

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 099**

51 Int. Cl.:

C08J 7/18	(2006.01) B05D 1/00	(2006.01)
A61L 33/00	(2006.01) B05D 3/14	(2006.01)
A61L 27/34	(2006.01)	
A61L 27/50	(2006.01)	
A61L 31/10	(2006.01)	
A61L 31/14	(2006.01)	
B82Y 40/00	(2011.01)	
B82Y 5/00	(2011.01)	
C23C 16/30	(2006.01)	
C23C 16/56	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2012 PCT/US2012/048116**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2013 WO13025317**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2012 E 12823725 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2744852**

54 Título: **Dispositivos médicos modificados con plasma y métodos**

30 Prioridad:

17.08.2011 US 201161524434 P
01.11.2011 US 201113287019

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.04.2018

73 Titular/es:

CHEN, MENG (100.0%)
40a Broadway Village Drive
Columbia, MO 65201, US

72 Inventor/es:

CHEN, MENG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 663 099 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

Dispositivos médicos modificados con plasma y métodos.

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a aplicaciones y métodos para revestimientos de plasma de descarga luminiscente para dispositivos médicos con una biocompatibilidad mejorada a largo plazo para la práctica clínica. Particularmente, la presente invención se refiere a dispositivos médicos implantables tales como stents, catéteres, marcapasos y biosensores, y similares, en donde los agentes bioactivos de larga duración y duraderos o los grupos funcionales se depositan en la superficie del dispositivo a través de un proceso único de recubrimiento en plasma de dos etapas para prevenir tanto la reestenosis como la trombosis en condiciones clínicas. La invención también se refiere al tratamiento superficial de biomateriales metálicos y poliméricos utilizados para la fabricación de dispositivos médicos con un rendimiento clínico y durabilidad significativamente mejorados.

Antecedentes de la invención

15 Obsérvese que la siguiente discusión se refiere a un número de publicaciones por autor (es) y año de publicación, y que, debido a las fechas de publicación recientes, ciertas publicaciones no se deben considerar como estado de la técnica de la presente invención. La discusión de tales publicaciones en el presente documento se proporciona para obtener antecedentes más completos y no debe interpretarse como una admisión de que tales publicaciones son técnicas anteriores a los fines de la determinación de la patentabilidad.

20 La enfermedad coronaria (CHD) causada por la aterosclerosis, el estrechamiento de las arterias coronarias debido a la acumulación de grasa en la placa, sigue siendo un importante problema de salud en los Estados Unidos. Cada año, alrededor de 450,000 estadounidenses mueren de enfermedad coronaria, y aproximadamente 1.26 millones de estadounidenses tienen un evento coronario nuevo o recurrente. La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en los Estados Unidos [Estadísticas de enfermedades cardiovasculares. www.americanheart.org/]. En la práctica clínica, un stent de arteria coronaria, un pequeño tubo de malla hecho de metal o aleaciones, funciona como un andamio para mantener abiertas las arterias bloqueadas en el corazón para evitar que vuelvan a estrecharse (lo que se conoce clínicamente como reestenosis). Sin embargo, aproximadamente el 25% de los stents de metal descubierto (BMS) implantados aún experimentan reestenosis (típicamente a los seis meses). Por el contrario, los stents liberadores de fármacos (SLF) han reducido la tasa de reestenosis a <10%, cuando se usan para indicaciones clínicamente aprobadas.

30 Sin embargo, en los últimos años surgieron preocupaciones acerca de la seguridad de los DES debido a un riesgo según se informa pequeño, pero significativamente mayor de coágulos sanguíneos en el stent en el año después de la colocación del stent (es decir, trombosis del stent). De hecho, después de la implantación de SLF, la trombosis tardía del stent (definida como ocurrida 1-12 meses después de la intervención coronaria percutánea, ICP) ocurre en 0.5% de los pacientes y el riesgo de trombosis muy tardía del stent (es decir, que ocurre > 1 año después de la ICP) permanece elevado durante al menos 4 años después de la colocación del stent [Daemen J, et al.: Lancet. 369: 667-678, 2007]. Aunque no es frecuente, la trombosis tardía del stent es un problema que amenaza la vida. La curación tardía se considera una de las principales causas de trombosis tardía del stent, que se ha confirmado mediante ecografía intravascular [Alfonso et al. J Am Coll Cardiol. 50: 2095-2097, 2007] y estudios angioscópicos [Kotani et al. J Am Coll Cardiol. 47: 2108 - 2111, 2006]. Cada año, alrededor de 600,000 estadounidenses obtienen DES [Stent facts. [http:// americanheart.mediaroom.com/](http://americanheart.mediaroom.com/)], lo que significa que incluso un pequeño aumento del riesgo podría provocar miles de ataques cardíacos y muertes. Además, el requerimiento de terapia antitrombótica prolongada y agresiva después de la colocación de un DES (generalmente aspirina y clopidogrel) puede presentar complicaciones importantes en el tratamiento de pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos (que requieren la interrupción temporal de los fármacos antitrombóticos) durante el primer año posterior a la ICP.

45 Cuando se compara con la cirugía de injerto de derivación coronaria para restablecer el flujo sanguíneo, la angioplastia coronaria, donde el inflado de un balón pequeño en la arteria bloqueada restablece el flujo sanguíneo, es un procedimiento clínico menos costoso. Cada año, alrededor de 1.31 millones de angioplastias a través de PCI se realizan en los EE. UU. [Estadística de angioplastia y revascularización cardíaca. www.americanheart.org/]. Sin embargo, la reestenosis posterior a la angioplastia es un problema clínico importante ya que la respuesta biológica al daño de este vaso es la estimulación del crecimiento acelerado de las células del músculo liso arterial. El uso de BMS para reducir la tasa de reestenosis después de la angioplastia ha revolucionado el campo de la cardiología intervencionista [Indolfi et al. Ital Heart J, 6 (6): 498 - 506, 2005]. El DES al permitir la liberación controlada de un fármaco directamente a la arteria lesionada para disminuir la reestenosis, ha causado trombosis tardía del stent, que se cree que se atribuye a la elución continua de fármacos, dejando una capa de polímero en la superficie de los stents. El revestimiento de polímero puede provocar inflamación crónica y reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes [Pendyala et al. J Interv Cardio, 22 (1): 37-48, 2009]. Los estudios de autopsia indicaron que la falta de cobertura endotelial completa de los puntales del stent asociados con la persistencia de los depósitos de fibrina es el sustrato patoanatómico primario de la trombosis tardía del stent después del implante de SLF [Joner et

al. *J Am Coll Cardiol*. 48: 193-202, 2006; Byrne et al. *Minerva Cardioangiologica*, 57 (5): 567-584, 2009]. Esta curación tardía no se encontró en pacientes con BMS.

