

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 176**

51 Int. Cl.:

A61F 2/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02720964 .2**

96 Fecha de presentación: **14.02.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1365710**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2003**

54 Título: **Sensor in vivo y método para obtenerlo**

30 Prioridad:
14.02.2001 US 783633

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2012

73 Titular/es:
**ADVANCED BIO PROSTHETIC SURFACES, LTD.
4778 RESEARCH DRIVE
SAN ANTONIO TX 78240, US**

72 Inventor/es:
**BAILEY, Steven, R.;
BOYLE, Christopher, T.;
MARTON, Denes y
BANAS, Christopher, E.**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 380 176 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

Sensor in vivo y método para obtenerlo

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere generalmente al campo de dispositivos médicos implantables, y más particularmente pertenece a sensores que se pueden implantar en un cuerpo para provocar al menos una de una respuesta mecánica, química o eléctrica a una condición o estado fisiológico *in vivo* con el cuerpo. La presente invención proporciona una película depositada a vacío, que puede ser una monocapa monolítica de material o una película multiestratificada que tiene al menos porciones de la película capaces de detectar al menos un cambio en la temperatura, presión, o la presencia o ausencia de especies químicas o bioquímicas en el cuerpo por medios mecánicos, eléctricos, químicos, electroquímicos o electromecánicos.

10 Específicamente, la presente invención se refiere a la fabricación y uso de sensores implantables para monitorizar parámetros físicos, químicos o eléctricos de un flujo de un fluido a través de un conducto corporal. Por ejemplo, los sensores de la presente invención se pueden emplear para proporcionar medidas volumétricas, medidas de caudales, medidas de presión, medidas eléctricas, medidas bioquímicas, medidas de temperatura, o medida del grado y tipo de depósitos en la luz de un implante endoluminal, tal como una endoprótesis u otro tipo de conducto endoluminal. La presente invención también proporciona un medio para modular las propiedades mecánicas y/o físicas del implante endoluminal en respuesta al parámetro detectado o monitorizado. Por ejemplo, cuando se determina que el volumen de flujo sanguíneo monitorizado a través de un dispositivo endoluminal está por debajo de normas fisiológicas, y/o cuando se determina que la tensión arterial está por encima de las normas fisiológicas, la endoprótesis se puede activar para incrementar su diámetro, tal como mediante propiedades superelásticas de los materiales endoprotésicos.

15 La evaluación de la permeabilidad de un dispositivo endoluminal tras el implante requiere actualmente un examen clínico mediante angiografía o ultrasonido. Los resultados de estos ensayos proporcionan una evaluación cualitativa de la permeabilidad del dispositivo. Por lo tanto, es deseable proporcionar un medio para medir cuantitativamente la permeabilidad de un dispositivo endoluminal tras el implante en una base periódica o continua. Las medidas *in vivo* cuantitativas del caudal volumétrico, la velocidad del flujo, la constitución bioquímica, la presión del fluido o una propiedad física o bioquímica similar del fluido corporal a través de un dispositivo endoluminal proporcionaría una información de diagnóstico más exacta al médico.

20 Como se usa aquí, el término "dispositivo endoluminal" pretende incluir endoprótesis, injertos y endoprótesis-injertos que se implantan en un conducto anatómico, o se implantan con un cuerpo para crear un conducto no anatómico entre regiones anatómicamente separadas en el cuerpo. Los dispositivos endoluminales según la presente invención pueden incluir dispositivos endovasculares, dispositivos prostáticos, dispositivos uretrales, dispositivos cervicouterinos, dispositivos esofágicos, dispositivos intestinales, dispositivos biliares, dispositivos intracardiácos, válvulas, dispositivos hepáticos, dispositivos renales, o dispositivos con aplicación similar en el cuerpo.

25 El término "sensor", como se usa en esta solicitud, pretende incluir, sin limitación, biosensores, sensores químicos, sensores eléctricos y sensores mecánicos. Aunque el término "biosensor" se ha usado para describir diferentemente un número de diferentes dispositivos que se usan para monitorizar sistemas vivos o la incorporación de elementos biológicos, la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) ha recomendado que el término "biosensor" se use para describir "un dispositivo que usa reacciones bioquímicas específicas mediadas por enzimas aisladas, inmunosistemas, tejidos, órganos u otras células para detectar compuestos químicos habitualmente mediante señales eléctricas, térmicas u ópticas" 1992, 64, 148 IUPAC Compendium of Chemical Terminology 2ª Edición (1997). La expresión "sensor químico" se define por la IUPAC como un dispositivo que transforma la información química, que oscila desde la concentración de un componente de muestra específico hasta el análisis de la composición total, en una señal analíticamente útil. Los biosensores convencionales son un tipo de sensores químicos que consisten en tres elementos básicos: un receptor (biocomponente), un transductor (componente físico) y un separador (membrana o revestimiento de algún tipo). El receptor de un sensor químico consiste habitualmente en un óxido metálico dopado o polímero orgánico capaz de interactuar específicamente con el analito o interactuar en mayor o menor medida cuando se compara con otros receptores. En el caso de un biosensor, el receptor o biocomponente convierte el proceso bioquímico o el suceso de unión en un componente medible. Los biocomponentes incluyen especies biológicas tales como: enzimas, antígenos, anticuerpos, receptores, tejidos, células completas, órganos celulares, bacterias y ácidos nucleicos. El transductor o componente físico convierte el componente en una señal medible, habitualmente una señal eléctrica u óptica. Los componentes físicos incluyen: dispositivos electroquímicos, dispositivos ópticos, dispositivos acústicos, y dispositivos calorimétricos, como ejemplos. La interfaz o membrana separa el transductor del componente químico o biocomponente, y une este componente con el transductor. Están en contacto íntimo. El separador de interfaz criba habitualmente materiales indeseados, evita el ensuciamiento, y protege al transductor. Los tipos de interfaces incluyen: membranas poliméricas, revestimientos electroporimerizados, y monómeros de autoensamblaje.

Los sensores deberían tener una elevada selectividad y sensibilidad, tiempos de recuperación rápidos sin histéresis, tiempos de vida prolongados si no son para un solo uso, bajas desviaciones, calibración automatizada,

autodiagnóstico, bajo coste, no deberían necesitar adiciones de reactivos y ninguna preparación de la muestra. Es obvio que los sensores químicos y biosensores actualmente disponibles no satisfacen estos criterios (World Biosensor Market, Frost y Sullivan, Report 5326-32, 1997). National Institute of Standards and Technology, *Nano- and MEMS Technologies for Chemical Biosensors*, (www.atp.nist.gov/latn/focus/98wp-nan.htm).

5 En el mercado del diagnóstico clínico se conocen diversos diseños de sensores, incluyendo sensores electroquímicos (ISEs potenciométricos; amperométricos; conductométricos; e ISEs miniaturizados; transistores de efecto de campo; transistores interdigitalizados); sensores ópticos que usan tecnologías de fibra óptica o de resonancia plasmónica de superficie; sensores acústicos, tales como sensores de piezo-cristales y de onda acústica de superficie; y sensores térmicos que emplean termistores. De este modo, se sabe cómo emplear técnicas de
10 microfabricación para obtener sensores clínicos. Actualmente, el sensor microfabricado comercialmente más exitoso en el mercado de diagnóstico clínico es el medidor de glucosa MEDISENSE, que usa una transducción electroquímica de una reacción enzimática. Sin embargo, la necesidad de sistemas detectores *in vivo* está bien reconocida. El trabajo en sistemas detectores *in vivo* tanto para glucosa como para lactato ha confirmado la eficacia de los copolímeros fosfolipídicos a la hora de mejorar la hemocompatibilidad. Fisher, U., et al. *Biosen. Bioelectron.*,
15 10 xxiii (1995).

Por su naturaleza, los sensores implantables deben tener algún mecanismo para comunicar la información detectada desde el sensor a un lector, que puede ser un ser humano o una máquina, fuera del cuerpo. Puesto que no es práctico implantar una conexión física entre el sensor y el lector externo, se deben proporcionar medios alternativos para generar una señal legible externa al cuerpo. Los medios adecuados para generar una señal legible
20 externa al cuerpo incluyen, sin limitación, señales radiográficamente visibles, señales de flujo magnético, señales químicas, señales quimiofluorescentes, y/o señales eléctricas.

La patogénesis de la arterioesclerosis no se ha identificado positivamente. Se sabe que un número de factores de riesgo, tales como colesterol elevado, hipertensión, y diabetes, sirven para encender los mecanismos inflamatorios en la pared arterial y reclutar células blancas en la pared arterial para provocar finalmente la formación y ruptura de la placa, lo que a su vez conduce a sucesos clínicos. El proceso comienza con mecanismos reguladores nucleares sensibles a la oxidación. Los radicales libres controlan los genes que provocan la síntesis de proteínas que son expresadas en las células endoteliales y sirven para atraer a glóbulos blancos a la pared arterial.
25

La endotelialización de un dispositivo médico implantable ha sido el objeto de un considerable estudio científico y de la bibliografía. Ahora se sabe que diversos factores de crecimiento y citocinas son responsables de activar los receptores de las células del músculo liso e iniciar la proliferación de células del músculo liso. Los factores de crecimiento de células endoteliales, tales como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se han identificado como significativos para el crecimiento de células endoteliales *in vitro*. Aunque VEGF es específico para células endoteliales, los FGFs también estimulan el crecimiento de células del músculo liso. Bauthers, C., *Growth factors as a Potential New Treatment for Ischemic Heart Disease*, *Clin. Cardiol.* 20: 11-52-11-57 (1997).
30
35

La patente US 5.749.880 describe una endoprótesis encapsulada con un miembro de soporte tubular expandible a presión que está acoplado coaxialmente sobre un primer miembro de injerto tubular, y el miembro de soporte tubular expandible a presión se puede formar como una endoprótesis de nitinol.

