



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 661**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07842485 .0**  
96 Fecha de presentación : **14.09.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2121068**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Endoprótesis bioerosionables con capas inorgánicas bioestables.**

30 Prioridad: **15.09.2006 US 845135 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.04.2011**

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

72 Inventor/es: **Weber, Jan;**  
**Atanasoska, Liliana y**  
**Schewe, Scott R.**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 357 661 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 bioerosionables con capas inorgánicas bioestables.

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a dispositivos médicos, como endoprótesis, y a los procedimientos para su fabricación y uso.

### ANTECEDENTES

10 El organismo incluye diversas vías de paso entre las que se incluyen vasos sanguíneos, como las arterias, y otras luces del organismo. A veces estas vías de paso se ocluyen o debilitan. Por ejemplo, pueden estar ocluidas por un tumor, restringidas por una placa o debilitadas por un aneurisma. Cuando esto sucede, la vía de paso puede abrirse de nuevo y reforzarse, o incluso recolocarse con una endoprótesis médica. Una endoprótesis es un implante artificial que se coloca típicamente en una vía de paso o luz en el organismo. Muchas endoprótesis son componentes tubulares, entre cuyos ejemplos se incluyen los stents, stents con injerto o stents recubiertos.

15 Muchas endoprótesis pueden implantarse dentro del organismo mediante un catéter. Típicamente, el catéter admite un tamaño reducido o una forma compacta de la endoprótesis durante su transporte hasta un sitio deseado del organismo, por ejemplo, el sitio de debilitamiento u oclusión en una luz del organismo. Tras alcanzar el sitio deseado, la endoprótesis se instala, de modo que pueda entrar en contacto con las paredes de la luz.

20 Un procedimiento de implante supone expandir la endoprótesis. La mecánica de expansión utilizada para colocar la endoprótesis puede incluir forzarla a expandirse radialmente. Por ejemplo, la expansión puede lograrse mediante un catéter que lleva un globo junto con una endoprótesis expandible con globo de tamaño reducido con respecto a su forma final en el organismo. El globo se infla para deformar y/o expandir la endoprótesis con intención de fijarla en una posición determinada en contacto con la pared de la luz. A continuación, el globo puede desinflarse y el catéter retirarse.

25 Cuando la endoprótesis avanza a lo largo del organismo, puede controlarse su progreso, es decir, hacer un seguimiento, de modo que la endoprótesis puede colocarse de forma adecuada en el lugar objetivo. Una vez que la endoprótesis se ha implantado en el sitio objetivo, puede controlarse la endoprótesis para determinar si se ha colocado de forma adecuada y/o está funcionando correctamente. Entre los procedimientos de seguimiento y control de un dispositivo médico se incluyen la fluoroscopia de rayos X y la adquisición de imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN).

30 El documento US2004/039438 muestra una endoprótesis que comprende una capa base de acero inoxidable o nitinol, partículas metálicas en la capa base que forman una estructura porosa y óxido de iridio o nitrato de titanio aplicado a la superficie expuesta de la estructura porosa. El documento US2005/159805 muestra un implante que tiene una capa catalítica en la parte superior de la estructura de la pared del implante. El documento US6245104 muestra una endoprótesis que tiene una pared de la endoprótesis formada por una capa metálica, una capa de oro sobre la capa metálica, una capa de óxido de iridio sobre la capa de oro y un vehículo biodegradable fuera de la capa de óxido de iridio.

### RESUMEN

35 En un aspecto, la invención presenta una endoprótesis, p. ej., una endoprótesis, que tiene una capa bioestable sobre una estructura subyacente bioerosionable, donde la capa bioestables es de aproximadamente el 5% o menos del espesor de la pared.

40 En otro aspecto, la invención presenta un procedimiento para fabricar una endoprótesis, p. ej., un stent, que tiene una capa bioestable y un estructura subyacente.

En otro aspecto más, la invención presenta un procedimiento que incluye implantar una endoprótesis, por ejemplo un stent, que tiene una capa bioestable y una estructura subyacente en una vía de paso del organismo para estimular la unión de las células endoteliales al stent o controlar la velocidad de erosión de la estructura subyacente.

45 Las realizaciones pueden incluir una o más de las siguientes características. La capa bioestable de la endoprótesis, p. ej., stent, tiene una o más de las siguientes características: un espesor medio de aproximadamente 10 a 20 nm, un volumen medio dentro del intervalo de aproximadamente 5.000 a 20.000 micrómetros cúbicos por milímetro cuadrado de área superficial del stent; incluye material cerámico, incluye uno o más óxidos metálicos, incluye un o más de entre óxido de titanio, óxido de rutenio u óxido de iridio, incluye una forma cristalina de óxido de titanio; incluye diversos nódulos de aproximadamente 15-20 nm de tamaño, está en una superficie del stent, p. ej., una superficie interna, una superficie externa o una pared lateral, del stent; está recubierta, totalmente o en parte, por una capa bioerosionable y/o es una monocapa. En realizaciones, la estructura subyacente bioerosionable incluye uno o más materiales bioerosionables elegidos entre uno o más metales bioerosionables, una aleación metálica bioerosionable o un no metal bioerosionable.

En realizaciones, las endoprótesis, p. ej., stents, incluyen: una o más monocapas de un óxido metálico, un material orgánico, un material polimérico o un material biológico, y/o además incluyen al menos un agente terapéutico, p. ej., paclitaxel.

5 Otras realizaciones pueden incluir una o más de las siguientes características. La capa bioestable está formada mediante un proceso sol-gel. En realizaciones, el proceso de fabricación de la capa bioestable incluye: modificar una porción seleccionada de la superficie de una estructura subyacente con grupos hidroxilo, permitir que los grupos hidroxilo reaccionen con uno o más alcóxidos metálicos para formar una capa bioestable unida covalentemente de los uno o más alcóxidos metálicos; (opcionalmente) eliminar el exceso adsorbido de alcóxido metálico e hidrolizar la superficie unida covalentemente de la capa bioestable. En realizaciones, el proceso de fabricación de la endoprótesis, p. 10 ej. el stent, que tiene una capa bioestable y una estructura bioerosionable incluye aplicar la capa bioestable sobre una superficie de un polímero sustancialmente tubular, exponer la capa bioestable a una temperatura suficientemente elevada como para eliminar el polímero tubular sin que esto afecte sustancialmente a la capa bioestable y aplicar un polímero biodegradable a la capa bioestable. En realizaciones, el proceso además incluye aplicar una capa de polímero bioestable al menos a una porción de la capa bioestable.

15 Otras realizaciones pueden incluir una o más de las siguientes características, al menos una porción del stent se degrada a lo largo del tiempo dentro del organismo y libera el agente terapéutico; y/o el stent se implanta en una vía de paso cardiovascular.