Por lo tanto, existe la necesidad de recubrimientos y superficies de dispositivos médicos que eviten la reestenosis y la trombosis, particularmente para los stents de arteria coronaria para mejorar la seguridad y eficacia con su uso en pacientes con enfermedad coronaria.

Se han desarrollado una variedad de métodos para mejorar la biocompatibilidad de los stents implantados. Una nueva tecnología de administración de fármacos, que utiliza una superficie de stent poroso [Tsuji et al. *Expert Opin Drug Deliv*, 4 (3): 287-295, 2007], puede ofrecer propiedades de elución de fármacos deseables. Sin embargo, todavía está en una etapa temprana. Los polímeros biodegradables están siendo explorados como una nueva plataforma para DES [Grube et al. *Expert Rev Med Devices*, 3 (6): 731-741, 2006; Lockwood et al. *Biomater Sci Polym Ed*, 21 (4): 529-552, 2010], pero se necesitan más investigaciones para su uso clínico, y los recientes estudios de morfología de recubrimientos biodegradables han mostrado grietas en los recubrimientos después de la expansión del stent [Basalus et al. *EuroIntervention*. 5 (4): 505-10, 2009]. El rendimiento y la eficacia del stent liberador de vestatánico sin polímero (VES) se han investigado recientemente [Costa et al. *JACC Cardiovasc Interv*. 1 (5): 545-551, 2008], pero se requiere un seguimiento a largo plazo con un subconjunto más complejo de pacientes y lesiones para confirmar sus resultados preliminares. Se reveló un nuevo revestimiento de polímero adsorbido a las superficies del stent para reducir la hiperplasia neointimal en un modelo de reestenosis porcina de 6 semanas [Billinger et al. *J Invasive Cardiol*, 18 (9): 423-427, 2006], pero el hecho de si desarrollará o no trombosis tardía en el stent es una pregunta sin respuesta. Se ha aplicado recubrimiento de poliuretano al stent y se ha encontrado que inhibe la unión de las plaquetas [Fontaine et al. *J Vasc Interv Radiol*, 5: 567 - 572, 1994; Fontaine et al. *J Endovasc Sur*, 3: 276-283, 1996] y reducen la trombogenicidad [Tepe et al. *Biomaterials*, 27 (4): 643-650, 2006]. Sin embargo, también se ha encontrado que la implantación a largo plazo de stents recubiertas de poliuretano induce inflamación crónica [van de Giessen et al. *Circulation*, 94: 1690 - 1697, 1996]. Se desarrolló un nuevo recubrimiento polimérico de doble acción que combina la liberación de NO (óxido nítrico) con heparina unida a la superficie para evitar que la trombosis imite las propiedades no trombogénicas de la capa de células endoteliales que recubre la pared interna de vasos sanguíneos sanos [Zhou et al. *Biomaterials*, 26: 6506 - 6517, 2005]. Sin embargo, no se informó ningún estudio sistemático para la aplicación de stent. Otro enfoque es unir material radioactivo a la superficie del stent para prevenir la reestenosis [Zamora et al. *J Biomed Mater Res (Appl Biomater)*, 53: 244-251, 2000], pero el poliuretano utilizado como sellante para el agente radiactivo en la superficie del stent sigue siendo problemático para causar inflamación crónica. Se informó que un nuevo revestimiento biomimético nanoestructurado (sin fármacos) sobre titanio aumenta significativamente la densidad de células endoteliales, pero se necesita una exploración adicional para la aplicación del stent [Fine et al. *Int J Nanomedicine*. 4: 91-97, 2009]. En resumen, ninguno de los enfoques antes mencionados aborda ambos problemas de trombosis tardía y reestenosis intrastent con un revestimiento específico. Se ha observado que Orbus Neich promueve su recubrimiento tanto para prevenir la trombosis como para reducir el riesgo de reestenosis. El proceso de recubrimiento consta de tres pasos que incluyen un proceso de imprimación de superficie, una reacción bioquímica y un enlace covalente [Orbus Neich expande el equipo global de ventas y marketing. www.orbusneich.com/genous/]. Recientemente se ha estudiado el uso de dos fármacos recubiertos con stents para minimizar simultáneamente tanto la reestenosis como la trombosis [Huang et al. *J Interv Cardiol*, 22 (5): 466-478, 2009]. Los estudios en animales mostraron una reducción significativa en la reestenosis, pero aún no está claro si se desarrollará o no la trombosis tardía del stent.

En los últimos años, los procesos de plasma se han utilizado ampliamente en la preparación de materiales biomédicos con un rendimiento único y en la fabricación de dispositivos médicos [Ratner BD en: *Plasma Processing of Polymers*, 1997]. Por ejemplo, un nuevo biomaterial depositado en plasma rico en nitrógeno como recubrimiento externo para injertos de stent puede promover la curación alrededor del implante después de la reparación del aneurisma endovascular [Lerouge et al. *Biomaterials*, 28 (6): 1209-1217, 2007]. La deposición de plasma es un proceso de formación de película delgada que se produce típicamente en una cámara de vacío, donde las películas delgadas se depositan en la superficie de los sustratos en condiciones de plasma. En un proceso de deposición de plasma, los monómeros se introducen en un reactor de plasma y se activan para producir un complejo gaseoso compuesto de electrones altamente energéticos, iones, radicales libres y moléculas de monómeros excitados, conocido como estado de plasma. Mediante la deposición de plasma, se pueden crear muchos grupos funcionales apropiados, tales como amina, hidroxilo, ácido carboxílico, útiles para la inmovilización de moléculas bioactivas en los revestimientos depositados. Más importante aún, estos grupos químicos se pueden colocar en casi cualquier material eligiendo los monómeros correctos y los parámetros del proceso de plasma.