La publicación WO 01/87137 describe una endoprótesis con un elemento detector que es un electrodo noble similar a alambre que está cubierto por una capa de enzima en gel y un miembro permeable a analitos. La parte exterior de la membrana está unida a una estructura semejante a alambre hecha de un material con memoria de forma, que está unido a la endoprótesis. El material con memoria de forma permite que el electrodo y el elemento detector se coloquen directamente a lo largo de la luz del vaso.
40

La patente US 5.866.113 describe una endoprótesis con circuitería de endoprótesis para la medida electromagnética y transmisión del flujo sanguíneo. La circuitería de endoprótesis incluye un par de electrodos situados opuestamente en o dentro de la pared radial de la endoprótesis.
45

Se ha reconocido que existe una necesidad de un sensor *in vivo* capaz de detectar la unión de células endoteliales o placa arterioesclerótica, y proporcionar una señal detectable *ex vivo*, sin la necesidad de fuentes energéticas externas o internas.

50 SUMARIO DE LA INVENCION

Según la presente invención, se proporciona un sensor *in vivo* implantable adecuado para monitorizar sucesos fisiológicos clínicamente significativos. La presente invención proporciona un dispositivo integrado que es implantable en un conducto anatómico, tal como un vaso sanguíneo, en el tubo esofágico o gastrointestinal, conducto biliar, conducto hepático, en el sistema renal, tal como en un uréter o en la uretra, vagina o cuello uterino, vaso deferente, bronquios o conductos anatómicos similares; en un órgano o en un defecto anatómico, tal como un defecto de la pared cardíaca.
55

La invención se define en la reivindicación 1. El sensor *in vivo* de la invención consiste generalmente en un elemento soporte de sustrato implantable y al menos uno de una pluralidad de elementos sensores. El elemento soporte de sustrato implantable puede consistir en, por ejemplo, una endoprótesis, un injerto de endoprótesis, un injerto, válvula, filtro, ocluidor, u otro dispositivo médico implantable, que sirve como elemento de base para los elementos sensores. En las condiciones en las que el soporte de sustrato implantable, él mismo, está configurado para devolver una señal detectable, el elemento soporte implantable, él mismo, puede constituir el elemento sensor. Cuando el elemento soporte de sustrato implantable y el elemento sensor son elementos discretos, combinados, se pueden fabricar de materiales similares o de materiales disímiles, teniendo cada uno propiedades térmicas, mecánicas, eléctricas y/o químicas similares o disímiles.

Para crear tanto el elemento soporte como el elemento sensor, de tal manera que tanto el elemento soporte de sustrato como el elemento sensor tengan una geometría y conformación definidas que sean adecuadas para uso como un sensor térmico, eléctrico, mecánico o químico, para detectar, por ejemplo, el flujo de un fluido, el caudal de un fluido, o la presión de un fluido en la región del sensor, se emplean preferiblemente técnicas de microfabricación. La adición de compuestos químicos o biológicos al sensor de la invención permite que el dispositivo se use como un sensor químico o un biosensor, respectivamente. De forma similar, se pueden añadir circuitos microelectrónicos al sensor de la invención, tal como fabricando circuitos integrados en o sobre el sensor de la invención, para permitir que el sensor detecte sucesos electroquímicos que se producen en el sensor, tal como la deposición de placa arterioesclerótica sobre la superficie del sensor, o para detectar cambios electroquímicos en el entorno anatómico en el que se implanta el sensor.

Como alternativa, el elemento sensor implantable de la invención y el elemento soporte de sustrato implantable se pueden fabricar de materiales labrados, tales como hipotubos de acero inoxidable, alambres de acero inoxidable, hipotubos con memoria de forma y alambres con memoria de forma. El elemento sensor se puede unir al elemento soporte de sustrato, con las partes componentes, tales como miembros salientes, del elemento sensor se pueden unir al elemento sensor mediante una variedad de medios conocidos. Por ejemplo, se pueden usar procedimientos de soldadura, tal como soldadura por láser, soldadura por plasma, soldadura por resistencia, o soldadura por haz de electrones. La soldadura, sin embargo, no es generalmente un método aceptable para unir aleaciones de níquel-titanio a otros materiales, por ejemplo acero inoxidable, debido a que se pueden formar intermetálicos frágiles en la zona de soldadura. A fin de obtener una soldadura que esté libre de óxidos o nitruros, la soldadura se debería de realizar en condiciones medioambientales restrictivas en una atmosfera inerte y limpia, o a vacío, a fin de minimizar la reactividad del titanio. En algunos casos, partes soldadas de níquel-titanio pueden necesitar un tratamiento térmico después de la soldadura, para aliviar el estrés de la zona de soldadura. La zona afectada por el calor no mostrará generalmente propiedades superelásticas. La soldadura se puede emplear para unir aleaciones con memoria de forma o aleaciones superelásticas, tales como nitinol, a acero inoxidable y a otros materiales. Sin embargo, se debe seleccionar un flujo apropiado que inhiba la formación de óxidos superficiales durante el proceso de soldadura. También se ha usado la soldadura ultrasónica para tratar de mantener la superficie libre de óxidos durante la soldadura. Se han usado diversas resinas epoxídicas y otros aditivos para unir aleaciones con memoria de forma, tanto a sí mismas como a otros materiales. Los aditivos escogidos deben ser, por supuesto, compatibles tanto con la fabricación como con los entornos biológicos *in vivo* del dispositivo. Finalmente, el elemento sensor, se puede unir mecánicamente al elemento soporte de sustrato, o las partes componentes del elemento sensor se pueden unir juntas mediante engaste, proporcionando un ajuste de interferencia o creando geometrías de interbloqueo del elemento sensor o sus partes componentes.

Según una realización particular de la presente invención, se proporciona un implante endoluminal que es implantable en un conducto corporal anatómico o no anatómico para determinar una condición dada de un flujo de fluido a través del implante endoluminal en el conducto corporal. El implante endoluminal de la invención puede incluir, por ejemplo, una endoprótesis endoluminal, un injerto de endoprótesis, o injerto que consiste en un miembro generalmente con forma tubular que tiene dos estados diametrales a fin de facilitar la introducción del catéter transluminal; el dispositivo endoluminal de la invención tiene un primer estado diametral en el que el área de sección transversal del dispositivo es de tamaño suficiente para permitir la introducción percutánea y la colocación *in vivo* del dispositivo usando enfoques transluminales. Un segundo estado diametral tiene un área de sección transversal que es mayor que el primer estado diametral y se adecua al diámetro del conducto anatómico en el que se coloca el dispositivo, o es de un diámetro deseado para conductos no anatómicos. El dispositivo endoluminal de la invención se puede fabricar como un dispositivo expandible de balón, un dispositivo autoexpandible, un dispositivo con memoria de forma, o un dispositivo superelástico. Los expertos en la técnica entenderán que la expresión "expandible de balón" se refiere a una clase de dispositivos que se basan en la aplicación de una presión externa, tal como la aplicada por un catéter de balón, para deformar radialmente el dispositivo desde su primer estado diametral hasta su segundo estado diametral; que el término "autoexpandible" se refiere a una clase de dispositivos que se basa en las propiedades mecánicas inherentes del material del dispositivo para expandir el dispositivo desde su primer estado diametral hasta su segundo estado diametral; que la expresión "memoria de forma" se refiere a una clase de dispositivos que se fabrican de materiales que presentan una transformación de fase martensítica a ciertas temperaturas de transición; y que el término "superelástico" se refiere a una clase de dispositivos que se fabrican de materiales que se deforman bajo unas condiciones dadas de esfuerzo-tensión. El sensor endoluminal de la invención se puede fabricar de materiales capaces de sufrir deformación elástica o plástica, tales como acero inoxidable, tántalo, titanio, oro, u otros metales biocompatibles. Sin embargo, la presente invención se fabrica

preferiblemente de un material con memoria de forma y/o superelástico, tal como aleaciones de níquel-titanio conocidas como Nitinol, que son mecánicamente sensibles a cambios de temperatura y/o cambios en el esfuerzo o tensión aplicados respectivamente.

5 Generalmente, el sensor endoluminal de la invención consiste en un sensor que es integral con un dispositivo endoluminal implantable, tal como una endoprótesis, y que está configurado para responder mecánica, electrónica, electromecánica o químicamente, o provocar un cambio mecánico, eléctrico, electroquímico o químico en el sensor y/o el dispositivo endoluminal, que es detectable *ex vivo* usando metodologías de detección no invasivas tales como radiografía, ultrasonografía, formación de imágenes mediante resonancia magnética, o detección mediante frecuencia de radio.

10 Según una realización de la invención, el sensor de la invención comprende al menos una región integral del dispositivo endoluminal implantable que se forma como una pluralidad de miembros salientes fabricados de materiales con memoria de forma que tienen diferentes temperaturas de transformación. El sensor se puede colocar sobre una superficie que está en contacto con fluido o sobre una superficie que está en contacto con tejido del dispositivo implantable, tal como la superficie luminal de una endoprótesis que está en contacto con sangre, o en la
15 superficie abluminal de una endoprótesis que está en contacto con tejido neointimal del vaso sanguíneo. Como alternativa, los sensores se pueden colocar tanto sobre la superficie que está en contacto con fluido como sobre la superficie que está en contacto de tejido del dispositivo implantable.