Un dispositivo médico erosionable o bioerosionable, p. ej., un stent, se refiere a un dispositivo, o a una porción del mismo, que muestra una reducción de la masa o de la densidad o una transformación química sustanciales, tras su 20 introducción en un paciente, p. ej., un paciente humano. La reducción de masa puede producirse, p. ej., mediante disolución del material que forma el dispositivo y/o fragmentación del dispositivo. La transformación química puede incluir oxidación/reducción, hidrólisis, sustitución, reacciones electroquímicas, reacciones de adición u otras reacciones químicas del material a partir del cual se fabrica el dispositivo, o una porción del mismo. La erosión puede ser el resultado de una interacción química y/o biológica del dispositivo con el entorno del organismo, p. ej., el 25 organismo en sí y los fluidos corporales, dentro del cual se implanta y/o la erosión puede estar desencadenada por la aplicación de una influencia desencadenante, como un reactivo químico o energía, al dispositivo, por ejemplo, aumentar una velocidad de reacción. Por ejemplo, un dispositivo, o parte del mismo, puede estar formado por un material activo, p. ej., Mg o Ca o una aleación de los mismos, y que puede erosionarse mediante la reacción con el agua, produciendo el correspondiente óxido de metal y gas hidrógeno (reacción redox). Por ejemplo, un dispositivo o una porción del mismo pueden estar formados por un polímero erosionable o bioerosionable, una aleación o mezcla de polímeros 30 erosionables o bioerosionables que pueden erosionarse mediante la hidrólisis con agua. La erosión tiene lugar hasta un nivel deseable en un periodo de tiempo que puede proporcionar beneficio terapéutico. Por ejemplo, en realizaciones, el dispositivo muestra una reducción de masa sustancial tras un periodo de tiempo que es una función del dispositivo, ya que deja de ser necesario o deseable mantener la pared de la luz o administrar el fármaco. En realizaciones particulares, el dispositivo muestra una reducción de masa de aproximadamente el 10 por ciento o más, p. ej., aproximadamente el 50 por ciento o más, después de un periodo de implantación de uno día o más, p. ej., aproximadamente 60 días o más, aproximadamente 180 días o más, aproximadamente 600 días o más, o 1.000 días o más. En realizaciones, el dispositivo muestra fragmentación mediante procesos de erosión. La fragmentación tiene lugar, por ejemplo, porque algunas zonas del dispositivo se erosionan más rápidamente que otras zonas. Las zonas que se erosionan más rápidamente se debilitan debido a una erosión más rápida a lo largo del cuerpo de la endoprótesis y su fragmento que las regiones que se erosionan más lentamente. Las regiones que se erosionan más rápida y más lentamente pueden ser aleatorias o estar previamente definidas. Por ejemplo, las zonas que se erosionan rápidamente pueden definirse previamente tratando las zonas para potenciar la reactividad química de dichas regiones. Alternativamente, las regiones pueden ser tratadas para reducir las velocidades de erosión, p. ej., usando recubrimientos. 45 En realizaciones, sólo porciones del dispositivo muestran erosionabilidad. Por ejemplo, una capa exterior o recubierta no es erosionable, mientras que una capa interna o el cuerpo puede ser no erosionable. En realizaciones, la endoprótesis está formada por material erosionable disperso en un material no erosionable, de modo que tras la erosión el dispositivo aumenta su porosidad mediante la erosión del material erosionable.

50 Las velocidades de erosión pueden determinarse con un dispositivo de prueba suspendido en una corriente de solución de Ringer flotando a una velocidad de 0,2 m/segundo. Durante la prueba, todas las superficies del dispositivo de prueba pueden verse expuestas a la corriente. A los fines de esta descripción, la solución de Ringer es una solución de agua destilada recién hervida que contiene 8,6 g de cloruro sódico, 0,3 gramos de cloruro potásico y 0,33 gramos de cloruro calcio por litro.

55 Los aspectos y/o realizaciones pueden tener una o más de las siguientes ventajas adicionales. La presencia de una capa bioestable en un dispositivo médico bioerosionable ofrece varias ventajas, que incluyen una o más de: proporcionar un sustrato firme a una estructura por otro lado erosionable, facilitar, de este modo, el crecimiento y/o adhesión de células endoteliales mientras retiene flexibilidad suficiente para facilitar la administración y despliegue del stent; proporcionar una capa bioestable que ofrece aumento de la flexibilidad para adaptar una superficie del stent (p. ej., adaptar una o más de las siguientes: textura, espesor, unión de grupo funcional y/o formación de cavidades del tamaño de la molécula tras eliminar los moldes orgánicos o "impresión molecular") y/o controlar la erosión (p. ej., bioerosión) de la endoprótesis protegiendo la estructura subyacente de la corrosión. Al colocar una o más capas bioestables en localizaciones predeterminadas puede controlarse la velocidad de erosión de porciones diferentes de la 60

5 endoprótesis. La liberación de un agente terapéutico desde la endoprótesis pueden controlarse si se controla la tasa de erosión. Además, puede potenciarse la visibilidad de la endoprótesis, es decir, endoprótesis biodegradable, en los procedimientos de adquisición de imágenes, p. ej., radiografías y/o adquisición de imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN), incluso después de que la endoprótesis esté parcialmente erosionada, mediante, p. ej., la incorporación de material radiopaco dentro de la capa bioestable.

Otros aspectos, características y ventajas serán aparentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

### DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 10 Las Fig. 1A-1B son una vista en perspectiva y una vista transversal de la pared del stent, respectivamente, de un stent.
- Las Fig. 2A-2D son vistas transversales longitudinales, que muestra la colocación de un stent en un estado colapsado (Fig. 2A), expansión del stent (Fig. 2B), despliegue del stent (Fig. 2C) y degradación del stent (Fig. 2D).
- 15 Las Fig. 3A-3B son vistas transversales de la pared de un stent antes y después de la erosión de una capa erosionable, respectivamente.
- Las Fig. 4A-4B son una vista en perspectiva y una vista transversal, respectivamente, de un stent de superficie texturizada.
- La Fig. 5 es una micrografía de microscopio electrónico de barrido (MEB) de un ejemplo de prótesis texturada.
- 20 La Fig. 6 es un esquema general de la superficie del proceso sol-gel.
- Las Fig. 7A-7F son vistas en perspectiva y transversales de un proceso para la fabricación del stent que tiene una estructura bioestable y una estructura subyacente bioerosionable.

Los símbolos de referencia similares en los diversos dibujos indican elementos similares.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 En referencia a las Figs. 1A-1B, la prótesis 10 generalmente es un dispositivo tubular definido por una pared 21 que incluye fenestraciones 22 separadas por trabéculas 23. En referencia también a la Fig. 1B, sección transversal a lo largo del stent, se proporciona una delgada capa bioestable 11 continua en el exterior de una capa erosionable 25. En esta realización, la capa bioerosionable se erosiona mediante la exposición a los fluidos corporales del interior del stent, mientras que la capa bioestable proporciona una estructura firme para potenciar la endotelización y reducir el desprendimiento de fragmentos de la capa bioerosionable. En referencia a las Fig. 2A-2D, durante su uso, el stent 10 se coloca sobre un globo 15 transportado cerca del extremo distal de un catéter 14 y se dirige a través de una luz 16 (Fig. 2A) hasta que la porción que lleva el globo y el stent alcanzan la región de una oclusión 18. El stent se expande, a continuación, radialmente inflando el globo 15 y presionando contra la pared del vaso con el resultado de compresión de la oclusión 18 (Fig. 2B). La pared de vaso que rodea al stent 10 experimenta una expansión radial (Fig. 2B). A continuación, se relaja la presión del globo 15 y se retira el catéter 14 del vaso (Fig. 2C). Con el tiempo, la estructura subyacente 25 del stent 10 se erosiona en el organismo, creando en ocasiones fragmentos 19. La capa bioestable 11 sigue proporcionando una estructura firme para la endotelización de la pared de la luz que envuelve al stent y, hasta cierto punto, reduciendo la erosión y/o desprendimiento de los fragmentos (Fig. 2D).

40 En referencia a las Figs. 3A y 3B, en otra realización, se muestra el stent 30 que tiene una capa bioestable no continua 31 sobre una estructura bioerosionable subyacente 35 antes y después de la exposición a líquidos externos, respectivamente. La capa no continua 31 define una ventana 32 a través de la cual la estructura bioerosionable se expone al organismo desde el exterior del stent. Antes de la exposición a fluidos corporales, la estructura subyacente biodegradable 35 está sustancialmente intacta (Fig. 3A). Con el tiempo, las porciones de la estructura subyacente 35 expuestas a líquidos externos, se erosiona a una velocidad más rápida que las áreas correspondientes recubiertas por la capa bioestable 31, creando de este modo una estructura de endoprótesis fragmentada de forma diferencial. (Fig. 3B).

45 La estructura subyacente del stent puede incluir uno o más materiales bioerosionables elegidos entre, por ejemplo, un metal bioerosionable, una aleación de un metal bioerosionable o un no metal bioerosionable. En realizaciones particulares, la estructura del stent tiene un espesor total, rigidez y otras propiedades mecánicas suficientes para mantener la permeabilidad de la región ocluida de la luz tras un procedimiento de angioplastia. Puesto que la estructura erosionable se degrada con el tiempo, se reduce el espesor de la pared y aumenta la flexibilidad de la endoprótesis. Típicamente, la endotelización de la estructura erosionable puede inhibirse por la erosión continua. La capa bioestable proporciona una superficie no erosionable sobre la que puede darse el crecimiento celular. La capa bioestable es suficientemente flexible, p. ej., debido a su delgadez, de modo que no inhibe sustancialmente las

propiedades mecánicas de la endoprótesis necesarias para la administración y despliegue o inhibición del movimiento natural de los vasos sanguíneos. La capa bioestable también puede estar texturizada para potenciar la endotelización. Puede proporcionarse la capa bioestable y pueden formarse morfologías texturizadas mediante procesos a baja temperatura, como los procesos de sol-gel.