El tratamiento superficial con plasma también se ha convertido en una herramienta poderosa para resolver problemas de preparación de superficies en materiales biomédicos [Chu et al. *Mater Sci Eng*, R36: 143-206, 2002]. Los plasmas de oxígeno, por ejemplo, se han usado para aumentar la unión de las células a las superficies poliméricas [Ertel et al. *J Biomater Sci Polym Ed*, 3: 163 - 183, 1991; Chilkoti et al. *Anal Chem*, 67: 2883 - 2891, 1995; Ertel et al. *J Biomed Mater Res*, 24: 1637 - 1659, 1990]. Los plasmas también se han usado para introducir aminas y amidas en materiales poliméricos para aumentar la unión de células, y en particular células endoteliales [Griesser et al. *J Biomater Sci Polym Ed*, 5: 531 - 554, 1994; Ramirez et al. *J Biomed Mater Res*, 51: 535 - 539, 2000; Tseng et al. *J Biomed Mater Res*, 42: 188-198, 1998; Harsch et al. *J Neurosci Methods*, 98: 135 - 144, 2000]. La absorción de dos proteínas sanguíneas, fibronectina y vitronectina, también se modifica mediante el tratamiento

con plasma [Mooradian et al. *J Surg Res*, 53: 74 - 81, 1992; Steele et al. *J Biomater Sci. Polym Ed*, 6: 511-532, 1994], y que influye directamente en la unión de células endoteliales. Además de los polímeros, las superficies de metales como el acero inoxidable y el titanio, que se usan ampliamente en la construcción de dispositivos médicos [Gotman *J Endourol*, 11: 383-389, 1997], también se han tratado con plasmas para una variedad de propósitos.

5 La patente de Estados Unidos No 6,613,432 proporciona un método para usar la modificación de la superficie del plasma para introducir una capa o revestimiento bioactivo en la superficie de dispositivos médicos implantables para mejorar la biocompatibilidad, como la inhibición de la reestenosis con stents y la unión de plaquetas y leucocitos. Sin embargo, en grandes estudios en animales con esta tecnología de plasma patentada, se han observado ciertas variaciones, a menudo grandes, en la permeabilidad de los stents tratados con plasma después de la implantación, que se cree que es debido a la inestabilidad potencial de la bioactividad superficial generada por el tratamiento de superficie de plasma de NH₃/O₂ en una sola etapa en superficies de acero inoxidable descubiertas. El documento US2004/0126596 describe un dispositivo médico implantable que comprende al menos una superficie de contacto para contactar un fluido o tejido corporal, en donde la superficie de contacto se modifica por tratamiento con plasma en un plasma que comprende moléculas que contienen nitrógeno y moléculas que contienen oxígeno. La superficie se recubre adicionalmente por polimerización de plasma de hidrociclosiloxano. Como se discutió anteriormente, los stents coronarios actualmente disponibles y los métodos en desarrollo para mejorar la biocompatibilidad de stents tienen los siguientes problemas cruciales: 1) los procedimientos de stent existentes con BMS aún experimentan una alta incidencia de reestenosis; 2) aunque DES, en comparación con BMS, se han utilizado mucho más ampliamente debido a su mejor capacidad para controlar la reestenosis y el riesgo de desarrollar trombosis tardía del stent, que se asocia con un riesgo clínicamente significativo de mortalidad; y 3) la mayoría de los procesos de recubrimiento existentes investigados tienen la principal limitación de ser incapaces de prevenir la reestenosis y la trombosis al mismo tiempo. Por lo tanto, sería deseable proporcionar nuevos revestimientos para superficies de dispositivos médicos que exhiban tanto restenosis reducida como trombosis. En particular, sería deseable proporcionar métodos para preparar y fabricar dispositivos y sustratos para evitar que ocurran estos problemas.

25 Referencias

1. Cardiovascular disease statistics. www.americanheart.org/ (accessed August 2011).
2. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al.: Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet*. 369: 667-678, 2007.
- 30 3. Alfonso F, Suárez A, Pérez-Vizcayno MJ, et al.: Intravascular ultrasound findings during episodes of drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 50: 2095-2097, 2007.
4. Kotani J, Awata M, Nanto S, et al.: Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 47: 2108-2111, 2006.
5. Stent facts. <http://americanheart.mediaroom.com/> (accessed August 2011).
- 35 6. Angioplasty and Cardiac Revascularization Statistics. www.americanheart.org/ (accessed August 2011).
7. Indolfi C, Mongiardo A, Spaccarotella C, et al.: The present and future of drug-eluting stents. *Ital Heart J*, 6(6): 498-506, 2005.
8. Pendyala L, Jabara R, Robinson K, Chronos N: Passive and active polymer coatings for intracoronary stents: novel devices to promote arterial healing. *J Interv Cardio*, 22(1): 37-48, 2009.
- 40 9. Joner M, Finn AV, Farb A, et al.: Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 48: 193-202, 2006.
10. Byrne RA, Joner M, Kastrati A: Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation. *Minerva Cardioangiol*, 57(5): 567-584, 2009.
- 45 11. Tsujino I, Ako J, Honda Y, et al.: Drug delivery via nano-, micro and macroporous coronary stent surfaces. *Expert Opin Drug Deliv*, 4(3): 287-295, 2007.
12. Grube E and Buellesfeld L.: BioMatrix Biolimus A9-eluting coronary stent: a next-generation drug-eluting stent for coronary artery disease. *Expert Rev Med Devices*, 3(6): 731-741, 2006.