20 Como se usa aquí, el término "integral" pretende incluir regiones que se forman como parte del material global del dispositivo endoluminal, y regiones que se forman separadamente del material global del dispositivo endoluminal, pero que están acopladas a él.

Según otra realización de la invención, el sensor de la invención comprende al menos una región del dispositivo endoluminal implantable que se forma de una pluralidad de miembros salientes que tienen propiedades mecánicas diferentes, tales como diferente módulo de elasticidad, plasticidad o comportamientos de esfuerzo-tensión. Según el mejor modo actualmente contemplado para la invención, los miembros salientes se fabrican preferiblemente de un material superelástico. Con respecto a los miembros salientes con memoria de forma, los miembros salientes
25 superelásticos se pueden colocar sobre una superficie que está en contacto con fluido o sobre una superficie que está en contacto con tejido del dispositivo implantable, tal como la superficie luminal de una endoprótesis que está en contacto con sangre, o sobre la superficie abluminal de una endoprótesis que está en contacto con tejido neointimal del vaso sanguíneo. Como alternativa, los sensores se pueden colocar tanto sobre la superficie que está en contacto con fluido como sobre la superficie que está en contacto con tejido del dispositivo implantable. A diferencia de los sensores salientes con memoria de forma, los sensores salientes superelásticos son sensibles a cambios en la fuerza, tales como fuerzas de cizallamiento, aplicada a los sensores.

30 Tanto con el sensor de miembros salientes con memoria de forma como el sensor de miembros salientes superelásticos, cada uno de la pluralidad de miembros salientes tiene posiciones primera y segunda que son indicativas de una posición de encendido o apagado, respectivamente.

35 La primera posición o posición de "apagado" de cada uno de los miembros salientes es coplanar o está a ras con la superficie del dispositivo endoluminal en el que se coloca el sensor. En la segunda posición o posición de "encendido", cada uno de los miembros salientes activados se proyecta hacia fuera desde la superficie del dispositivo endoluminal en el que se coloca el sensor. Debido a que diferentes miembros salientes o grupos de miembros salientes se fabrican para que tengan diferentes temperaturas de transición o diferentes propiedades de esfuerzo-tensión, los miembros salientes individuales o grupos de miembros salientes que están en la segunda
40 posición o posición de "encendido" son indicativos de una condición térmica o de esfuerzo-tensión dada que existe en el cuerpo en el que se implanta el dispositivo endoluminal.

45 En una forma particular de la invención, el dispositivo endoluminal de la invención comprende un sensor de temperatura que tiene una pluralidad de miembros salientes situados en al menos una de las regiones proximal, distal o intermedia del dispositivo endoluminal, y situados sobre al menos una de las superficies de la pared luminal o abluminal del dispositivo endoluminal. Para una facilidad de detección, se proporciona una pluralidad de grupos de miembros salientes, formándose cada grupo a partir de una pluralidad de miembros salientes individuales, teniendo cada uno de los miembros salientes individuales en el grupo temperaturas de transición idénticas. La pluralidad de
50 grupos de miembros salientes se dispone a lo largo del eje longitudinal del dispositivo endoluminal de tal manera para crear un continuo de grupos de miembros salientes que tienen diferentes temperaturas de transición. Los cambios en la temperatura en el sitio del dispositivo endoluminal se indican mediante la posición de los miembros salientes o grupos de miembros salientes según se determina mediante radiografía, ultrasonografía, formación de imágenes mediante resonancia magnética, u otros medios que proporcionan una imagen detectable de la posición de los miembros salientes y grupos de miembros salientes.

55 En otra forma particular de la invención, el sensor comprende una pluralidad de miembros salientes situados en al menos una de las regiones proximal, distal o intermedia del dispositivo endoluminal y situado sobre al menos una de las superficies de la pared luminal o abluminal del dispositivo endoluminal.

Para facilitar la detección, se proporciona una pluralidad de grupos de miembros salientes, formándose cada grupo a partir de una pluralidad de miembros salientes individuales, teniendo cada uno de los miembros salientes individuales en el grupo temperaturas de transición idénticas. La pluralidad de grupos de miembros salientes se dispone a lo largo del eje longitudinal del dispositivo endoluminal a fin de crear un continuo de grupos de miembros salientes que tienen diferentes presiones de transición de esfuerzo-tensión.

Los cambios en el esfuerzo o tensión aplicados, tales como tensión arterial o esfuerzo por cizallamiento del flujo sanguíneo, en el sitio del dispositivo endoluminal, se indican mediante el esfuerzo y tensión que actúan sobre los miembros salientes o grupos de miembros salientes que proporcionan un desplazamiento de frecuencia correspondiente en la energía reflejada, cuando se compara con un esfuerzo-tensión de valor inicial para miembros salientes no cargados. La posición y desplazamiento de frecuencia de los miembros salientes se puede determinar mediante radiografía, ultrasonografía, formación de imágenes por resonancia magnética u otros medios que proporcionan una imagen detectable de la posición de los miembros salientes individuales y grupos de miembros salientes, o que son capaces de medir desplazamientos de frecuencia debido a una carga de esfuerzo-tensión diferencial sobre los miembros salientes.

En aún otra forma de la invención, el sensor de la invención es un biosensor que está microfabricado a partir de un material capaz de sufrir deformación elástica, plástica, de memoria de forma, o superelástica, y tiene una pluralidad de miembros salientes formados en él, como se describen anteriormente. Cada uno de la pluralidad de miembros salientes tiene al menos un dominio de unión selectivo para al menos un indicador de endotelialización, seleccionado del grupo de proteínas de la superficie de células endoteliales, antígenos, anticuerpos, citocinas, factores de crecimiento, cofactores, u otro marcador biológico o bioquímico de células endoteliales o precursores de células endoteliales. La unión del al menos un indicador al al menos uno de la pluralidad de miembros salientes provoca un cambio en la tensión aplicada a los miembros salientes, provocando de ese modo que los miembros salientes o grupos de miembros salientes pertinentes sufran transformación superelástica desde la primera posición o posición de "apagado" hasta la segunda posición o posición de "encendido". Con respecto a las realizaciones descritas anteriormente de la invención, entonces se detecta la posición de los miembros salientes del sensor en la segunda posición o posición de "encendido", con relación al dispositivo endoluminal, y es indicativa del progreso de la endotelialización.

De forma similar, el hecho de o la progresión de la formación de placa arterioesclerótica se puede detectar usando una pluralidad de miembros salientes elásticos o superelásticos. Según una primera realización, la pluralidad de miembros salientes superelásticos sufre transformación martensítica como resultado de la tensión aplicada a los miembros salientes que resulta del crecimiento de placa arterioesclerótica sobre los miembros salientes. Según una segunda realización, la pluralidad de miembros salientes superelásticos tiene al menos un dominio de unión selectivo para al menos un indicador de placa arterioesclerótica o sus precursores. La unión de la placa arterioesclerótica o precursores de la placa arterioesclerótica al dominio de unión sobre los miembros salientes añade una cantidad de tensión a los miembros salientes, suficiente para hacer que los miembros salientes sufran transformación superelástica desde la primera posición o posición de "apagado" hasta la segunda posición o posición de "encendido". Con respecto a las realizaciones descritas anteriormente de la invención, entonces se detecta la posición de los miembros salientes del sensor en la segunda posición o posición de "encendido", con relación al dispositivo endoluminal, y es indicativa del progreso de arterioesclerosis.

Aún otra forma de la invención conlleva un implante fabricado de un material superelástico que tiene una geometría diametral variable, sensible a cambios en la presión aplicada al implante. Esta forma de la invención se emplea preferiblemente como una prótesis del músculo liso, por ejemplo como una prótesis vascular, y es sensible a cambios de la tensión arterial de manera similar a aquellos cambios nativos a vasos sanguíneos, *es decir*, contracción al detectar tensiones arteriales reducidas y expansión al detectar tensiones arteriales más elevadas, a fin de mantener la tensión arterial fisiológicamente normal. En esta realización de la invención, un implante tubular se fabrica, en todo o en parte, de un material superelástico, y tiene regiones diametralmente ajustables que sufren transformación superelástica para aumentar o disminuir el diámetro de implante al detectar presiones fisiológicas dadas en el implante.

Finalmente, otra forma de la invención consiste en un implante endoluminal similar al descrito en la Solicitud de Patente U.S. Serie Nº 60/064.916, en trámite junto con la presente, de titularidad compartida, presentada el 7 de noviembre de 1997, que se publicó como Solicitud Internacional PCT WO9923977A1, titulada *Endoprótesis Intravascular Y Método Para Fabricar Una Endoprótesis Intravascular*. En esas solicitudes se describe un implante endoluminal que tiene una pluralidad de microrranuras en sus superficies luminal y/o abluminal, que facilitan la endotelialización mejorada con respecto a un implante endoluminal sin ranuras. Según la presente invención, se proporciona un implante endoluminal que tiene una pluralidad de microrranuras putativas que comprenden secciones de material global debilitado del implante endoluminal. El implante endoluminal se fabrica preferiblemente de un material global superelástico, y se forman regiones debilitadas en el material global usando técnicas microlitográficas estándar, para formar las microrranuras putativas. Se crea una pluralidad de dominios de unión a lo largo de la superficie del flujo de fluido del implante endoluminal y en regiones proximales (con relación al flujo sanguíneo) de las microrranuras putativas que se unen preferentemente a proteínas de la superficie de células endoteliales. La unión de las proteínas de la superficie de células endoteliales a los dominios de unión provoca un desplazamiento en la tensión aplicada al material global superelástico, lo que provoca que el material global superelástico se deforme

en la región de la tensión aplicada, rompiendo de ese modo los enlaces interatómicos en las regiones debilitadas de las microranuras putativas, y provocando la formación de una porción de una microranura. La propagación de la proliferación de células endoteliales a lo largo de la superficie del material global superelástico provoca, a su vez, una propagación de la tensión a lo largo del material global superelástico, que provoca la formación de las microranuras en el material global superelástico.