5 En realizaciones particulares, el material bioestable es una cerámica y el material erosionable es un polímero. Típicamente, la capa bioestable constituye hasta el 50%, 20%, 10 % o menos del espesor de la pared del stent en la implantación, p. ej., aproximadamente el 5%, 1%, 0,5% o 0,05% o menos del espesor de la pared del stent en la implantación. Típicamente, la delgadez relativa de la capa bioestable se ajusta de modo que el stent retenga la flexibilidad necesaria para la colocación y despliegue del stent. Típicamente, el stent retiene al menos aproximadamente el 50%, 75%, 90% o más de la flexibilidad de un stent, por otro lado, idéntica pero sin la capa bioestable. La flexibilidad del stent puede medirse mediante técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, el stent puede expandirse dentro de un tubo de prueba de goma de silicona con propiedades mecánicas similares a las de un vaso sanguíneo. Tras la expansión, el cambio en la flexibilidad del área del vaso en el que se ha colocado el stent puede medirse doblando el vaso en una prueba de plegamiento en tres puntos. La prueba de plegamiento en tres puntos es conocida en la técnica como una forma de evaluar la rigidez de la endoprótesis (o su recíproco, la flexibilidad). Típicamente, implica determinar la pendiente de una curva de desplazamiento de fuerzas midiendo la desviación del stent cuando este se asegura en dos extremos a una distancia predeterminada de, por ejemplo, 20 mm de separación, y aplicando una fuerza vertical y tracción en la mitad entre los dos extremos asegurados (p. ej., aplicando una fuerza a un gancho suspendido por un Instron), lo que proporciona el tercer punto de la prueba de plegamiento en tres puntos. La prueba de plegamiento en tres puntos se describe más en detalle en Ormiston, J. y col. (2000) *Catherization and Cardiovascular Interventions* 50:120-124. Alternativamente, el plegamiento de la endoprótesis sobre el catéter con globo puede medirse, p. ej., realizando una prueba de recorrido. La prueba de recorrido es conocida en la técnica y se describe, por ejemplo, en los párrafos 47-53 del documento U.S. 2004-0210211.

25 Entre los ejemplos de cerámicas se incluyen óxidos metálicos, p. ej., óxidos que incluyen uno o más de entre óxido de titanio, óxido de rutenio u óxido de iridio. Por ejemplo, pueden usarse una o más capas de óxido de titanio debido a su buena biocompatibilidad e inducción de endotelización. El óxido de titanio puede usarse en forma cristalina o amorfa. Las formas cristalinas pueden potenciar la unión y/o el crecimiento de las células endoteliales. Los óxidos de titanio se describen con más detalles en Chen, J.Y., Wan, G.J. (2004) *Surface & Coating Technology* 186:270-276. El espesor de la capa bioestable puede variar según necesidad pero, típicamente es sustancialmente delgado para proporcionar una estructura flexible al stent que facilite, p. ej., el despliegue del stent, mientras que proporciona un sustrato sustancialmente firme para facilitar la endotelización. Típicamente, la capa bioestable 11 tiene un espesor en el intervalo de menos de 1.000 nm, típicamente menos de 100 nm micras y, aproximadamente, de 1 a 50 nm, más típicamente, aproximadamente de 10 a 20 nm. La capa bioestable puede tener un volumen que sea un volumen promedio en el intervalo de aproximadamente 2.000 a 30.000, más típicamente de 5.000 a 20.000 micrómetros cúbicos por milímetro cuadrado del área superficial del stent. El volumen puede determinarse, p. ej., estadísticamente de forma indirecta haciendo una determinación lineal a lo largo de la superficie del stent usando, por ejemplo, un microcopio de fuerza atómica (MFA) o enfocando un haz de iones para producir línea a lo largo de secciones transversales. Alternativamente, puede usarse el microscopio electrónico de barrido con emisión de campo (MEBEC) para examinar la topología superficial y/o el porcentaje de la superficie de la endoprótesis que está cubierto con la capa bioestable. La capa bioestable 11 puede extenderse sobre la superficie completa del stent 10 (p. ej., una superficie externa o interna, o una pared lateral, o cualquier combinación de ambas) o puede cubrir una porción de la endoprótesis (p. ej., el 25%, 50%, 75% de la longitud de la superficie del stent).

45 La capa bioestable puede cubrir una o más de las superficies interna o externa y/o paredes laterales, dejando expuesta la superficie abluminal. En realizaciones, la superficie interna está recubierta. Las porciones seleccionadas de la capa bioestable pueden retirarse si se desea usando, por ejemplo, un láser para controlar la velocidad y/o localización de erosión. El stent puede tener una, dos o más capas de materiales bioestables según se desee. En otras realizaciones, pueden incluirse una o más capas de materiales bioestables con uno o más materiales bioerosionables (p. ej., materiales orgánicos, poliméricos, biológicos o metálicos) formando, por tanto, una estructura híbrida multicapa.

50 La capa bioestable ofrece ventajas adicionales, como permitir adaptar la superficie de la endoprótesis (p. ej. adaptar uno o más de: textura, espesor, unión de grupos funcionales y/o impresión molecular formando cavidades de tamaño de la molécula tras retirar los moldes orgánicos). En referencia a las Fig. 4A-4B, vista en perspectiva de un stent 40 que tiene una superficie texturizada 41 y una vista transversal de la región A en la Fig. 4A, respectivamente, la capa bioestable 45 puede tener una textura (también denominada en este documento como "nanotextura") caracterizada por diversos nódulos 44 que facilitan la migración y/o unión de las células endoteliales. En referencia a la Fig. 5, microfotografía del microscopio electrónico de barrido (MEB) de un ejemplo de vista superior de gran aumento de una capa de titanio con superficie texturizada, se muestra una morfología de grano esférico de diversos nódulos de aproximadamente 15-20 nm de tamaño (la barra de escala de la Fig. 5 se corresponde con aproximadamente 70 nm). Las morfologías superficiales de las capas de cerámica se describen con más detalle en Daoud, W. y col. (2005) *Journal of Non-Crystalline Solids* 351:1486-1490. El diámetro del nódulo típicamente es de menos de 100 nm, p. ej., menos de 50 nm, típicamente de aproximadamente 5 a 30 nm, más típicamente de aproximadamente 10 a 20 nm. La textura define espacios entre los nódulos de aproximadamente 50 a 500 nm, p. ej., aproximadamente 200 nm, o aproximadamente del tamaño de una célula endotelial típica. Los recubrimientos texturizados potencian el crecimiento y la migración tanto de células de músculo liso como endoteliales. Para reducir el recubrimiento de músculo liso, la capa

bioestable texturizada puede incluir un fármaco que inhiba de forma preferente el crecimiento de las células de músculo liso, p. ej., paclitaxel, maximizando de este modo el recubrimiento con células endoteliales de la endoprótesis.

5 La capa bioestable puede estar formada por un proceso sol-gel. Los procesos sol-gel, en particular, los procesos sol-gel a baja temperatura, son útiles para crear un recubrimiento de óxido metálico cristalino sobre un sustrato polimérico (Daoud, W. y col. (2005) *supra*; Yun, Y-J y col. (2004) *Materials Letters* 58:3703-3706; Nishio, K. y col. (1999) *Thin Solid Films* 350:96-100; Wu, L. y col. (2005) *Journal of Solid State Chemistry* 178:321-328). En realizaciones, el óxido metálico se aplica al polímero. En otras realizaciones, el polímero se aplica al óxido metálico. Los procesos sol-gel pueden formar recubrimiento delgados, sin calentamiento excesivo que pudiera destruir el polímero u otros sustratos. Por ejemplo, las películas delgadas de dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>) cristalizado puede depositarse sobre un stent erosionable a bajas temperaturas usando un procedimiento de recubrimiento por inmersión de sol-gel. La solución de titanio puede prepararse, por ejemplo, a temperatura ambiente mezclando tetraisopropóxido de titanio (TTIP) en soluciones acuosas ácidas y, posteriormente, calentado a reflujo a 80°C durante 8 horas para facilitar la formación de cristalitas de óxido de titanio. Las películas de óxido de titanio depositadas pueden calentarse a 115°C. Típicamente, pueden formarse superficies homogéneas de esferoides de aproximadamente 20-60 nm de tamaño. Pueden prepararse una o más capas bioestables de óxido de iridio mediante, p. ej., procesos de recubrimiento por inmersión de sol-gel, donde se usa cloruro de iridio como materia prima. La solución de recubrimiento también puede prepararse haciendo reaccionar cloruro de iridio, etanol y ácido acético como se describe en Nishio, K. y col. (1999), *supra*. Pueden usarse procesos sol-solvotérmicos para formar dióxido de titanio nanocristalino mesoporoso con actividad fotocatalítica como se describe en Wu y col. (2005) *supra*. En realizaciones, la deposición de las capas bioestables tiene lugar a temperatura ambiente.