13. Lockwood NA, Hergenrother RW, Patrick LM, Stucke SM, Steendam R, Pacheco E, Virmani R, Kolodgie FD, Hubbard B: In vitro and in vivo characterization of novel biodegradable polymers for application as drug-eluting stent coatings. *Biomater Sci Polym Ed*, 21(4): 529-552, 2010.
- 5 14. Basalus MW, van Houwelingen KG, Ankone M, de Man FH, von Birgelen C: Scanning electron microscopic assessment of the biodegradable coating on expanded biolimus-eluting stents. *EuroIntervention*. 5(4): 505-10, 2009.
15. Costa JR Jr, Abizaid A, Costa R, et al.: Preliminary results of the hydroxyapatite nonpolymer-based sirolimus-eluting stent for the treatment of single de novo coronary lesions a first-in-human analysis of a third-generation drug-eluting stent system. *JACC Cardiovasc Interv*. 1(5): 545-551, 2008.
- 10 16. Billinger M, Buddeberg F, Hubbell JA, et al.: Polymer stent coating for prevention of neointimal hyperplasia. *J Invasive Cardiol*, 18(9): 423-427, 2006.
17. Fontaine AB, Koelling K, Clay J, et al.: Decreased platelet adherence of polymer-coated tantalum stents. *J Vasc Interv Radiol*, 5: 567-572, 1994.
18. Fontaine AB, Koelling K, Passos SD, et al.: Polymeric surface modifications of tantalum stents. *J Endovasc Sur*, 3: 276-283, 1996.
- 15 19. Tepe G, Schmehl J, Wendel HP, et al.: Reduced thrombogenicity of nitinol stents--in vitro evaluation of different surface modifications and coatings. *Biomaterials*, 27(4): 643-650, 2006.
20. van de Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, et al.: Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation*, 94: 1690-1697, 1996.
- 20 21. Zhou ZR and Meyerhoff M E: Preparation and characterization of polymeric coatings with combined nitric oxide release and immobilized active heparin. *Biomaterials*, 26: 6506-6517, 2005.
22. Zamora PO, Osaki S., Som P, et al.: Radiolabelling brachytherapy sources with Re-188 through chelating microfilms: stents. *J Biomed Mater Res (Appl Biomater)*, 53: 244-251, 2000.
23. Fine E, Zhang L, Fenniri H and Webster TJ: Enhanced endothelial cell functions on rosette nanotube-coated titanium vascular stents. *Int J Nanomedicine*. 4:91-97, 2009.
- 25 24. Orbus Neich Expands Global Sales and Marketing Team. www.orbusneich.coro/genous/. 2007 (accessed July Netherlands, 1997).
27. Lerouge S, Major A, Girault-Lauriault PL, et al.: Nitrogen-rich coatings for promoting healing around stent-grafts after endovascular aneurysm repair. *Biomaterials*, 28(6):1209-1217, 2007.
- 30 28. Chu PK, Chen JY, Wang LP, et al.: Plasma-surface modification of biomaterials. *Mater Sci Eng*, R36: 143-206, 2002.
29. Ertel SI, Chilkoti A., Horbett TA, et al.: Endothelial cell growth on oxygen-containing films deposited by radiofrequency plasmas: the role of surface carbonyl groups. *J Biomater Sci Polym Ed*, 3:163-183, 1991.
- 35 30. Chilkoti A., Schmierer AE, Perez-Luna VH, et al.: Investigating the relationship between surface chemistry and endothelial cell growth: partial least-squares regression of the static secondary ion mass spectra of oxygen-containing plasma-deposited films. *Anal Chem*. 67: 2883-2891, 1995.
31. Ertel SI, Ratner BD and Horbett TA.: Radio frequency plasma deposition of oxygen-containing films on polystyrene and poly(ethylene terephthalate) substrates improves endothelial cell growth. *J Biomed Mater Res*, 24: 1637-1659, 1990.
- 40 32. Griesser HJ, Chatelier RC, Gengenbach TR, et al.: Growth of human cells on plasma polymers: putative role of amine and amide groups. *J Biomater Sci Polym Ed*, 5: 531-554, 1994.
33. Ramires PA., Mirengi L., Romano AR, et al.: Plasma-treated PET surfaces improve the biocompatibility of human endothelial cells. *J Biomed Mater Res*, 51: 535-539, 2000.
34. Tseng DY and Edelman ER: Effects of amide and amine plasma-treated ePTFE vascular grafts on endothelial cell lining in an artificial circulatory system. *J Biomed Mater Res*, 42: 188-198, 1998.

35. Harsch A, Calderon J, Timmons RB, et al.: Pulsed plasma deposition of allylamine on polysiloxane: a stable surface for neuronal cell adhesion. *J Neurosci Methods*, 98: 135-144, 2000.
36. Mooradian DL., Trescony P, Keeney K., et al.: Effect of glow discharge surface modification of plasma TFE vascular graft material on fibronectin and laminin retention and endothelial cell adhesion. *J Surg Res*, 53: 74-81, 1992.
37. Steele JG, Johnson G, McFarland C, et al.: Roles of serum vitronectin and fibronectin in initial attachment of human vein endothelial cells and dermal fibroblasts on oxygen- and nitrogen-containing surfaces made by radiofrequency plasmas. *J Biomater Sci Polym Ed*, 6: 511-532, 1994.
38. Gotman 1: Characteristics of metals used in implants. *J Endourol*, 11: 383-389, 1997.
39. Zamora PO, Osaki S and Chen M: Plasma-deposited coatings, devices and methods. US Patent No. 6,613,432, Sept. 2, 2003.
40. Lin Q, Ding X, Qiu F, Song X, Fu G, Ji J: In situ endothelialization of intravascular stents coated with an anti-CD34 antibody functionalized heparin-collagen multilayer. *Biomaterials*, 31(14): 4017-4025, 2010.
41. Wessely R: New drug-eluting stent concepts. *Nat Rev Cardiol*, 7(4):194-203, 2010.
42. Maalej N, Albrecht R, Loscalzo J and Folts JD: The potent platelet inhibitory effects of S-nitrosated albumin coating of artificial surfaces. *J Am Coll Cardiol*. 33 (5): 1408-1414, 1999.
43. Chen M, Zamora PO, Som P, et al.: NH₃/O₂ mixed gas plasmas alter the Interaction of blood components with stainless steel. *J Biomed Mater Res*, 67A: 994-1000, 2003.
44. Chin-Quee SL, Hsu SH, Nguyen-Ehrenreich KL, Tai JT, Abraham GM, Pacetti SD, Chan YF, Nakazawa G, Kolodgie FD, Virmani R, Ding NN, Coleman LA: Endothelial cell recovery, acute thrombogenicity, and monocyte adhesion and activation on fluorinated copolymer and phosphorylcholine polymer stent coatings. *Biomaterials*, 31(4): 648-657, 2010.
45. Liu H, Slamovich E, Webster T: Increased osteoblast functions among nanophase titania/poly(lactide-coglycolide) composites of the highest nanometer surface roughness. *J. Biomed Mater Res A*, 78 A (4): 798-807, 2006.
46. Tharp DL, Wamhoff BR, Wulff H, Raman G, Cheong A and Bowles DK: Local Delivery of the KCa3.1 Blocker, TRAM-34, Prevents Acute Angioplasty-Induced Coronary Smooth Muscle Phenotypic Modulation and Limits Stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(6): 1084-1089, 2008.