Estos y otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán más manifiestos para aquellos de pericia normal en la técnica a partir de la siguiente descripción más detallada de las realizaciones preferidas de la presente invención tomadas con referencia a las figuras que se acompañan.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 10 La Figura 1 es una vista en perspectiva de un implante endoluminal según la presente invención.
- La Figura 2 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 2-2 de la Figura 1.
- La Figura 3 es una vista en planta fragmentada de una primera realización de la presente invención que ilustra un sensor integral formado de una pluralidad de miembros salientes.
- La Figura 4 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 4-4 de la Figura 3.
- 15 La Figura 5 es una vista en perspectiva de un implante endoluminal según una segunda realización de la presente invención.
- La Figura 6 es una vista en planta fragmentada de una región diametralmente ajustable de la segunda realización de la presente invención.
- 20 La Figura 7A es una vista en perspectiva de la segunda realización del implante endoluminal de la invención de la presente invención en su estado diametralmente reducido.
- La Figura 7B es una vista en perspectiva de la segunda realización del implante endoluminal de la invención de la presente invención en su estado diametralmente expandido.
- La Figura 8 es una vista en perspectiva de una tercera realización del implante endoluminal de la invención de la presente invención, que representa regiones debilitadas en el material global en el fantasma.
- 25 La Figura 9 es una vista en planta alargada fragmentada de la región 9 rodeada en la Figura 8.
- La Figura 10 es una vista en planta fragmentada que ilustra la propagación de una microranura al unir una célula endotelial a un dominio de unión en la región debilitada en el material global de la tercera realización de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

- 30 Para simplificar la descripción de la presente invención, la mayoría de las realizaciones preferidas se describirán con preferencia a una endoprótesis endoluminal, excepto que se señale de otra manera. Sin embargo, aquellos de pericia normal en la técnica entenderán que cada realización tiene aplicación a una variedad de dispositivos implantables, incluyendo, sin limitación, endoprótesis, injertos, endoprótesis-injertos, válvulas, derivaciones o parches.
- 35 El medio particular para detectar un cambio en el sensor de la invención y/o el medio particular para activar un cambio en el sensor de la invención generalmente no está considerado parte de la presente invención. Por ejemplo, se sabe que se puede emplear energía de ultrasonido para generar efectos de memoria de forma de una vía y de dos vías en aleaciones de níquel-titanio. V.V. Klubovich, V.V. Rubanick, V.G. Dorodeiko, V.A. Likhachov, y V.V. Rubanick Jr. (Institute of Tech. Acoustics, 13 Ludnikova, 210026 Vitebsk, Bielorrusia,) *Generación de Efecto de Memoria de Forma en Aleación de Ti-Ni por medio de Ultrasonido*, resumen 1.P12, SMST-97 conferencia encontrada en la URL <http://www.fwsystems.com/professional/smstabs.html>. El uso de energía de ultrasonido para inducir de forma no invasiva el calentamiento de la endoprótesis también se ha confirmado por B. Lal, et al., en su resumen titulado *Calentamiento No Invasivo Inducido por Ultrasonido de Endoprótesis: Importancia de la Composición de la Endoprótesis*, que se puede encontrar en la URL
- 40 <http://www.hotplaque.com/frames/abstracts/rabs6.htm> y en la URL <http://ex2.excerptamedica.com/00acc/absttacts/abs1065-117.html>. Lal, et al. teorizaron que el calentamiento suave se puede lograr usando ultrasonido (US), y se puede mantener una temperatura constante usando US pulsado. La velocidad de calentamiento de un objeto bajo la misma energía y frecuencia de US está determinada principalmente por sus velocidades de absorción y reflexión. Para ensayar su hipótesis, usaron un fantasma de 5,08 cm de grosor de capa de músculo de cerdo, en el que se colocaron diversos materiales con forma de endoprótesis anular. Para monitorizar el calentamiento, se usaron múltiples termopares hipodérmicos. El calentamiento se indujo usando niveles aprobados de FDA de ultrasonido terapéutico (intensidad 0,5-2,5 W/cm², frecuencia 1-3 MHz), tanto en los modos de pulso como continuo. Se encontró que el nailon y algunos tipos de PVC muestran incrementos de
- 50

temperatura que son mucho mayores (2-35°C) y más rápidos (1,5-15 veces) que el tejido circundante, mientras que el Lexan, PTFE, el látex, el teflón, el material cerámico y delrina no presentan calentamiento selectivo. También se encontró un efecto de calentamiento modesto (incremento de 2°C en 15 minutos) en una endoprótesis metálica. Lal, et al., concluyeron que el calentamiento mediante ultrasonido de tejido adyacente a una prótesis depende de la composición de la endoprótesis, y la inducción de apoptosis térmica mediante ultrasonido puede demostrar ser eficaz a la hora de limitar la restenosis en endoprótesis e injertos poliméricos. Los aspectos que necesitan ser atendidos incluyen el material biocompatible óptimo y el diseño de las endoprótesis y los efectos *in vivo* de US en fase en la arteria sometida a endoprótesis y sus tejidos circundantes. Lal, et al., creen que, usando materiales de calentamiento rápido y no tóxicos, se podrían idear endoprótesis calentadas por ultrasonido.

De forma similar, para generar efectos de memoria de forma en aleaciones con memoria de forma, se puede usar radiación de microondas. Por ejemplo, se sabe que la radiación de microondas se puede usar para diatermia de endoprótesis en endoprótesis de acero inoxidable. . Naguib, et al. en Stent diathermy using focused ultrasound & microwave, encontrado en la URL <http://www.hotplaque.com/frames/abstracts/rabs3.htm>, buscaron usar energía de ultrasonido y de microonda para calentar de forma no invasiva la endoprótesis y su placa circundante. Usando endoprótesis de Palmaz- Schatz, así como varios materiales biopoliméricos con forma de endoprótesis embebidos dentro del fantasma, Naguib, et al. cartografiaron de forma continua la elevación en las temperaturas en el sistema con las irradiaciones de ultrasonido y de microonda en montajes separados. La monitorización de la temperatura se realizó usando un ultratermómetro de 12 canales (0,01°C) con termopares (ultrasonido) y sensores de fibra óptica (microonda). Se usó el ultrasonido terapéutico a una frecuencia de 1-3 MHz y una intensidad de 0,5-2,5 W/cm². La radiofrecuencia de microonda se suministró mediante una antena, usando una frecuencia de 2,45 GHz y una potencia de 5,37 y 10,22 vatios. En su experimento de ultrasonido, Naguib, et al. encontraron que la temperatura de la superficie externa de la endoprótesis y su tejido circundante aumentó significativamente más que en otros sitios. La elevación en la temperatura varía por el tipo de biopolímero, en el que la endoprótesis de silicona se calentó más rápido y más que el poliuretano y el politetrafluoroetileno. Se observaron resultados similares en los experimentos de microonda. Para medir las temperaturas aumentadas durante el suministro tanto de radiación de ultrasonido como de microonda, se usó termografía de infrarrojo.

Sin embargo, se reconoce que existen en el entorno ambiental fuerzas aplicadas externamente, tales como RF, microonda, ultrasonido, etc. Por lo tanto, es indeseable fabricar un dispositivo de sensor que sufrirá un cambio de memoria de forma al encontrar una fuerza ambiente aplicada externamente. Por ejemplo, sería indeseable para un paciente con un dispositivo de sensor implantado sensible a irradiación de microonda que el dispositivo de sensor implantado sufra una transición de memoria de forma cuando el paciente esté calentando comida en un electrodoméstico de microondas de cocina.

Debido a que los métodos de microfabricación de la presente invención permiten un control restrictivo sobre la composición de material del dispositivo de sensor implantable, la composición de material se puede hacer sensible a un intervalo de frecuencia particular que está fuera del intervalo de frecuencia del mismo tipo de señales energéticas que existen en el entorno ambiental del paciente. De este modo, tanto el tipo y frecuencia de energía de activación del dispositivo como el tipo y frecuencia de la energía de detección deben caer fuera de los encontrados en el entorno ambiental.

Es bien conocido que las endoprótesis metálicas son radioopacas, y son detectables en la formación de imágenes radiográficas, tales como fluoroscopia. La detección del dispositivo de sensor de la invención se puede lograr mediante formación de imágenes radiográficas, formación de imágenes de ultrasonido (usando frecuencias que también generan o no un efecto de memoria de forma), formación de imágenes mediante resonancia magnética, formación de imágenes mediante RF, o métodos similares. El uso de formación de imágenes mediante resonancia magnética para obtener imágenes de endoprótesis de nitinol es conocido en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Rahdert, D, Hakim, B., Magnetic Resonance compatibility of Ni-Ti Stents, Abstract 8.P1, conferencia SMST-97 (International Organization on Shape Memory and Superelastic Technologies) encontrado en la URL <http://www.fwsystems.com/professional/sm-stabs.html>, en la que describen que estudiaron la compatibilidad de endoprótesis coronarias de Ni-Ti usando formación de imágenes para evaluar a) fuerzas ferromagnéticas, y b) artefactos. Se usaron dos métodos para medir la fuerza: deslizamiento horizontal y desviación del péndulo. Se encontró que las fuerzas ferromagnéticas eran menores que 10% del peso de la endoprótesis. Se evaluó que los artefactos eran pequeños.