Puede usarse un proceso sol-gel de superficie que supone una estrategia capa a capa para añadir uno o más monocapas de óxidos metálicos, materiales orgánicos, poliméricos y/o biológicos (p. ej., péptidos, como péptidos RGD para promover la unión de las células endoteliales) (véase p. ej., Kunitake, T., Lee, S-W. (2004) *Analytica Chimica Acta* 504:1-6).

25 En referencia a la Fig. 6, el esquema general de un proceso sol-gel de superficie muestra un sustrato sólido con grupos hidroxilo en su superficie, a los que se permite reaccionar con alcóxidos metálicos en solución para formar monocapas superficiales unidas covalentemente del alcóxido metálico. El exceso de alcóxido adsorbido puede eliminarse mediante lavado. A continuación, la monocapa de alcóxido quimioadsorbido se hidroliza para dar lugar a una superficie hidroxilada. El espesor de la capa de óxido metálico puede tener un espesor de aproximadamente 1 nm. En realizaciones, los compuestos polihidroxilo adsorbidos a la superficie proporcionan grupos hidroxilo libres y, posteriormente, se adsorben alcóxidos metálicos. El proceso puede repetirse según se desee para formar una o más multicapas del mismo material o materiales diferentes, p. ej., otros óxidos metálicos, materiales orgánicos (p. ej., grupos funcionales), materiales poliméricos y/o materiales biológicos (p. ej., péptidos). La capa bioestable puede derivatizarse si se desea mediante la alteración de las composiciones de las capas, creando de este modo grupos funcionales y/o sitios de impresión molecular selectivos. Por ejemplo, los compuestos polihidroxilo orgánicos (p. ej., ácidos carboxílicos) puede incorporarse fácilmente sobre la superficie de una capa de óxido metálico. Tras eliminar los moldes orgánicos, se forman cavidades del tamaño de la molécula imprimiendo una cavidad que refleja las características estructurales y enantioselectivas del molde. La capa bioestable puede derivatizarse adicionalmente, p. ej., para incluir polímeros biodegradables para crear características superficiales que potencien la función de la célula endotelial. Por ejemplo, pueden usarse polímeros biodegradables, como ácido poliláctico y/o ácido poliglicólico (p. ej., ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA)) como soportes para mantener unidas las células endoteliales. Las técnicas adecuadas se describen en Miller, D.C. y col. (2004) *Biomaterials* 25:53-61. Puesto que, típicamente, aumenta la unión tanto de las células de músculo liso como epiteliales usando PLGA, el polímero puede incluir opcionalmente un inhibidor de las células de músculo liso, como paclitaxel.

45 La capa bioestable puede aplicarse a la endoprótesis antes o después de añadir la estructura bioerosionable. Por ejemplo, la capa bioestable puede aplicarse al stent antes de formar la estructura bioerosionable. En estas realizaciones, las capas bioestables (p. ej., capa cerámica) pueden exponerse a altas temperaturas antes de que se conecten a la estructura bioerosionable.

50 En referencia a las Figs. 7A-7F, vistas en perspectiva y transversales del stent sometida a los pasos de recubrimiento 7A-7E (paneles superiores e inferiores, respectivamente), empezando por el paso 7A, se muestra un polímero sólido de forma tubular 50 (p. ej., un tubo de nailon, poli(óxido de etileno) o poliimina (PI)) que tiene una superficie sustancialmente lisa. En referencia a la Fig. 7B, puede formarse un patrón de stent 54 sobre el tubo de polímero 50, p. ej., escribiendo la forma del stent sobre el tubo de polímero 50 usando una pluma que contiene una solución sol-gel espesa. En otras realizaciones, puede usarse una solución metálica para escribir una capa metálica sobre el tubo de polímero. Las plumas las comercializa Ohm Craft, Honeoye Falls, NY con la marca comercial MicroPen<sup>®</sup>. En referencia de nuevo a la Fig. 7B y a la Fig. 7C, aplicando condiciones de calentamiento según las especificaciones de la cerámica, el recubrimiento de óxido de titanio se convierte a su estado de anatasa (p. ej., calentando el polímero a aproximadamente 500°C durante aproximadamente 6 horas) y se elimina el tubo de polímero dando lugar, de este modo, a una película bioestable (p. ej., cerámica) 56 muy fina con la forma de la prótesis endovascular. A continuación, la lámina bioestable 56 puede ajustarse al interior de un tubo cilíndrico (no mostrado) con un diámetro interno del tamaño del diámetro interior deseado de la prótesis endovascular final y un diámetro externo ligeramente mayor que la lámina bioestable 56 (p. ej., cerámica). En referencia a la Fig. 7D, se deposita un polímero

bioerosionable dentro del tubo cilíndrico, lo que da lugar a un tubo bioerosionable 58 con una capa bioestable 56 (p. ej., cerámica) que tiene la forma del stent incluida en su interior. La porción del tubo bioerosionable 58 puede eliminarse de forma selectiva, p. ej., usando un láser excimer para erosionar el polímero, formando de este modo una capa cerámica recubierta 60 (es decir, una película cerámica 56 recubierta con una capa biodegradable 58). En referencia de nuevo a la Fig. 7D, la eliminación puede realizarse, por ejemplo, proyectando el láser de forma radial sobre el tubo bioerosionable 58 y enfocando el láser en varios pasos sobre el cilindro completo a un nivel de fluidez que sea suficientemente alto para erosionar el polímero, pero más bajo que el umbral de erosión de la lámina bioestable 56, p. ej., cerámica. El polímero biodegradable 58 adjunto a la lámina bioestable 56, p. ej., cerámica, permanecerá sustancialmente intacto siempre que esté por debajo de la lámina bioestable, p. ej., cerámica. En referencia a la Fig. 7E, el polímero intermedio puede erosionarse, dando lugar, por tanto, a un stent 60 hecho de un polímero biodegradable 58 con una película externa bioestable 56, p. ej., cerámica. En referencia a la Fig. 7F, otras realizaciones (opcionalmente) incluyen la aplicación (p. ej., pulverizando) al stent 60 de la Fig. 7E, de una o más capas de un polímero bioerosionable (p. ej., el mismo polímero erosionable, o un polímero diferente, que el utilizado para formar un tubo bioerosionable 58), de modo que la lámina bioestable 56 (p. ej., cerámica) esté incluida (por completo o una porción de la misma) dentro de una lámina delgada polimérica bioerosionable 58. En la realización mostrada en la Fig. 7F, se aplica el mismo polímero bioerosionable al stent 60 que el utilizado en las Figs. 7D-7F. Se espera que el polímero bioerosionable se degrade en el organismo a una velocidad rápida, sin embargo, se espera que se reduzca la propensión de la capa cerámica bioestable a romperse tras la expansión.

Con respecto de nuevo a las Figs. 7A-7F, la capa bioestable, p. ej., cerámica, puede alterarse adicionalmente para potenciar la unión entre las capas bioerosionables y bioestable. En realizaciones, pueden formarse diversas muescas o marcas sobre el patrón del stent 54, usando, por ejemplo, un láser excimer. Estas muescas o marcas crearán un punteado dentro de la forma de la cerámica una vez que haya tenido lugar el calentamiento, potenciando de este modo la unión entre el polímero biodegradable y la capa bioestable, p. ej., cerámica.

En realizaciones, la capa bioestable puede usarse para la protección de la corrosión cuando la estructura subyacente bioerosionable del stent es un metal bioerosionable, como magnesio, hierro y níquel (Cheng, F.T. y col. (2004) *Scripta Materilia* 51:1041-1045; Atik, M. y col. (1995) *Ceramics International* 21:403-406). Entre otros recubrimientos que pueden usarse para formar capas finas mediante procedimientos sol-gel para proteger de la corrosión se incluyen dióxido de circonio ( $ZrO_2$ ), composiciones binarias de dióxido de titanio y dióxido de silicio ( $TiO_2-SiO_2$ ) y óxido de aluminio y dióxido de silicio ( $Al_2O_3-SiO_2$ ) (Atik, M. y col. (1995), *supra*).