Breve resumen de la invención

La invención proporciona un dispositivo médico implantable que tiene al menos una superficie de contacto para contactar un fluido o tejido corporal, en donde la superficie de contacto está recubierta por un proceso de dos etapas de tratamiento con plasma que comprende un primer paso de un proceso de deposición de plasma que usa monómeros que contienen silicio para proporcionar un uniforme y recubrimiento de plasma a nanoescala conforme y un segundo paso de un proceso de modificación de plasma utilizando una mezcla de moléculas de nitrógeno y oxígeno. En una realización, las moléculas que contienen nitrógeno comprenden cada una no más de seis átomos, y preferiblemente cuatro o menos átomos. Las moléculas que contienen nitrógeno pueden incluir NH₃, NH₄, N₂O, NO, NO₂ y N₂O₄. Las moléculas que contienen oxígeno pueden incluir O₂ y O₃. El tratamiento con plasma de las moléculas que contienen nitrógeno y las moléculas que contienen oxígeno puede ser simultáneo.

Es una característica de una realización ilustrativa de la presente invención proporcionar un nuevo revestimiento biocompatible de alta resistencia a trombo en la superficie de biomateriales metálicos de los que se fabrican stents vasculares coronarios. Como una tecnología ambientalmente benigna, se inventa un proceso de plasma a baja temperatura para depositar una capa de revestimiento ultrafina (nanoescala) pero continua, suficiente para generar la resistencia a la abrasión deseada e inmovilizar los grupos funcionales bioactivos creados en el tratamiento subsiguiente de la superficie del plasma para prevenir coágulos sanguíneos y restenosis, pero lo suficientemente delgada como para permitir la expansión del stent sin agrietarse cuando se administra a los pacientes. Las superficies metálicas modificadas con plasma exhiben las siguientes propiedades: 1) no formación de coágulos en la superficie de acero inoxidable (SS) tratada con plasma NH₃/O₂, combinada con apoptosis aumentada en células de músculo liso (SMC) y respuestas no inflamatorias; 2) un revestimiento fino de trimetilsilano (TMS) seguido de modificación de la superficie plasmática de NH₃/O₂ con plasma de corriente continua (DC) que proporciona aumentos estadísticamente significativos en la célula endotelial de la arteria coronaria (EC) fijación sin promover la proliferación de SMC en obleas SS a las 12 semanas después del recubrimiento con plasma, lo que sugiere formaciones de superficies bioactivas estables y duraderas; 3) un stent de acero inoxidable recubierto con el recubrimiento de plasma en dos etapas con plasma DC que exhibe una hiperplasia de la íntima significativamente

- menor que los controles no tratados en las arterias porcinas; 4) grupos funcionales NO unidos a la superficie que desempeñan un papel similar al NO libre en la inhibición de la adsorción de fibrinógeno y en la prevención de la agregación plaquetaria; y 5) un revestimiento de plasma preferido con un espesor de 20 nm que muestra una adhesión robusta a los sustratos de SS y no se observan grietas de recubrimiento después de la expansión del stent. Además de la aplicación a los stents coronarios, la biocompatibilidad significativamente mejorada para dispositivos médicos también se puede emplear para otros dispositivos médicos implantables, como marcapasos, generadores de impulsos, desfibriladores y bio-sensores cardíacos, etc.
- El tratamiento con plasma es durante menos de aproximadamente cinco minutos, preferiblemente durante menos de aproximadamente dos minutos, más preferiblemente durante menos de aproximadamente un minuto, y lo más preferiblemente durante entre aproximadamente treinta segundos y aproximadamente un minuto.
- En una realización, las moléculas que contienen nitrógeno son NH_3 y las moléculas que contienen oxígeno son O_2 . El caudal másico durante el tratamiento con plasma con cada uno de NH_3 y de O_2 está entre una relación de aproximadamente 1.5: 1 y aproximadamente 1: 1.5. En una realización alternativa, las moléculas que contienen nitrógeno son N_2O y las moléculas que contienen oxígeno son O_2 . El caudal másico durante el tratamiento con plasma con cada uno de N_2O y de O_2 se encuentra entre una relación de aproximadamente 1.5: 1 y aproximadamente 1: 1.5.
- Los dispositivos médicos de esta invención incluyen stents, catéteres, globos, derivaciones, válvulas, marcapasos, generadores de impulsos, desfibriladores cardíacos, estimuladores espinales, estimuladores cerebrales, estimuladores del nervio sacro, cables, inductores, sensores, semillas, tornillos, anclajes, placas y articulaciones. La al menos una superficie de contacto puede ser un material metálico, o puede ser un material polimérico. Si es un material polimérico, puede ser biodegradable.
- El dispositivo puede incluir adicionalmente un recubrimiento biológicamente compatible depositado sobre el proceso de recubrimiento con plasma en dos etapas. En una realización, el revestimiento biológicamente compatible es una membrana formada a partir de la polimerización de plasma de monómeros de hidrociclosiloxano. En una realización alternativa, el recubrimiento biológicamente compatible puede ser un polímero o copolímero, tal como poli acrilato, poli bisfenol A carbonato, polibutadieno, policarbonato, poli (tereftalato de butileno), poli (metacrilato de butr), polidimetilsiloxano, poliéster, polietilenimina, poli (metacrilato de metilo), polipropileno, poliestireno, polisulfona, poliuretano, poli (vinilo), poli (acetato de vinilo) polilactida, poliglicolida, policaprolactona o fluoruro de polivinilidina.
- La invención consiste además en un revestimiento para un dispositivo médico implantable con al menos una superficie en contacto para poner en contacto un fluido o tejido corporal, revestimiento que incluye una primera capa sobre la superficie de contacto que incluye el producto del proceso de recubrimiento con plasma en dos etapas. El revestimiento puede incluir además una segunda capa depositada sobre la primera capa, cuya segunda capa incluye el producto de la polimerización por plasma de monómeros de hidrociclosiloxano.
- Breve descripción de los dibujos
- Los dibujos adjuntos, que se incorporan y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran varias realizaciones de la presente invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención. Los dibujos tienen el único propósito de ilustrar una realización preferida de la invención y no deben constituirse como limitativos de la invención. En los dibujos:
- Figura 1 Ángulo de contacto con el agua de obleas de acero inoxidable recubiertas con plasma (SS) utilizando plasmas de corriente continua (CC) y radiofrecuencia (RF) frente al tiempo de envejecimiento. DC-TMS: SS recubierto con recubrimiento TMS (Trimethylsilane) usando plasma DC; DC- NH_3/O_2 : SS recubierto con recubrimiento de TMS seguido de tratamiento con NH_3/O_2 usando plasma de DC; RF-TMS: SS recubierto con recubrimiento TMS usando plasma RF; RF- NH_3/O_2 : SS recubierto con recubrimiento TMS seguido de tratamiento con NH_3/O_2 usando plasma de RF. Para obleas SS (no recubiertas), ángulo de contacto: $77^\circ \pm 3^\circ$ (no se muestra en la figura). Los datos son medias \pm desviaciones estándar para $n = 4$.
- Figura 2 Números de células endoteliales porcinas en obleas SS en el día 3 después de la siembra celular frente a tipos de muestras. Consulte la leyenda de la figura 1 para ver las notas a la ID de la muestra. En cada caso, la población de muestra $n = 3$. La significación estadística indicada en el gráfico fue el tratamiento con plasma en relación con el control no tratado (Descubiertas SS), prueba t pareada.
- Figura 3 Números de células musculares lisas vasculares de la arteria coronaria humana en obleas SS en el día 1 después de la siembra de células frente a tipos de muestras. Consulte la leyenda de la Figura 1 para ver las notas a la ID de la muestra. En cada caso, la población de muestra $n = 2$.