El uso de óxido de hierro metálico paramagnético en partículas como medio de contraste para la formación de imágenes y modelar perfiles vasculares bajo formación de imágenes mediante resonancia magnética (MRI) se ha demostrado por Mitra Raj abi, et al. en la Universidad de Texas-Houston, Houston, Texas, Estados Unidos, y la Universidad de Texas-Medical Branch en Galveston, Galveston, Texas, Estados Unidos. En un resumen publicado para la presentación en el ACC 2001, la American College of Cardiology Scientific Session programada para el 18-21 de marzo de 2001, el resumen se puede encontrar en la URL: <http://www.hotplaque.com//ACC/ACC2001%20abstracts.htm#5>) Rajabi, et al. describen una técnica para formar imágenes de la inflamación de placas. Las partículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO) son medios de contraste de formación de imágenes mediante resonancia magnética (MR) que tienen un núcleo central de óxido de hierro revestido generalmente mediante una capa de polisacárido. Acortan el tiempo de relajación, predominantemente el tiempo de relajación T2. Rajabi, et al. teorizaron que las placas arterioscleróticas vulnerables

5 inflamadas captarían preferentemente estas nanopartículas en virtud de la infiltración de macrófagos, con fuga de vasa vasorum y cápsulas delgadas fisuradas. Para ensayar su hipótesis, inyectaron 1-3 mmoles de Fe/kg de óxido de hierro superparamagnético a seis ratones deficientes en Apo E y dos ratones C57bl a través de la vena de la cola, después de obtener en primer lugar la imagen mediante MR del valor base inicial. La imagen de MR después del contraste se llevó a cabo en el día cinco con los mismos parámetros (TR=2,5, TE=0,012, FOX=6,6, grosor de la rebanada=2,0mm, ángulo de la vuelta (orientación)=trans, y matrices=256 x 256). Se seleccionó la aorta al nivel del riñón para la comparación de las imágenes del valor base inicial y después del contraste. Rajabi, et al. encontraron una intensidad de señal reducida en ratones deficientes de Apo E inyectados con SPIO, y ninguna disminución en la intensidad de señal en ratones C57bl inyectados con SPIO.

10 De este modo, se sabe en la técnica que se puede proporcionar energía térmica a dispositivos médicos implantados fabricados de metal mediante enfoques de transcáteter usando aplicación directa de calor, tal como mediante un catéter de láser, o se puede inducir dirigiendo energía de microonda o de ultrasonido hacia el dispositivo implantado. Además, se sabe que los dispositivos médicos implantados fabricados de aleaciones con memoria de forma se pueden detectar *in vivo* usando radiografía, ultrasonografía, MRI, o formación de imágenes mediante RF, o sus combinaciones.

15 Según la presente invención, para efectuar el cambio en el estado del dispositivo implantado, se puede emplear cualquiera de los métodos anteriores de aplicación de energía al dispositivo de sensor de la invención, ya sea directamente a través de la aplicación de transcáteter o indirectamente a través de métodos inductivos, así como cualquiera de los métodos anteriores para detectar el estado del dispositivo de sensor de la invención *in vivo*. El estímulo energético puede ser un estímulo energético endógeno, seleccionado del grupo que consiste en presión de fluido, fuerzas de cizallamiento de fluido, temperatura corporal, unión celular o unión molecular. Como alternativa, el estímulo energético puede ser un estímulo energético exógeno, tal como temperatura aplicada externamente, presión, microondas, ultrasonido, RF, radiación ultravioleta, infrarroja, de resonancia magnética, rayos X, radiación beta o gamma.

25 Volviendo ahora a las Figuras que se acompañan, y en particular a las Figuras 1-4, se ilustra una primera y una segunda realización del sensor implantable *in vivo* según la presente invención.

Sensor de temperatura

30 El sensor 10 de temperatura *in vivo* de la invención consiste generalmente en un miembro tubular implantable 12 que tiene una luz central 14, una superficie 16 de pared abluminal, una superficie 18 de pared luminal y al menos una de una pluralidad de regiones sensoras 20 integrales con al menos una de la superficie 16 de pared abluminal y la superficie 18 de pared luminal del miembro tubular implantable 12. El vector de flujo F de un fluido sobre la superficie de la región del sensor 20 se ilustra en la Figura 3. Cada una de la al menos una de una pluralidad de regiones de sensor comprende además una pluralidad de miembros salientes 22 con patrón en un conjunto en el miembro tubular implantable 12. El miembro tubular implantable 12, el sensor 20 y la pluralidad de miembros salientes se pueden fabricar de materiales similares, tales como materiales con memoria de forma, o se pueden fabricar de materiales diferentes, por ejemplo fabricándose el miembro tubular implantable 12 de acero inoxidable y fabricándose el sensor 20 y los miembros salientes 22 de un material con memoria de forma, tal como aleaciones de níquel-titanio. Según el mejor modo contemplado por la presente invención, el miembro tubular 12, el sensor 20 y los miembros salientes se fabricarán de materiales con memoria de forma, tales como aleaciones de níquel-titanio. Cuando cada uno de la pluralidad de miembros salientes 22 se fabrican de un material con memoria de forma, los miembros salientes individuales 22 o los grupos de miembros salientes 22 en un único sensor 20 se pueden fabricar para que tengan temperaturas de transición martensítica diferentes. De este modo, por ejemplo, los miembros salientes 22a en el sensor 20 se pueden fabricar para que tengan una temperatura de transición de X grados Centígrados, mientras que los miembros salientes 22b se fabrican para que tengan una temperatura de transición de X + 1 grado Centígrados, los miembros salientes 22c se fabrican para que tengan una temperatura de transición de X + 2 grados Centígrados, etc. Como alternativa, todos los miembros salientes 22 en un sensor 20 pueden tener la misma temperatura de transición, y se proporciona una pluralidad de sensores 20 de manera que el sensor 20a tenga miembros salientes que tengan una temperatura de transición de X grados Centígrados, mientras que la pluralidad de miembros salientes 22 en el sensor 20b se fabrican para que tengan una temperatura de transición de X + 1 grados Centígrados, y la pluralidad de miembros salientes 22 en el sensor 20c se fabrican para que tengan una temperatura de transición de X + 2 grados Centígrados, etc.

55 Cada uno de la pluralidad de miembros salientes 22 se puede fabricar de un material capaz de sufrir deformación elástica, plástica, de memoria de forma, y/o superelástica. Para fabricar la pluralidad de miembros salientes, se pueden emplear materiales tales como acero inoxidable, titanio, níquel, tántalo, oro, vanadio, níquel-titanio, o sus aleaciones. Se pueden proporcionar diferentes propiedades eléctricas, térmicas o mecánicas a los miembros salientes 22 alterando las relaciones de la aleación de los materiales. Es preferible depositar a vacío tanto el miembro tubular 12, los sensores 20 y los miembros salientes 22, para permitir un estricto control con respecto a la composición del material, propiedades eléctricas, mecánicas y térmicas del material, así como proporcionar un estricto control con respecto a las superficies que entran en contacto con tejido y con fluido y el material global del dispositivo. Por ejemplo, con aleaciones de níquel-titanio, el contenido de titanio de la diana, en una diana binaria de

níquel-titanio, se puede cambiar una cantidad conocida para alterar precisamente la temperatura de transición de los miembros salientes.

5 Cada uno de la pluralidad de miembros salientes 22 tiene preferiblemente funcionalidad binaria para proporcionar una primera posición de "apagado", indicativa de una fase austenítica de los miembros salientes 22, y una segunda
 10 posición de "encendido", indicativa de una fase martensítica de los miembros salientes 22. La primera posición de "apagado" se puede configurar de manera que esté en una posición elevada que se proyecta hacia fuera con respecto al sensor 20 y/o el miembro tubular, o en la posición más baja que es sustancialmente coplanar con el sensor 20 y/o el miembro tubular 12. De forma similar, la segunda posición de "encendido" se puede configurar de manera que esté en una posición más baja que es sustancialmente coplanar con el sensor 20 y/o el miembro tubular 12, o los miembros salientes 22 pueden estar en la posición elevada o se pueden proyectar hacia fuera con relación al sensor 20 y al miembro tubular 12, con la condición de que, sin embargo, la primera posición de "encendido" y la segunda posición de "apagado" sean diferentes entre sí.

15 Por lo tanto, se entenderá que a medida que el sensor de temperatura implantado encuentra diferentes temperaturas *in vivo*, diferentes conjuntos de miembros salientes estarán expuestos a su temperatura de transición y cambio de la posición de "apagado" a la posición de "encendido". A fin de detectar qué miembros salientes están en la posición de "encendido", y por lo tanto determinar las condiciones térmicas *in vivo*, el sensor de temperatura se puede formar en imágenes de forma radiográfica, ultrasónica, magnética, o se puede exponer a una fuente de energía externa que devuelve una señal representativa del número y posición de los miembros salientes que están en la posición "encendida". La señal de retorno se puede generar mediante un transmisor pasivo embebido en circuitería de estado
 20 sólido definida en el sensor 20, en el que los miembros salientes 20 sirven como interruptores electromecánicos que alteran una propiedad de la circuitería de estado sólido, por ejemplo impedancia o capacitancia, y que entonces devuelve una señal detectable representativa del número y posición de miembros salientes 22 en la posición de "encendido".