El stent puede incluir, adicionalmente, uno o más materiales bioestables además de una o más capas bioestables descritas anteriormente. Entre los ejemplos de materiales bioestables se incluyen acero inoxidable, tantalio, niobio, platino, aleaciones níquel-cromo y cobalto-cromo como Elgiboy<sup>®</sup> y Phynox<sup>®</sup>, Nitinol (p. ej., 55% de níquel y 45% de titanio) y otras aleaciones a base de titanio, incluyendo aleaciones de níquel-titanio, materiales de aleación con memoria térmica. Los stents que incluyen regiones bioestables y biodegradables se describen, por ejemplo, en el documento US 2006-0122694, titulado "Dispositivos médicos y procedimientos para su fabricación". El material puede ser adecuado para su uso en, por ejemplo, un stent expansible por globo, un stent autoexpansible o una combinación de ambas (véase, por ejemplo la patente de EE.UU. N° 5.366.504). Los componentes del dispositivo médico pueden fabricarse u obtenerse en el mercado. Los procedimientos para fabricar dispositivos médicos como los stents se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N° 5.780.807 y en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2004-0000046-A1. Los stents también están disponibles, por ejemplo, a partir de Boston Scientific Corporation, Natick, MA, EE.UU. y Maple Grove, MN, EE.UU.

Los materiales biodegradables se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N° 6.287.332 de Bolz; en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° US 2002/0004060A1 de Heublein y en las patentes de EE.UU. N° 5.587.507 y 6.475.477 de Khon y col. Entre los ejemplos de metales bioerosionables se incluyen metales alcalinos, metales alcalinotérreos (p. ej., magnesio), hierro, cinc y aluminio. Entre los ejemplos de aleaciones metálicas bioerosionables se incluyen aleaciones de metales alcalinos, aleaciones de metales alcalinotérreos (p. ej., aleaciones de magnesio), aleaciones de hierro (p. ej., aleaciones que incluyen hierro y hasta un siete por ciento de carbono), aleaciones de cinc y aleaciones de aluminio. Entre los ejemplos de no metales bioerosionables se incluyen polímeros bioerosionables como, por ejemplo, polianhídridos, poliolefinas, poliláctidos, poliglicólidos, polisiloxanos, derivados de celulosa y mezclas o copolímeros de cualquiera de estos. Los polímeros bioerosionables se describen en la solicitud de patente publicada de EE.UU. N° 2005/00102275, presentada el 10 de octubre de 2003; en la solicitud de patente publicada N° 2005/0216074, presentada el 5 de octubre de 2004 y en la patente de EE.UU. N° 6.720.402.

El stent puede fabricarse, o el stent inicial puede obtenerse en el mercado. Los procedimientos para fabricar un stent se describen, por ejemplo en la patente de EE.UU. N° 5.780.807 y en la publicación de la solicitud de EE.UU. N° 2004-0000046-A1. Los stents también están disponibles, por ejemplo, a partir de Boston Scientific Corporation, Natick, MA, EE.UU. y Maple Grove, MN, EE.UU. La endoprótesis puede estar formada por cualquier material biocompatible, p. ej., un metal o una aleación, como se describe en este documento. El material biocompatible puede estar disponible para su uso en un stent autoexpansible, una endoprótesis expandible por globo o ambas. Ejemplos de otros materiales que pueden usarse para una endoprótesis expandible por globo se incluyen metales nobles, materiales radiopacos, acero inoxidable y aleaciones que incluyen acero inoxidable y uno o más materiales radiopacos.

La endoprótesis, p. ej., el stent, puede incluir además al menos un agente terapéutico presente en la porción

bioestable y/o bioerosionables del stent. Si el agente terapéutico se encuentra en la porción bioerosionable del stent (p. ej. intercalado por todo el material o localizado en un sitio predeterminado), puede controlarse la liberación del agente terapéutico mientras que la porción bioerosionable del stent se erosiona. Las expresiones "agente terapéutico", "principio terapéuticamente activo", "material farmacéuticamente activo", "componente farmacéuticamente activo", "fármaco" y otros términos relacionados pueden usarse indistintamente en este documento e incluyen, pero sin limitaciones, moléculas orgánicas pequeñas, péptidos, oligopéptidos, proteínas, ácidos nucleicos, oligonucleótidos, agentes terapéuticos genéticos, células y agentes terapéuticos no genéticos, vectores para la administración de agentes terapéuticos genéticos y agentes terapéuticos identificados como candidatos para pautas terapéuticas vasculares, por ejemplo, como agentes que reducen o inhiben la restenosis. Por moléculas orgánicas pequeñas se entiende una molécula orgánica que tienen 50 átomos de carbono o menos y menos de 100 átomos distintos al hidrógeno en total.

El agente terapéutico puede elegirse ente uno o más de, p. ej., un agente antitrombogénico, un agente antiproliferativo/antimitótico, un inhibidor de la proliferación de las células del músculo liso, un antioxidante, un agente antiinflamatorio, un agente anestésico, un agente anticoagulante, un antibiótico o un agente que estimula el crecimiento y/o la unión de las células endoteliales. Entre los ejemplos de agentes terapéuticos se incluyen, p. ej., agentes antitrombogénicos (p. ej., heparina), agentes antiproliferativos/antimitóticos (p. ej., paclitaxel, 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, inhibidores de la proliferación de las células del músculo liso (p. ej. anticuerpos monoclonales), e inhibidores de la timidina cinasa), antioxidantes; agentes antiinflamatorios (p. ej., dexametasona, prednisolona, corticosterona), agentes anestésicos (p. ej., lidocaína, bupivacaína y ropivacaína), anticoagulantes, antibióticos (p. ej., eritromicina, triclosán, cefalosporinas y aminoglucósidos); agentes que estimulan el crecimiento y/o unión de las células endoteliales. Los agentes terapéuticos pueden ser no iónicos, o pueden ser de naturaleza aniónica y/o catiónica. Los agentes terapéuticos pueden usarse individualmente o en combinación. Entre los agentes terapéuticos preferidos se incluyen inhibidores de la restenosis (p. ej., paclitaxel), agentes antiproliferativos (p. ej., cisplatino) y antibióticos (p. ej., eritromicina). En la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. Nº 2005/0216074 se describen ejemplos adicionales de agentes terapéuticos.

Para potenciar la radiopacidad del stent, puede incorporarse en el stent un material radiopaco, como nanopartículas de oro, por ejemplo en la capa bioestable o en el cuerpo del stent. Por ejemplo, las nanopartículas de oro pueden cargarse positivamente aplicando una capa externa de lisina a las nanopartículas, p. ej., como se describe en "DNA Mediated Electrostatic Assembly of Gold Nanoparticles into Linear Arrays by a Simple Dropcoating Procedure" de Murali Sastrya y Ashvani Kumar, *Applied Physics Letters*, Vol. 78, Nº 19 del 7 de mayo de 2001. Entre otros ejemplos de materiales radiopacos se incluyen, por ejemplo, tantalio, platino, paladio, tungsteno, iridio y sus aleaciones.

Los dispositivos médicos, en especial las endoprótesis, según se han descrito anteriormente, incluyen dispositivos médicos implantables o insertables, como catéteres y sondas (por ejemplo, sondas urinarias o catéteres vasculares, como catéteres de globo), guías, globos, filtros (p. ej., filtros para la vena cava), stents de cualquier forma y tamaño deseado (incluyendo stents vasculares coronarios, stents aórticos, stents cerebrales, stents urológicos, como los stents uretrales y los stents ureterales, stents biliares, stents traqueales, stents gastrointestinales, stents vasculares periféricos, stents neurológicos y stents esofágicos), injertos como los injertos stent e injertos vasculares, espirales rellenas de aneurismas cerebrales (incluyendo los espirales desprendibles de Guglielmi (GDC) y espirales metálicas), filtros, tapones miocárdicos, marcapasos y guías de marcapasos, válvulas cardíacas y dispositivos de biopsia. En una realización, el dispositivo médico incluye un catéter que tiene un componente expandible, p. ej., un globo inflable, en su extremo distal y un stent u otra endoprótesis (p. ej. una endoprótesis o un stent como se describe en este documento). Típicamente, el stent es un componente tubular agujereado (p. ej. una estructura uniforme o una malla sustancialmente cilíndrica) que puede montarse sobre el globo. Típicamente, la endoprótesis tiene un diámetro inicial para su colocación en el organismo que puede expandirse a un diámetro mayor si se infla el globo. Los dispositivos médicos pueden incluir además dispositivos médicos de administración de fármacos para tratamiento sistémico o para tratamiento de cualquier tejido u órgano de mamífero.