Figura 4 Unión/crecimiento de células endoteliales (EC) y células de músculo liso (SMC) en obleas SS en el día 3 después de la siembra celular frente a tipos de muestras envejecidas a las 6 y 12 semanas. Consulte la leyenda de la Figura 1 para ver las notas a la ID de la muestra. En cada caso, la población de muestra n = 4. La significación estadística indicada en el gráfico fue el tratamiento con plasma en relación con el control no tratado (Descubiertas SS), prueba t pareada.

5

Figura 5 Proporción de I/M (área de la íntima sobre el área del medio) de los segmentos con stent de las arterias coronarias porcinas después de 21 días de la implantación del stent. El stent de metal descubierto (BMS) se usó como control. Consulte la leyenda de la figura 1 para ver las notas a la ID de la muestra.

Descripción detallada

10 Antes de que se divulguen y describan los presentes dispositivos y métodos médicos modificados con plasma, debe entenderse que esta invención no se limita a las configuraciones particulares, etapas de proceso y materiales descritos en la presente memoria ya que tales configuraciones, etapas de proceso y materiales pueden variar algo. También debe entenderse que la terminología empleada en la presente se usa con el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no pretende ser limitativa ya que el alcance de la presente invención estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas y equivalentes de las mismas.

15

Las referencias discutidas en este documento se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en este documento debe interpretarse como una admisión de que los inventores no tienen derecho a anteceder a dicha divulgación en virtud de la invención anterior

20 Debe observarse que, tal como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

20

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Al describir y reivindicar la presente invención, se usará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones establecidas a continuación.

25 Como se usa en el presente documento, "que comprende", "que incluye", "que contiene", "que se caracteriza por" y sus equivalentes gramaticales son términos inclusivos o abiertos que no excluyen elementos adicionales no enumerados o pasos del método. "Comprensión" debe interpretarse como que incluye los términos más restrictivos "que consisten en" y "que consisten esencialmente en".

25

30 Como se usa en el presente documento, "que consiste en" y equivalentes gramaticales de los mismos excluyen cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en la reivindicación.

30

Como se usa en el presente documento, "consiste esencialmente en" y sus equivalentes gramaticales limitan el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas especificados y aquellos que no afectan materialmente a la característica o características básicas y nuevas de la invención reivindicada.

35 La invención proporciona un dispositivo médico implantable con una superficie modificada con plasma, cuyo dispositivo médico tiene al menos una superficie de contacto para entrar en contacto con un fluido o tejido corporal, en donde la superficie de contacto se modifica mediante la deposición de una capa delgada de revestimiento de plasma y una subsiguiente modificación de la superficie del plasma con moléculas que contienen nitrógeno y moléculas que contienen oxígeno. En el dispositivo, la superficie de contacto modificada con plasma muestra una adhesión significativamente mejorada de células endoteliales, en comparación con una superficie similar que no está modificada con el método proporcionado en esta invención, lo que sugiere una endotelización rápida en dispositivos médicos implantables modificados con plasma.

40

La invención comprende un componente estructural que tiene al menos una superficie de contacto modificada con plasma con propiedades deseables o médicamente útiles resultantes.

45 Los componentes estructurales adecuados con una superficie de contacto incluyen dispositivos médicos que están destinados a contactar sangre u otros tejidos, tales como stents, catéteres, derivaciones, injertos y otros dispositivos médicos conocidos en la técnica. El componente estructural puede incluir una malla, una bobina, un cable, un globo inflable o cualquier otro dispositivo o estructura que pueda implantarse en una ubicación objetivo, incluidas ubicaciones de blancos intravasculares, ubicaciones de objetivos intraluminales, ubicaciones diana dentro de tejido sólido, tal como para el tratamiento de tumores y similares.

45

50 El dispositivo implantable puede ser para implantación permanente o temporal. Tales dispositivos pueden administrarse o incorporarse en catéteres intravasculares y otros catéteres médicos. Las superficies adecuadas incluyen acero inoxidable, nitinol, titanio, otras aleaciones metálicas, cloruro de polivinilo, polietileno, polilactida, poliglicolida, policaprolactona, metacrilato de polimetilo, metacrilato de hidroxietilo, poliuretano, poliestireno,

50

policarbonato, dacrón, poli tetrafluoroetileno extendido (Teflon.RTM.), compuestos de fluoropolímeros relacionados (Gore-Tex®), o combinaciones de los mismos. Toda o parte de la superficie disponible se puede modificar. También se pueden usar otros materiales de sustrato, incluyendo poli acrilato, poli bisfenol A carbonato, polibutadieno, poli (tereftalato de butileno), poli (metacrilato de butilo), polidimetil siloxano, poliéster, polietilenimina, polisulfona, acetato de polivinilo, fluoruro de polivinilidina, polilactida, poliglucolida, poli caprolactona y copolímeros y variantes de los mismos.