Sensor de presión

25 Debido a que es virtualmente idéntico de forma estructural al sensor 10 de temperatura, descrito anteriormente, el sensor de presión *in vivo* de la invención también se describirá con referencia a las Figuras 1-4, y usa números de referencias idénticos para describir sus elementos. El sensor 10 de presión *in vivo* de la invención consiste generalmente en un miembro tubular implantable 12 que tiene una luz central 14, una superficie 16 de pared
 30 abluminal, una superficie 18 de pared luminal y al menos de una pluralidad de regiones de sensor 20 integrales con al menos una de la superficie 16 de pared abluminal y la superficie 18 de pared luminal del miembro tubular implantable 12. Cada uno del al menos uno de una pluralidad de regiones de sensor comprende además una pluralidad de miembros salientes 22 en patrón en un conjunto en el miembro tubular implantable 12. El miembro tubular implantable 12, el sensor 20 y la pluralidad de miembros salientes se pueden fabricar de materiales similares, tales como materiales superelásticos, o se pueden fabricar de diferentes materiales, *por ejemplo* fabricándose el miembro tubular 12 implantable de acero inoxidable, y fabricándose el sensor 20 y los miembros salientes 22 de un material superelástico, tal como aleaciones de níquel-titanio. Según el mejor modo contemplado para la presente invención, el miembro tubular 12, el sensor 20 y los miembros salientes se fabricarán de materiales superelásticos, tales como aleaciones de níquel-titanio. Cuando cada uno de la pluralidad de miembros salientes 22 se fabrican de un material superelástico, cada miembro saliente individual 22 o grupos de miembros salientes 22 en un único sensor 20 se puede fabricar para que tenga diferentes temperaturas de transición martensítica. De este modo, por ejemplo, los miembros salientes 22a en el sensor 20 se pueden fabricar para que tengan un coeficiente σ de transición de esfuerzo/tensión martensítica, mientras que los miembros salientes 22b se fabrican para tener un coeficiente de transición $\sigma + 1$, los miembros salientes 22c se fabrican para tener un coeficiente de transición de $a + 2$, etc., de manera que diferentes miembros salientes 22 o grupos de miembros salientes 22 cambian su posición basándose en una cantidad dada de esfuerzo o tensión aplicado a los miembros salientes 22 *in vivo*. Como alternativa, todos los miembros salientes 22 en un sensor 20 pueden tener la misma temperatura de transición, y se proporciona una pluralidad de sensores 20 de manera que el sensor 20a tiene miembros salientes que tienen un coeficiente de transición σ , mientras que la pluralidad de miembros salientes 22 en el sensor 20b se fabrican para tener un coeficiente de transición $\sigma + 1$, y la pluralidad de miembros salientes 22 en el sensor 20c se fabrican para tener un coeficiente de transición $\sigma + 2$, etc., de manera que los diferentes sensores 20a, 20b, 20c responden a diferentes condiciones de esfuerzo-tensión.

35 Cada uno de la pluralidad de miembros salientes 22 se puede fabricar de un material con memoria de forma y/o un material superelástico. Se pueden impartir diferentes propiedades eléctricas, térmicas o mecánicas a los miembros salientes 22 alterando las relaciones de aleación del material. Es preferible depositar a vacío el miembro tubular 12, los sensores 20 y los miembros salientes 22, para permitir el estricto control sobre la composición de material, las propiedades eléctricas, mecánicas y térmicas del material, así como proporcionar un estricto control con respecto a las superficies que entran en contacto con tejido y con fluido, y el material global del dispositivo. Por ejemplo, con aleaciones de níquel-titanio, el contenido de titanio de la diana, en una diana binaria de níquel-titanio, se puede cambiar una cantidad conocida para alterar de forma precisa la temperatura de transición de los miembros salientes.

60 Cada uno de la pluralidad de miembros salientes 22 puede tener funcionalidad binaria para proporcionar una primera posición de "apagado", indicativa de una fase austenítica de los miembros salientes 22, y una segunda posición de

“encendido”, indicativa de una fase martensítica de los miembros salientes 22. La primera posición de “apagado” se puede configurar de manera que esté en una posición elevada que se proyecta hacia fuera con relación al sensor 20 y/o el miembro tubular, o en la posición más baja que es sustancialmente coplanar con el sensor 20 y/o el miembro tubular 12. De forma similar, la segunda posición de “encendido” se puede configurar de manera que esté en una posición más baja que es sustancialmente coplanar con el sensor 20 y/o el miembro tubular 12, o los miembros salientes 22 pueden estar en la posición elevada o proyectarse hacia fuera con relación al sensor 20 y el miembro tubular 12, con la condición de que, sin embargo, la primera posición de “encendido” y la segunda posición de “apagado” sean diferentes entre sí.

Como alternativa, en lugar de tener una funcionalidad simplemente binaria, cada uno de la pluralidad de miembros salientes 22 puede tener una curva de respuesta que depende del módulo del material y del momento de inercia de cada miembro saliente. Cada uno de los miembros salientes 22 se puede configurar para tener una variación en el grosor del eje Z a lo largo de un eje X-Y del miembro saliente 22. Configurando los miembros salientes 22 con grosores variables del eje Z, diferentes miembros salientes 22 o diferentes agrupamientos de miembros salientes mostrarán diferentes respuestas de esfuerzo-tensión debido al diferente módulo del material y al diferente momento de inercia acompañante a la geometría alterada del miembro saliente 22. Con esta construcción alterna de los miembros salientes 22, para una cantidad dada de esfuerzo-tensión aplicada a los miembros salientes 22, los miembros salientes 22 se desviarán y se desplazarán una frecuencia de resonancia de retorno aplicada desde una fuente de energía externa. El grado de desviación se correlacionará entonces con las fuerzas de esfuerzo y de tensión que actúan sobre los miembros salientes 22. Por supuesto, se entenderá que esta construcción alternativa de los miembros salientes 22 proporcionará todavía una funcionalidad binaria de “encendido” y “apagado”, siendo las posiciones de “encendido” y “apagado” simplemente indicativas de las posiciones alejadas del miembro saliente 22.

Por lo tanto, se entenderá que puesto que el sensor de presión implantado encuentra diferente esfuerzo y tensión asociado con, por ejemplo, cambios en tensión arterial fisiológica, esfuerzo por cizallamiento de fluido, endotelialización, desarrollo de placa arteriosclerótica, diferentes conjuntos de miembros salientes se expondrán a sus condiciones de transición y cambio desde la posición de “apagado” hasta la posición de “encendido”. A fin de detectar qué miembros salientes están en la posición de “encendido”, y por lo tanto determinar las condiciones de esfuerzo-tensión, el sensor de presión se puede formar en imagen de forma radiográfica, ultrasónica, magnética, o se puede exponer a una fuente de energía externa, que devuelve una señal representativa del número y posición de los miembros salientes que están en la posición de “encendido”. La señal de retorno se puede generar mediante un transmisor pasivo embebido en circuitería de estado sólido definida en el sensor 20, en el que los miembros salientes 20 sirven como interruptores electromecánicos que alteran una propiedad de la circuitería del estado sólido, por ejemplo impedancia o capacitancia, y que entonces devuelve una señal detectable representativa del número y posición de miembros salientes 22 en la posición de “encendido”.

Con las realizaciones tanto de sensor de temperatura como de sensor de presión, los miembros salientes 22 se pueden aislar del miembro tubular implantable 12 o de la región de sensor 20. Los aislantes térmicos o eléctricos se pueden colocar de forma intermedia en la región de sensor 20 y el miembro tubular implantable 12, para aislar el miembro tubular implantable 12 de la transferencia de calor o eléctrica de los miembros salientes 22 al miembro tubular implantable 12.

Sensor formador de imágenes vascular

Volvemos ahora a las Figuras 5-7B, en las que se ilustra el dispositivo 30 de sensor *in vivo* de la invención en forma de una endoprótesis endoluminal adaptada para formación de modelos y de imágenes vasculares no invasiva. El dispositivo 30 de sensor *in vivo* de la invención comprende una pluralidad de elementos estructurales 32, 36 que sirven para definir paredes del dispositivo 30 del sensor. La geometría particular de la pluralidad de elementos estructurales 32, 36 se puede seleccionar basándose en la función pretendida del dispositivo 30 del sector, *por ejemplo* una endoprótesis o un injerto de endoprótesis, y no es un factor significativo en la presente invención. Se apreciará por aquellos de pericia normal en la técnica que se contemplan por la presente invención geometrías alternativas de los elementos estructurales 32, 36 distintas de las representadas en las Figuras. La pluralidad de elementos estructurales 32, 36 que definen el dispositivo 30 de sensor se fabrican de al menos uno de un material con memoria de forma, materiales superelásticos, materiales plásticamente deformables y/o materiales elásticamente deformables, tales como acero inoxidable y/o aleaciones de níquel-titanio, que permiten al dispositivo 30 del sensor expandirse en un conducto anatómico, por ejemplo un vaso sanguíneo, a la temperatura corporal, es decir, a la temperatura de transición martensítica (en el caso de un material con memoria de forma) que está por debajo, pero próxima a, la temperatura corporal. A fin de proporcionar funcionalidad de sensor y permitir la formación de imágenes y de modelos vasculares, el sensor 30 de la invención comprende además regiones de los elementos estructurales 32, 36 que tienen un segundo material con memoria de forma y/o superelástico con él (en lo sucesivo, el “segundo material”, que tiene, por ejemplo, una temperatura de transición martensítica (o coeficiente σ) que es mayor que el del material base para los elementos estructurales 32, 36. Teniendo un segundo material con una mayor temperatura de transición o un mayor coeficiente σ , es posible cambiar la geometría o conformación del dispositivo 30 al aplicar fuerzas interna o externamente aplicadas. Por ejemplo, se puede aplicar energía térmica mediante transmisiones de microonda externas dirigidas desde fuera del cuerpo al dispositivo 30, o mediante un catéter de láser que se usa para aplicar energía de láser al dispositivo 30 del sensor. En cualquier caso, el

calentamiento localizado del dispositivo 30 del sensor hasta por encima de la temperatura de transición del segundo material provoca que los elementos estructurales 32, 36 sufran transformación martensítica con un cambio concomitante a la geometría y/o conformación del dispositivo 30 del sensor. Con la transformación martensítica, al menos algunos de los elementos estructurales 32, 36 cambiarán su posición con relación a la geometría del sensor 30, como se representa mediante las flechas 38 en la Figura 6, cambiando de ese modo la configuración de las aberturas 37 entre pares adyacentes de elementos estructurales 32, 36. El sensor 30 en su geometría y/o conformación cambiada se puede entonces formar en imágenes usando técnicas de formación de imágenes no invasivas convencionales, para proporcionar una imagen del perfil vascular.