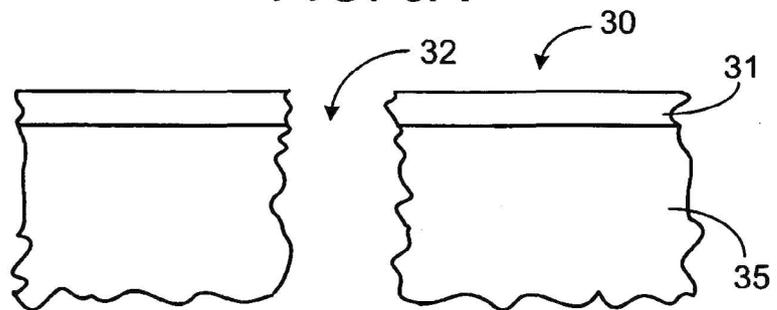
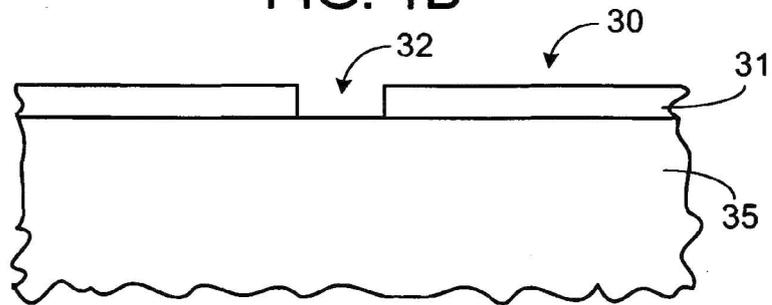
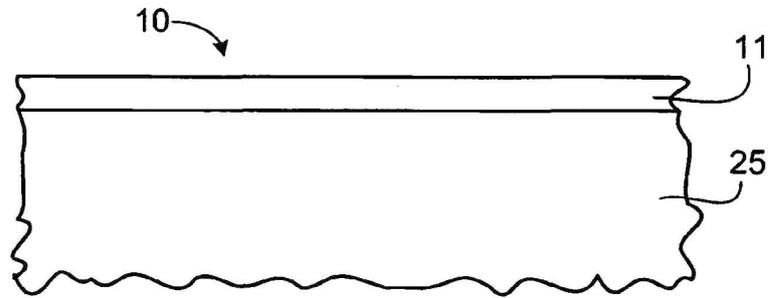
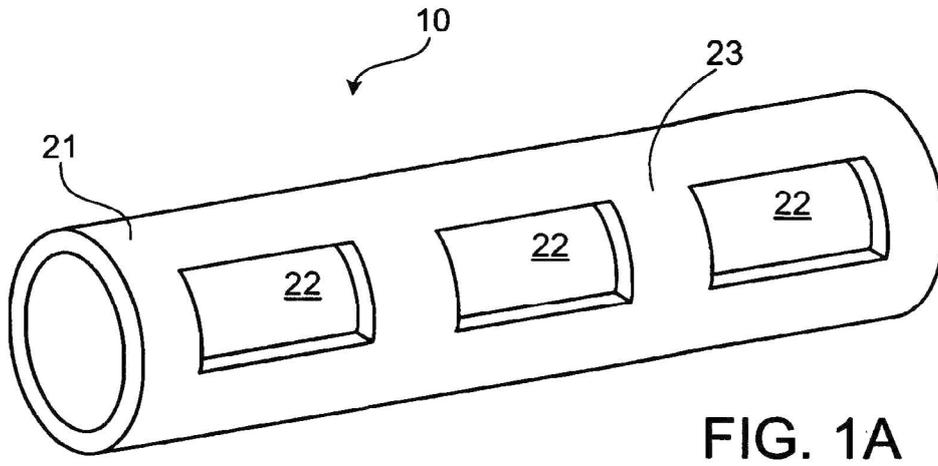
El dispositivo médico, por ejemplo, la endoprótesis, puede tener, generalmente, forma tubular y puede ser parte de un stent. Pueden usarse estructuras tubulares simples que tienen un único tubo, o estructuras complejas, como estructuras tubulares ramificadas. Dependiendo de la aplicación específica, los stents pueden tener un diámetro de entre, por ejemplo, 1 mm y 46 mm. En determinadas realizaciones, un stent coronario puede tener un diámetro expandido de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 6 mm. En algunas realizaciones, un stent periférico puede tener un diámetro expandido de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 24 mm. En determinadas realizaciones, una endoprótesis gastrointestinal y/o urológica puede tener un diámetro expandido de aproximadamente 6 mm a aproximadamente 30 mm. En algunas realizaciones, una endoprótesis neurológica puede tener un diámetro expandido de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 12 mm. Una endoprótesis de aneurisma aórtico intestinal (AAA) y una endoprótesis de aneurisma aórtico torácico (AAT) pueden tener un diámetro de aproximadamente 20 mm a aproximadamente 46 mm. Las endoprótesis también pueden ser preferiblemente bioerosionables, como una endoprótesis de aneurisma aórtico abdominal (AAA) bioerosionable o un implante vascular bioerosionable.

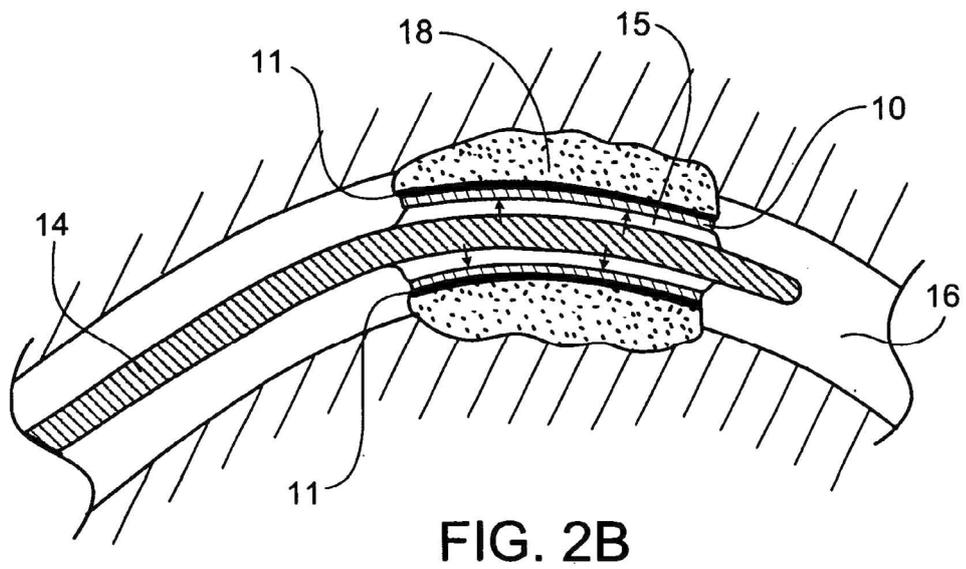
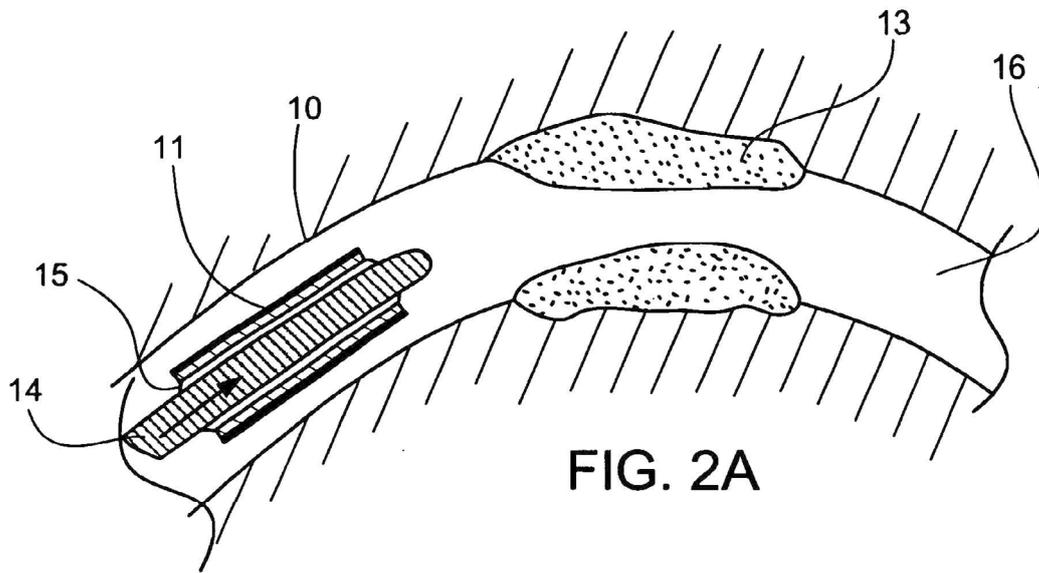
En algunas realizaciones, el dispositivo médico, p. ej., la endoprótesis, se utiliza para tratar temporalmente a un sujeto sin que permanezca permanentemente en el cuerpo del sujeto. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo médico puede usarse durante un determinado periodo de tiempo (p. ej., para sujetar una luz de un sujeto) y, a continuación puede desintegrarse después de este periodo de tiempo. Los sujetos pueden ser sujetos mamíferos, como sujetos humanos (p. ej., un adulto o un niño). Ejemplos no limitantes de tejidos u órganos para tratamiento son el