Un método adecuado para exponer los componentes estructurales con una superficie al plasma implica la colocación de los componentes estructurales en un campo de plasma individualmente, en grupos, o mediante métodos que implican lecho fluidizado o similar, que se describe en el documento US 6,613,432. La presente invención proporciona un revestimiento de plasma a nanoescala (menos de 100 nm) que está fabricado por un proceso de deposición de plasma de descarga luminiscente para un dispositivo médico implantable hecho de metales o aleaciones o polímeros con al menos una superficie de contacto para contactar un fluido o tejido corporal, y seguido por la modificación de la superficie del plasma usando una mezcla de moléculas que contienen oxígeno y moléculas que contienen nitrógeno para crear grupos funcionales bioactivos tales como óxido nítrico u oxinitritos en la superficie.

Este proceso de plasma en dos pasos se realiza utilizando dos fuentes de plasma diferentes, incluida la radiofrecuencia (RF) y la corriente continua (DC) sin sacar las obleas o los stents del reactor de plasma entre los dos pasos. Los monómeros que contienen silicio se usan para la deposición de un recubrimiento delgado. Este tipo de organosilanos se puede polimerizar y depositar rápidamente sobre la superficie del sustrato con una buena adhesión a través de un proceso de recubrimiento con plasma de descarga luminiscente.

Los organosilanos utilizables para este propósito, que pueden emplearse individualmente o en cualquier combinación, incluyen trimetilsilano (TMS), viniltriclorosilano, tetraetoxisilano, viniltrietoxisilano, hexametildisilazano, tetrametilsilano, vinildimetilettoxosilano, viniltrimetiloxisilano, tetravinilsilano, viniltriacetoxisilano y metiltrimetoxisilano. En una realización, los monómeros que contienen silicio comprenden organosilanos que son gases en condiciones normales: es decir, 0-25°C y 1-2 atm. En otra realización, los monómeros que contienen silicio comprenden un miembro seleccionado de los organosilanos que pueden vaporizarse a una temperatura de menos de 100°C. En otra realización más, los monómeros que contienen silicio comprenden un miembro seleccionado del grupo silano que consiste en $(\text{CH}_3)_3\text{-SiH}$ y $(\text{CH}_3)_2\text{-SiH}_2$. En otra realización más, los monómeros que contienen silicio comprenden trimetilsilano (TMS). Los recubrimientos de organosilicio depositados en plasma exhiben no solo una película densa como los recubrimientos convencionales de plasma, sino que también proporcionan un cierto grado de resistencia a la abrasión para la superficie del stent debido a su estructura inorgánica -Si-Si- y -Si-C-Si-. La buena adhesión se atribuye a la formación de un enlace químico entre la capa depositada por plasma y la superficie de metales o polímeros.

Cuando se completa el primer paso del proceso de deposición de plasma, el revestimiento de plasma resultante a nanoescala (menos de 100 nm) se trata mediante un segundo tratamiento con plasma usando una mezcla de moléculas de nitrógeno y oxígeno. En una realización, se usa una mezcla de NH_3/O_2 para el tratamiento superficial del plasma porque estos gases serán activados por los electrones altamente energéticos producidos en la cámara de plasma para formar óxido nítrico en la superficie, proporcionando así bioactividad duradera a la superficie que promueve endotelialización en la superficie del dispositivo médico, por ejemplo, puntales de stent. Los segundos pasos del tratamiento con plasma usando una mezcla de gas NH_3/O_2 proporcionan los grupos funcionales de oxinitrito deseados con una cantidad maximizada unida a la superficie de revestimiento del plasma, también a través de un enlace covalente. La combinación de los recubrimientos de plasma procesados en dos etapas de la presente invención proporciona una superficie funcionalizada duradera y estable y, en consecuencia, da como resultado un rendimiento significativamente mejorado de los dispositivos implantables revestidos con plasma. Los recubrimientos de plasma funcionales y duraderos proporcionados en esta invención con procesos de dos etapas resultan muy rentables al crear agentes bioactivos en superficies de stent que inhiben tanto la reestenosis como la trombosis intrastent sin usar ningún fármaco o reactivo. Los recubrimientos de stent no basados en fármacos se consideran un enfoque novedoso para mejorar la seguridad y la eficacia de los stents [Wessely et al. Nat Rev Cardiol, 7 (4): 194-203, 2010].

Los componentes estructurales, tal como se usan en la presente memoria, se refieren a prácticamente cualquier dispositivo que pueda implantarse temporal o permanentemente en un huésped humano o animal. Los componentes estructurales adecuados con una superficie incluyen aquellos que están destinados a entrar en contacto con sangre, incluidos stents, catéteres, derivaciones, injertos y similares. Los dispositivos adecuados que se pretende que sean tejidos implantados incluyen fuentes de braquiterapia, materiales de embolización, implantes de lecho tumoral, implantes intraarticulares, materiales para minimizar las adherencias y similares. El dispositivo puede incluir una malla, espiral, alambre, globo inflable, cordón, lámina o cualquier otra estructura que sea capaz de implantarse en una ubicación objetivo, incluidas ubicaciones de objetivo intravasculares, ubicaciones objetivo intraluminales, ubicaciones objetivo dentro de tejido sólido, típicamente para el tratamiento de tumores, y similares. El dispositivo implantable puede ser para implantación permanente o temporal. Tales dispositivos pueden administrarse por o incorporarse en catéteres intravasculares y otros catéteres médicos. El dispositivo se puede implantar para una variedad de propósitos, que incluyen el tratamiento de tumores, el tratamiento o la profilaxis de enfermedades

cardiovasculares, el tratamiento de la inflamación, la reducción de adhesiones y similares. En una aplicación, el dispositivo se usa para el tratamiento de hiperplasia en vasos sanguíneos que se han tratado mediante técnicas de recanalización convencionales, particularmente técnicas de recanalización intravascular, tales como angioplastia, aterectomía y similares.

5 Los componentes estructurales y dispositivos ejemplares incluyen stents intravasculares. Los stents intravasculares incluyen stents expansibles con balón y stents autoexpansibles. Los stents expansibles con balón están disponibles en varios proveedores comerciales, incluido Cordis con el nombre comercial Palmaz-Schatz. Los stents autoexpansibles se componen típicamente de una aleación de memoria de forma y están disponibles de proveedores, como Instent. En el caso de los stents, un stent expandible con balón se compone típicamente de un
10 armazón de acero inoxidable o, en el caso de stents autoexpansibles, de una aleación de níquel/titanio. Ambos armazones estructurales son adecuados para usar en esta invención.