Después de recuperar una imagen de diagnóstico del perfil vascular, puede ser necesario remodelar la geometría o conformación del dispositivo 30 del sensor. Por ejemplo, el dispositivo 30 puede requerir el alargamiento o elongación diametral (como se representa en las Figuras 7A y 7B). A fin de remodelar el dispositivo 30 del sensor, se puede incluir un material superelástico en algunos de los elementos estructurales 32, 36 que es sensible a fuerzas externamente aplicadas, por ejemplo irradiación de ultrasonido, microonda, ultrasonido, RF, ultravioleta, infrarrojo, resonancia magnética, rayos X y rayos gamma, que alterará el esfuerzo-tensión aplicado al dispositivo 30 del sensor, provocando una transformación martensítica en aquellas porciones de los elementos estructurales 32, 36 y un cambio concomitante en la conformación del dispositivo 30.

Adicionalmente, debido a que se pueden incluir cambios térmicos en el dispositivo 30 del sensor mediante fuerza aplicada externamente, es posible calentar térmicamente y enfriar térmicamente el dispositivo 30 del sensor. El enfriamiento *ex vivo* se puede lograr amortiguando las vibraciones moleculares inducidas por una fuente de energía externa, tal como desplazando la frecuencia de la señal excitatriz en 180 grados. Amortiguando las vibraciones moleculares, se puede generar un efecto de enfriamiento en el dispositivo 30 del sensor, a fin de inducir el enfriamiento localizado en la región del dispositivo 30 del sensor.

Sensor endoluminal

También con referencia a las Figuras 4-7B, se ilustra un dispositivo 30 de sensor que comprende un miembro generalmente tubular que tiene una pluralidad de elementos 32, 36 de pared que definen paredes del dispositivo 30 del sensor. La pluralidad de elementos de pared se fabrican preferiblemente de materiales con memoria de forma o materiales superelásticos, de manera que el dispositivo 30 de sensor endoluminal tiene efectivamente al menos dos puntos de transición martensítica. Los materiales convencionales con memoria de forma y superelásticos tienen un único punto de transición martensítica. Sin embargo, fabricando todos los elementos 32, 36 de pared a partir de laminados de materiales con memoria de forma o superelásticos, de manera que una capa tenga un punto de transición martensítica T_1 y una segunda capa tenga un punto de transición martensítica T_2 , en el que $T_2 > T_1$, la primera capa provocará que el dispositivo 30 del sensor transite hasta T_1 , que corresponde a la condición para condiciones fisiológicas *in vivo* normales, mientras que la cantidad adicional de energía, tal como la energía de microonda, de ultrasonido, energía de RF, aplicada externamente, o la energía aplicada internamente, tal como irradiación láser o contacto térmico directo, inducirá la condición adecuada para la transición hasta T_2 , y el dispositivo sufrirá una segunda transición de forma. Como alternativa, las porciones de los elementos 32, 36 de la pared se pueden fabricar de un primer material que tiene un punto de transición T_1 , mientras que otras posiciones de los elementos 32, 36 de pared, que son preferiblemente no estructurales para el dispositivo 30 del sensor en las condiciones T_1 , pero son estructurales para el dispositivo 30 del sensor en las condiciones T_2 , se fabrican de un segundo material que tiene un punto de transición T_2 . De este modo, esos elementos 32, 36 de pared fabricados del material de T_1 provocarán que el dispositivo 30 del sensor transite en una forma o geometría endoluminal inicial en las condiciones apropiadas para lograr el punto de transición T_1 , mientras que aquellos elementos 32, 36 de pared fabricados del material de T_2 no transitarán hasta que se apliquen al dispositivo 30 del sensor las condiciones apropiadas para el punto de transición T_2 .

Biosensor de endotelialización

Volviendo ahora a las Figuras 8-10, se ilustra un biosensor 40 para detectar sucesos de endotelialización en la superficie que está en contacto con tejido del dispositivo del sensor. Como los dispositivos de sensor *in vivo* de la invención descritos anteriormente, el biosensor 40 de la invención consiste generalmente en un soporte 42 de sustrato implantable, que tiene superficies 42, 46 que están en contacto con tejido sobre aquél. Para los fines de ilustración solamente, el biosensor 40 se representa con el soporte 42 del sustrato implantable en una configuración generalmente tubular, tal como, por ejemplo, como endoprótesis. Una pluralidad de regiones 50 de unión se definen en cualquiera de las superficies 42, 46 que están en contacto con tejido. Las regiones 50 de unión son similares a las regiones de sensor de las realizaciones descritas anteriormente, excepto que las regiones 50 de unión comprenden regiones del soporte 42 de sustrato implantable que tienen marcadores bioquímicos, tales como anticuerpos o ligandos, unidos a las mismas que son específicas para proteínas de la superficie de células endoteliales y/o del músculo liso, o precursores de la proliferación de células endoteliales y células del músculo liso, tales como factores de crecimiento endotelial vascular u otros factores de crecimiento. El material del soporte 42 de sustrato implantable se fabrica preferiblemente de un material con memoria de forma o superelástico que, al unirse el material biológico o a los marcadores bioquímicos en las regiones 50 de unión, sufre transformación de fase debido a la unión a los marcadores bioquímicos solos o en combinación con una energía aplicada al complejo unido. La transformación de fase del material del soporte 42 del sustrato implantable provocará un desplazamiento de la

frecuencia en una señal de retorno de la fuente de energía aplicada, y será indicativo del estado unido de los dominios 50 de unión.

5 Con referencia particular a la solicitud de patente U.S. Serie nº 60/064.916, presentada el 7 de noviembre de 1997, en trámite junto con la presente, de propiedad compartida, que se publicó como Solicitud Internacional PCT WO9923977A1, titulada *Endoprótesis Intravascular y Método para Fabricar una Endoprótesis Intravascular*, las regiones 50 de unión también pueden formar microrranuras 50 putativas, que son regiones del soporte 42 de sustrato implantable que tienen enlaces atómicos debilitados en patrón en la estructura cristalina del material de soporte 42 de sustrato. Con la unión de una célula endotelial, célula del músculo liso o un precursor de las mismas al dominio de unión, el material del soporte 42 de sustrato puede sufrir directamente, o puede ser inducido por una fuente de energía externa para sufrir, una transformación de fase que provocará que la red atómica debilitada de la estructura cristalina del material de soporte 42 de sustrato se fracture y abra una pluralidad en microrranuras 52 contiguas con las regiones 50 de unión. Las microrranuras 52 se pueden propagar mediante la unión adicional de material biológico a los marcadores en las regiones 50 de unión. De esta manera, existen microrranuras que se autopropagan, que facilitan la endotelialización del soporte de sustrato implantado.