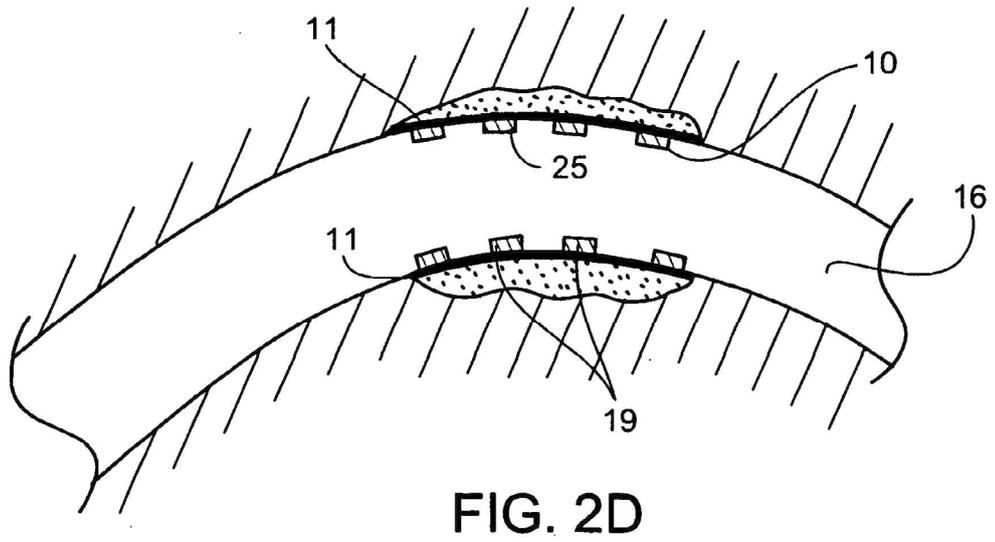
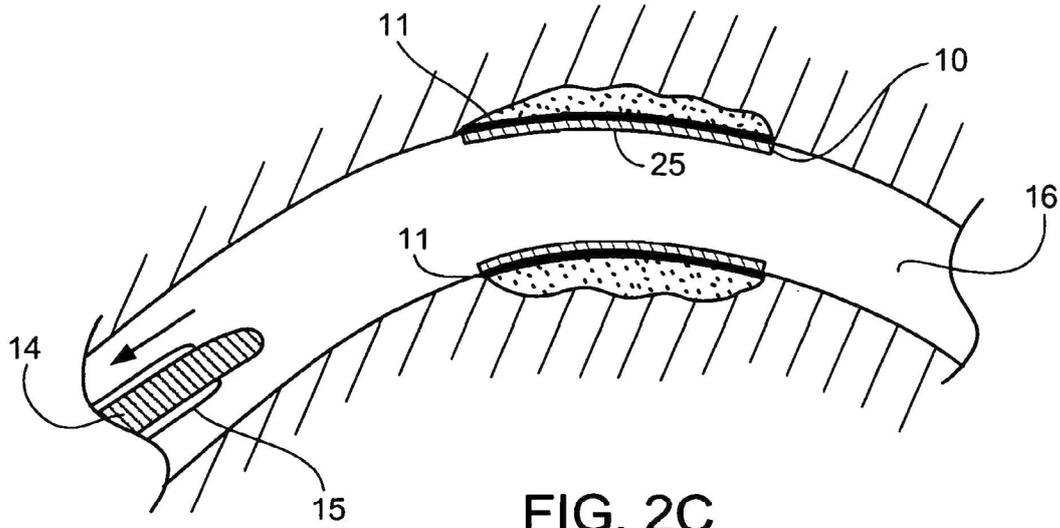
corazón, el sistema vascular coronario o periférico, pulmones, tráquea, esófago, cerebro, hígado, riñones, vejiga, uretra y uréteres, ojos, intestinos, estómago, colon, páncreas, ovario, próstata, tubo gastrointestinal, vías biliares, vías urinarias, músculo esquelético, músculo liso, mama, cartílago y huesos.

## REIVINDICACIONES

1. Un stent que tiene un grosor de pared, comprendiendo el stent una capa bioestable (11; 31; 45; 56) sobre una estructura subyacente bioerosionable (25; 35; 46; 58), en la que la capa bioestable es aproximadamente el 5% o menos del grosor de la pared.
- 5 2. El stent de la reivindicación 1, en el que la capa bioestable (11; 31; 45; 56) tiene un espesor medio de aproximadamente 10 a 20 mm y un volumen medio dentro del intervalo de aproximadamente 5.000 a 20.000 micrómetros cúbicos por milímetro cuadrado de área superficial del stent.
3. El stent de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la capa bioestable (11; 31; 45; 56) comprende material cerámico, uno o más óxidos de metal, o una combinación de ambos.
- 1 0 4. El stent de la reivindicación 1, en el que la capa bioestable (11; 31; 45; 56) comprende óxido de titanio, óxido de rutenio, óxido de iridio o una combinación de los mismos.
5. El stent de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la capa bioestable (11; 31; 45; 56) comprende una forma cristalina de óxido de titanio.
6. El stent de la reivindicación 1, en el que la capa bioestable (11; 31; 45; 56) comprende diversos nódulos de un tamaño aproximado de 15-20 nm.
- 1 5 7. El stent de la reivindicación 1, en el que la estructura subyacente bioerosionable (25; 35; 46; 58) comprende uno o más materiales bioerosionables seleccionados entre el grupo compuesto por un metal bioerosionable, una aleación de un metal bioerosionable y un no metal bioerosionable.
- 2 0 8. El stent de la reivindicación 1, en el que la capa bioestable (11; 31; 45; 56) está en una superficie del stent, en el que la capa bioestable está en una superficie interna, una superficie externa, una pared lateral o una combinación de los mismos.
9. El stent endovascular de la reivindicación 1, en el que al menos una porción de la capa bioestable (11; 31; 45; 56) está cubierta por una capa bioerosionable.
10. El stent de la reivindicación 1, en el que la capa bioestable (11; 31; 45; 56) se forma mediante un proceso sol-gel.
- 2 5 11. El stent de la reivindicación 1, en el que la capa bioestable (11; 31; 45; 56) es una monocapa.
12. El stent de la reivindicación 1, que comprende una o más monocapas de un óxido metálico, un material orgánico, un material polimérico, un material biológico o una combinación de los mismos.
13. El stent de la reivindicación 1, que además comprende al menos un agente terapéutico.
14. El stent de la reivindicación 13, en el que el agente terapéutico es paclitaxel.
- 3 0 15. Un procedimiento de fabricación del stent de la reivindicación 1, que comprende: modificar una porción seleccionada de la superficie de la estructura subyacente con grupos hidroxilo; permitir que los grupos hidroxilo reaccionen con uno o más alcóxidos metálicos para formar una monocapa superficial unida covalentemente de uno o más de los alcóxidos metálicos; e hidrolizar la monocapa superficial unida covalentemente.
- 3 5 16. El procedimiento de la reivindicación 15, que además comprende aplicar una capa de un polímero bioerosionable sobre al menos una porción de la capa bioestable.
17. El procedimiento de la reivindicación 15, que además comprende eliminar el exceso de alcóxido metálico absorbido.
- 4 0 18. Un procedimiento de fabricación del stent de la reivindicación 1, que comprende: formar la capa bioestable sobre una superficie de un polímero sustancialmente tubular; exponer la capa bioestable a una temperatura suficientemente elevada para eliminar el polímero tubular, mientras que la capa bioestable permanece sustancialmente intacta; y aplicar un polímero bioerosionable a la capa bioestable.
19. El procedimiento de la reivindicación 18, que además comprende aplicar una capa de polímero bioerosionable sobre al menos una porción de la capa bioestable.







