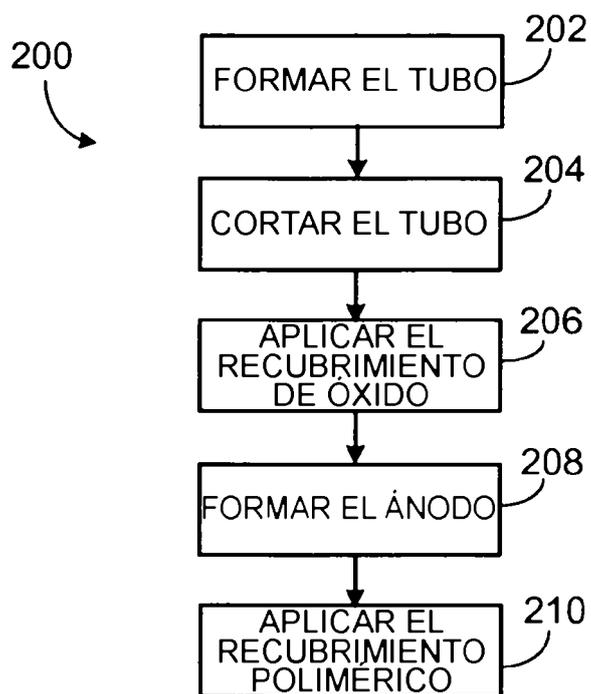


FIG. 9

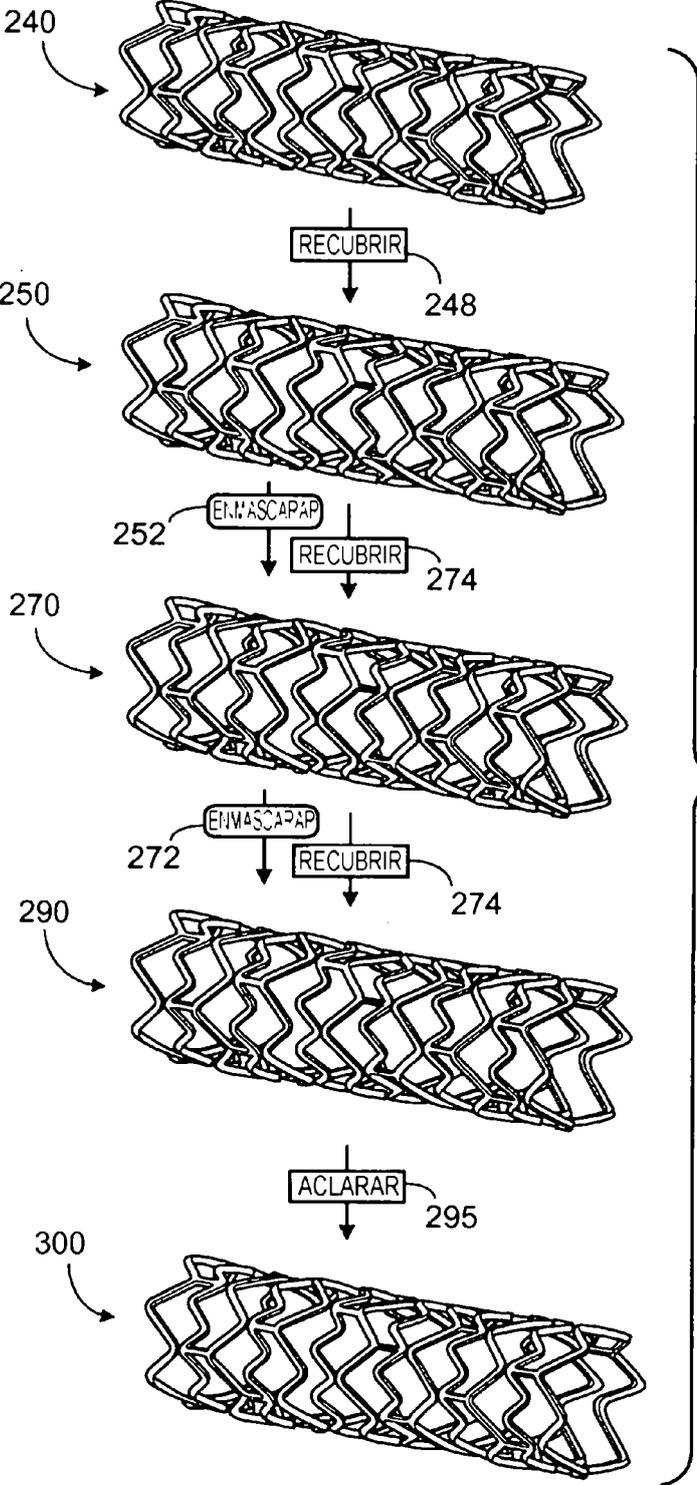


FIG. 10