15 Aunque la presente invención se ha descrito en relación con la forma preferida de practicarla, aquellos de pericia normal de la técnica entenderán que se le pueden realizar muchas modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen. En consecuencia, no se pretende que el alcance de la invención esté limitado de ningún modo por la descripción anterior, sino que en su lugar esté determinado totalmente por referencia a las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un dispositivo médico implantable que comprende un dispositivo endoluminal (12, 30) que tiene al menos una de una pluralidad de regiones de sensor (20) integrales con al menos una de una superficie luminal (18) o superficie abluminal (16) del dispositivo endoluminal; comprendiendo dicha región de sensor una pluralidad de miembros salientes (22), caracterizado por
- la pluralidad de regiones de miembros salientes (20) fabricados de un material capaz de sufrir deformación elástica, plástica, de memoria de forma y/o superelástica,
- 10 el miembro saliente adaptado para sufrir transición desde una primera porción que es coplanar con la superficie del dispositivo endoluminal hasta una segunda posición que se proyecta hacia fuera desde la superficie del dispositivo endoluminal, en el que la segunda posición es indicativa de una condición térmica o de estrés-tensión dada.
2. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que los miembros salientes de la pluralidad de regiones de sensor tienen diferentes temperaturas de transición martensítica.
3. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que los miembros salientes de la pluralidad de regiones de sensor están dispuestos a lo largo del eje longitudinal del dispositivo endoluminal.
- 15 4. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que la pluralidad de regiones de sensor se depositan a vacío.
5. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que el dispositivo endoluminal se fabrica de materiales con memoria de forma, en el que la pluralidad de regiones sensoras tienen una temperatura de transición diferente de la temperatura de transición del dispositivo endoluminal.
- 20 6. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que la primera porción es indicativa de una fase austenítica, y la segunda porción es indicativa de una fase martensítica de los miembros salientes.
7. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, que comprende además un sistema de detección ex vivo para detectar la segunda posición de las regiones de sensor en respuesta a un suceso fisiológico in vivo.
- 25 8. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que los miembros salientes de la pluralidad de regiones de sensor tienen una curva de respuesta que depende del módulo del material y del momento de inercia de cada región de sensor.
9. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que la pluralidad de regiones de sensor tienen una variación en el grosor del eje Z a lo largo del eje X-Y de las regiones de sensor para mostrar diferentes respuestas de esfuerzo-tensión debido al diferente módulo del material y al diferente momento de inercia impuesto en las regiones de sensor.
- 30 10. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que la segunda porción de las regiones de sensor está asociada con compuestos químicos o bioquímicos.
11. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que el dispositivo endoluminal comprende además una pluralidad de elementos estructurales (32, 36) para definir las paredes del dispositivo endoluminal, y en el que la pluralidad de elementos estructurales se fabrica de un primer material que incluye al menos uno de un material con memoria de forma, materiales superelásticos, materiales deformables plásticamente y/o materiales deformables elásticamente, que permiten que el dispositivo endoluminal se expanda en un conducto anatómico a una primera temperatura de transición martensítica, y la pluralidad de elementos estructurales tiene un segundo material con memoria de forma o superelástico que tiene una segunda temperatura de transición martensítica, mayor que la primera temperatura de transición martensítica del primer material.
- 35 40 12. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 11, en el que la segunda temperatura de transición martensítica hace que al menos algunos de los elementos estructurales cambien la configuración de una pluralidad de aberturas (37) entre pares adyacentes de los elementos estructurales.
- 45 13. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 12, en el que la segunda temperatura de transición martensítica está provocada por al menos un estímulo energético exógeno aplicado, seleccionado del grupo que consiste en temperatura, presión, radiación de microonda, ultrasonido, RF, ultravioleta, infrarrojo, resonancia magnética, rayos X, irradiación beta y gamma.
14. El dispositivo médico implantable según las reivindicaciones 1 a 13, en el que el soporte de sustrato implantable se fabrica de un material biocompatible seleccionado del grupo de acero inoxidable, tántalo, oro, platino, titanio, níquel, vanadio, sus aleaciones metálicas, aleación de níquel-titanio y sus combinaciones, y el miembro saliente se fabrica de una aleación de níquel-titanio.
- 50 15. El dispositivo médico implantable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el dispositivo

endoluminal se selecciona del grupo que consiste en endoprótesis, injerto, y endoprótesis-injertos.

16. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 1, en el que la pluralidad de regiones de sensor comprende un marcador bioquímico y es capaz de sufrir deformación elástica, plástica, de memoria de forma o superelástica al unirse un material biológico al marcador bioquímico para indicar la segunda posición de las regiones de sensor.

5 17. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 16, en el que la segunda posición se acciona mediante el suceso fisiológico in vivo.

18. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 17, en el que el suceso fisiológico in vivo comprende un cambio en la temperatura, presión, cobertura de la superficie del dispositivo médico implantable, endotelialización, arteriosclerosis, pirexia, hipertensión y estenosis.

10 19. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 7, en el que el sistema de detección ex vivo comprende además al menos uno de radiografía, ultrasonografía, formación de imágenes mediante RF, y formación de imágenes mediante resonancia magnética, para inducir la segunda posición de las regiones de sensor.

15 20. El dispositivo médico implantable según cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que la pluralidad de regiones de sensor comprende una pluralidad de miembros salientes que tienen condiciones que difieren de funcionalidad binaria con respecto a la otra pluralidad de miembros salientes.

21. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 20, en el que al menos algunos de la pluralidad de miembros salientes incluyen además transmisores pasivos que operan como interruptores electromecánicos detectables.

20 22. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 21, en el que al menos algunos de la pluralidad de miembros salientes son interrogados con una primera frecuencia de resonancia emitida por el detector y devuelven una segunda frecuencia de resonancia, alterada, al detector, indicativa del estado de la funcionalidad binaria de la pluralidad de miembros salientes.

25 23. El dispositivo médico implantable según cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en el que al menos algunos de la pluralidad de miembros salientes comprenden además un marcador bioquímico que tiene afinidad selectiva por una diana predeterminada.

24. El dispositivo médico implantable de la reivindicación 23, en el que la diana predeterminada se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos, proteínas de la superficie celular, antígenos, citosinas, cofactores, factores de crecimiento, marcadores biológicos o bioquímicos de células endoteliales o precursores de células endoteliales, y ligandos.

30 25. El dispositivo médico implantable según cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en el que la pluralidad de regiones de sensor comprenden además una pluralidad de regiones de unión.

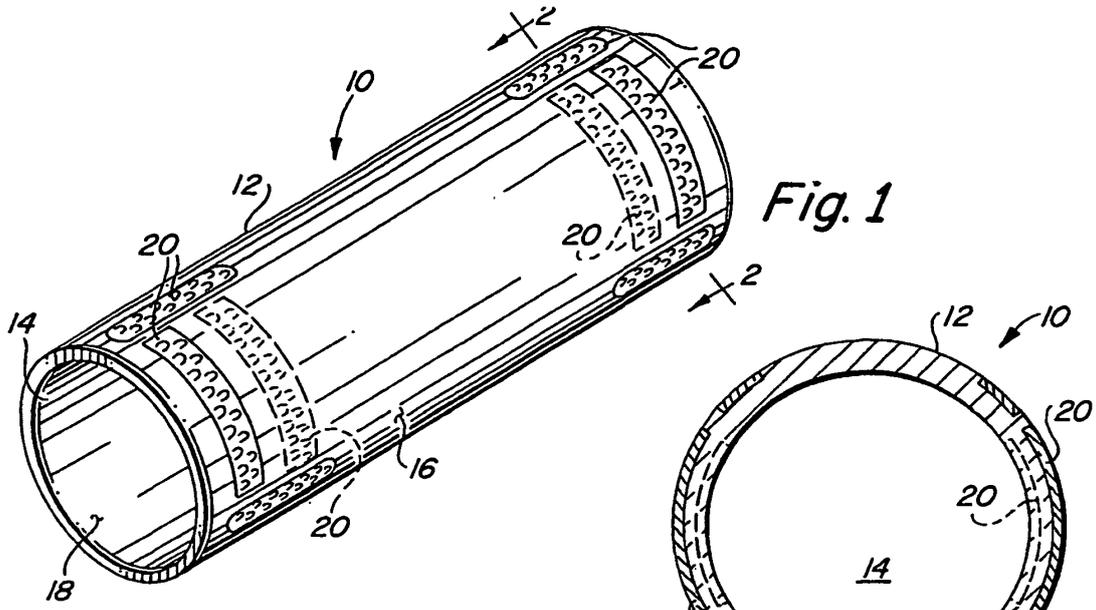


Fig. 1

Fig. 2

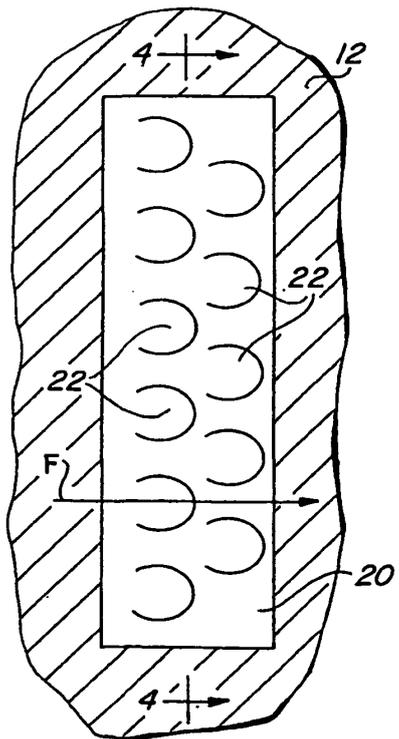


Fig. 3

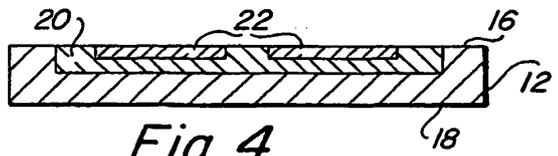


Fig. 4

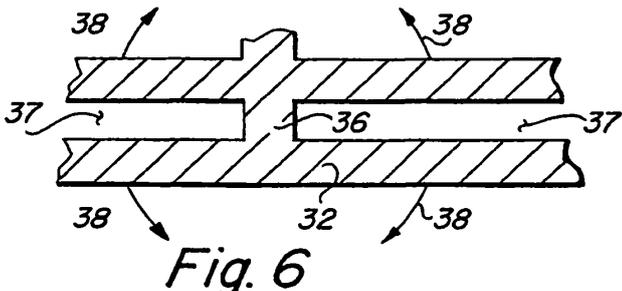


Fig. 6

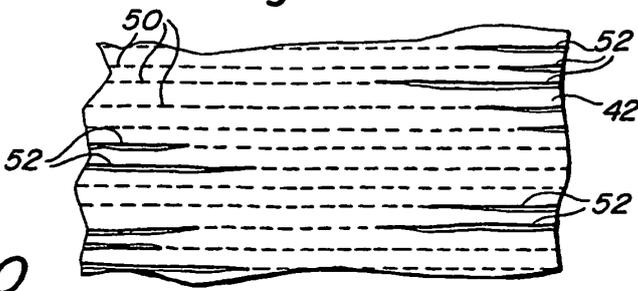


Fig. 10