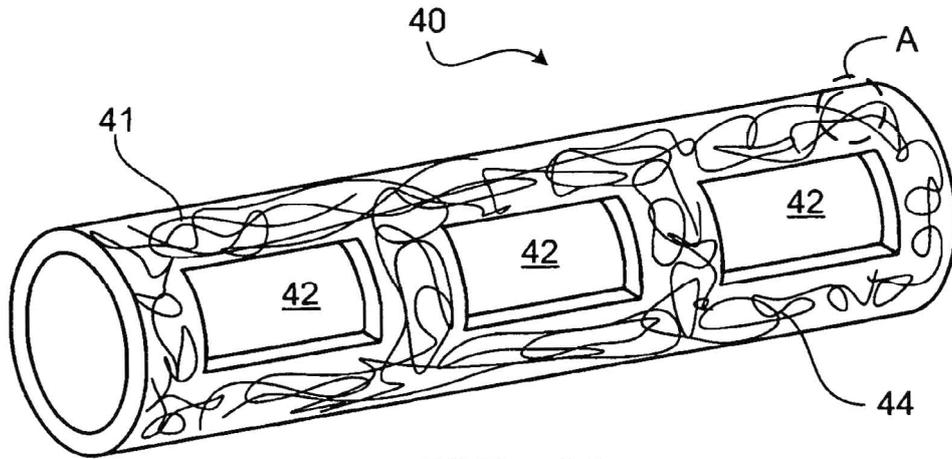


FIG. 4A

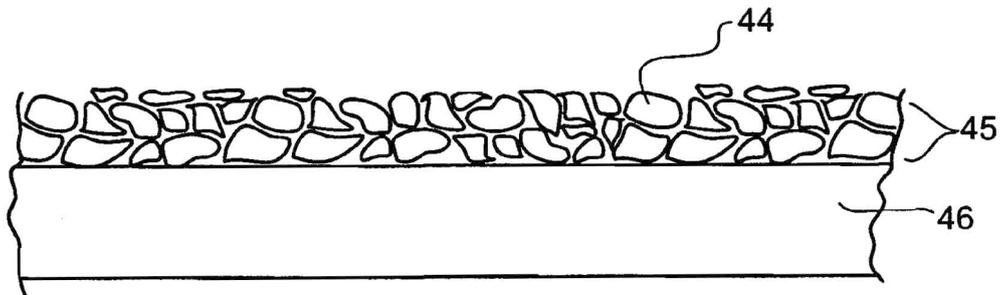


FIG. 4B

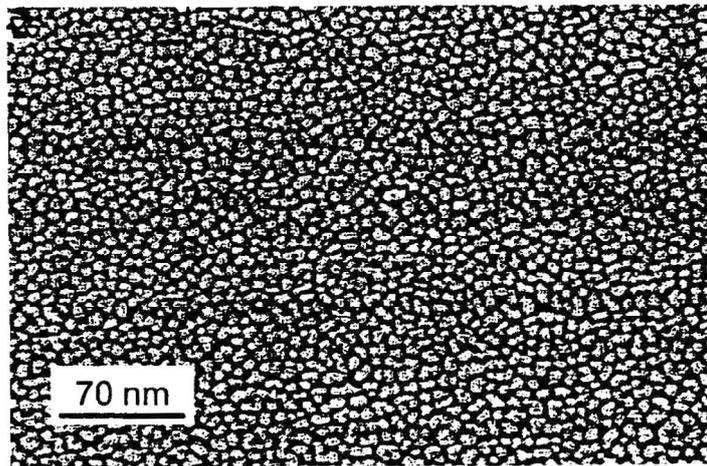


FIG. 5

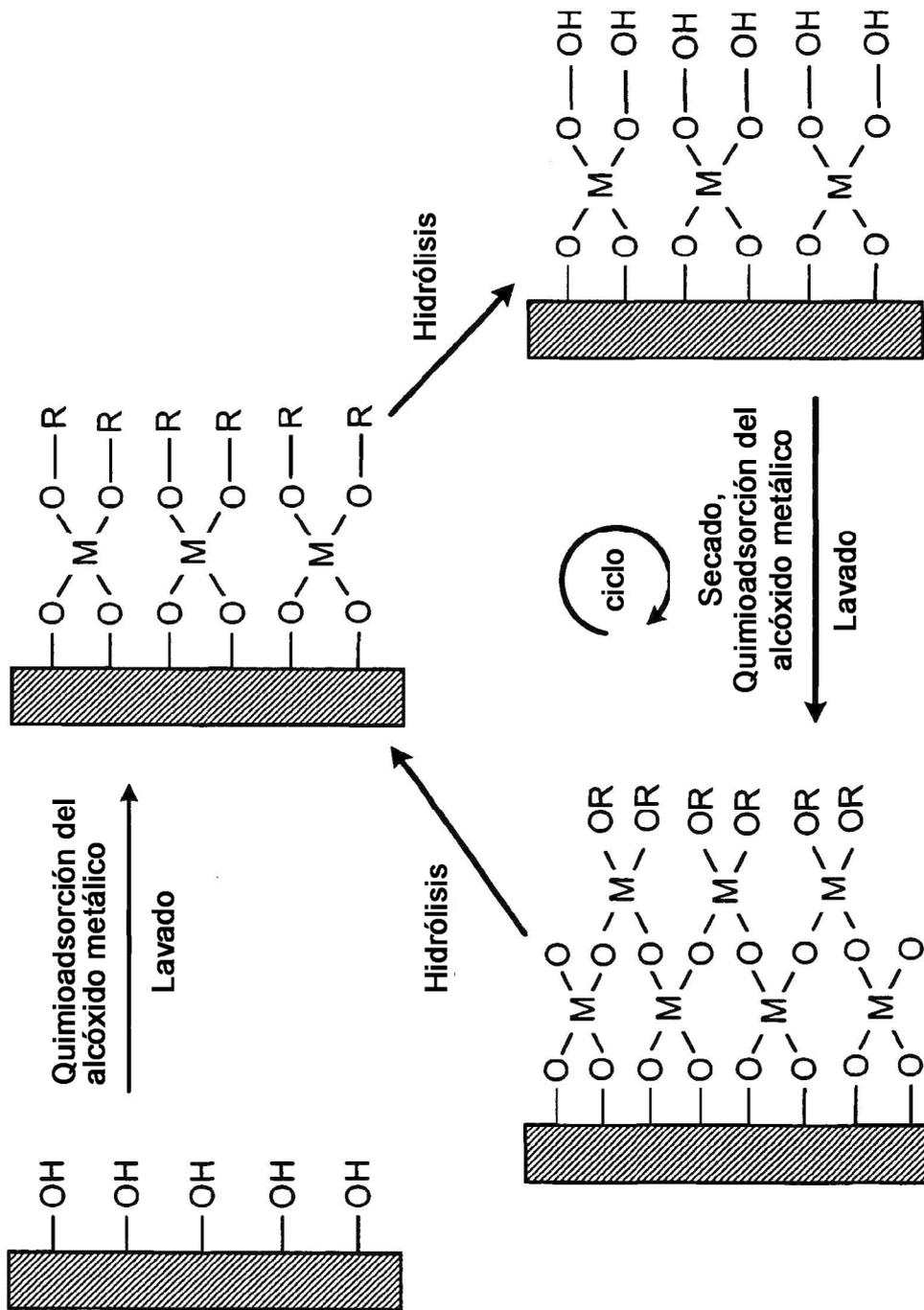


FIG. 6