Los dispositivos a modo de ejemplo también incluyen globos, tales como el globo en los catéteres con balón. La construcción de catéteres de balón intravasculares es bien conocida y ampliamente descrita en la bibliografía médica y de patentes. El balón inflable puede ser un balón no dispensable, que se compone típicamente de tereftalato de polietileno, o puede ser un balón elástico, que típicamente está compuesto de látex o caucho de
15 silicona. Ambos materiales estructurales son adecuados para el recubrimiento de acuerdo con los métodos de esta invención.

Los dispositivos implantables tendrán una o más superficies o una porción de una superficie que se trata con plasma de gas compuesto por especies moleculares que contienen oxígeno y nitrógeno. En el caso de los stents, es particularmente deseable tratar toda la superficie. En el caso de balones montados sobre catéteres, es deseable revestir al menos la superficie cilíndrica exterior del balón que estará en contacto con el vaso sanguíneo cuando el globo se infla allí.
20

Además de los dispositivos descritos, una variedad de otras estructuras implantables, tales como alambres, bobinas, láminas, gránulos, partículas y nanopartículas, y similares, se pueden tratar con el plasma gaseoso que contiene especies moleculares compuestas de oxígeno y nitrógeno de acuerdo con los métodos de la presente invención. Esto incluye fuentes de braquiterapia implantadas en tejido, materiales de embolización, implantes de lecho tumoral y similares.
25

Los dispositivos se pueden introducir al paciente de una manera convencional, dependiendo del dispositivo. En el caso de los stents, un catéter de suministro de stent, típicamente un catéter de balón intravascular en el caso de stents expandidos con balón o un catéter de contención en el caso de stents autoexpansibles.
30

Se cree que la invención es particularmente útil cuando se aplica a stents cardiovasculares y para la prevención de reestenosis después de la colocación de stent y otros tratamientos de intervención, pero también se puede usar en otras terapias, tales como tratamiento tumoral o control de inflamación o trombosis. Cualquier dispositivo de acuerdo con la invención típicamente se empaquetaría en un paquete de dispositivo médico convencional, tal como una caja, bolsa, bandeja, tubo o similar. Las instrucciones de uso pueden imprimirse en una hoja de papel separada, o pueden estar impresas parcial o completamente en el paquete del dispositivo. El dispositivo implantable dentro del paquete puede opcionalmente esterilizarse.
35

Los siguientes ejemplos permitirán a los expertos en la técnica entender más claramente cómo practicar la presente invención. Debe entenderse que, aunque la invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas preferidas de la misma, la que sigue pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Otros aspectos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a los que pertenece la invención.
40

Ejemplo 1: Preparación de Stents

Los stents de arteria coronaria de acero inoxidable cuando no se expandieron tenían unas dimensiones de 1.6 mm (diámetro) x 12 mm (longitud) con una superficie total del cable expuesta de 20.66 mm². Los stents se limpiaron con una solución de Detergente 8 al 2% (v/v) durante 30 minutos a 50°C en un baño ultrasónico. Los stents fueron sonicados en agua destilada durante 30 minutos a 50°C. Los stents recibieron un enjuague final con agua destilada y se secaron en un horno a 50°C durante 30 minutos.
45

A continuación, los stents se enhebraron a través de un alambre metálico eléctricamente conductor que se había fijado a paneles de aluminio con un área superficial de 15.3 cm x 7.6 cm, usando epoxi plateado. Para los grupos de tratamiento de DC, utilizamos una etapa de pretratamiento con oxígeno (1 sccm de oxígeno, 50 mTorr, 20 W DC, 2 min) seguido de deposición de polímero de plasma TMS (1 sccm TMS, 50 mTorr, 5 W DC, 15 s) y un 2: 1 tratamiento de modificación de superficie de plasma de amoníaco/oxígeno durante 2 min a 50 mTorr y 5 W DC. Para los grupos de tratamiento de RF, utilizamos una etapa de pretratamiento de oxígeno (1 sccm de oxígeno, 50 mTorr, 20 W de RF, 2 min) seguido de deposición de polímero de plasma (1 sccm TMS, 50 mTorr, 30 W RF, 4 min) y una
50 modificación de la superficie de plasma de amoníaco/oxígeno 2: 1 durante 2 minutos a 50 mTorr y 5 W de RF.
55

Ejemplo 2: Ángulo de contacto con agua de obleas de acero inoxidable recubiertas con plasma

Las mediciones se tomaron en obleas revestidas con plasma durante hasta 12 semanas después del recubrimiento con plasma para evaluar la estabilidad a largo plazo. Los resultados indicaron que las superficies recubiertas de plasma tienden a estabilizarse aproximadamente a las dos semanas después del procesamiento con plasma, y las obleas recubiertas con TMS seguido de tratamiento con plasma de NH₃/O₂ usando plasma de DC (figura 1) se mantuvo muy hidrófilo a las 12 semanas después del proceso de recubrimiento con plasma en comparación con los controles no recubiertos, lo que indica una bioactividad de superficie de larga duración generada por el proceso de recubrimiento con plasma.

Ejemplo 3: adhesión del recubrimiento de plasma a la superficie del sustrato y la integridad del recubrimiento

Se hizo una escotilla cruzada usando una cuchilla de afeitar sobre obleas de acero inoxidable recubiertas de plasma, seguido de una prueba de tirón de cinta Scotch®. La inspección visual mostró que no había recubrimiento saliendo del sombreado o su área circundante, lo que indica una fuerte adhesión a la superficie subyacente, lo que garantiza la integridad del recubrimiento cuando se flexiona durante el plegado, navegación y expansión del stent en la aplicación clínica.

Los stents de acero inoxidable de diseño genérico en la dimensión de Ø1.6mm312mm (diámetro X de longitud) antes de la dilatación se usaron para la prueba de fisuración del recubrimiento. Después de los recubrimientos con plasma, los dilatadores se obtuvieron mediante imágenes con un microscopio óptico a 20x y 50x aumentos. Después de la obtención de imágenes, las muestras se expandieron con un catéter con balón (monorail™ Maverick PTCA Dilatation Catheter, Boston Scientific, Natick MA) y se inflaron a 3.0 mm de diámetro; los stents se visualizaron de nuevo a través de microscopía óptica y microscopía electrónica de barrido (SEM) para determinar si la expansión creaba grietas en los recubrimientos de plasma. Nuestros exámenes microscópicos resumidos en la Tabla 1 demostraron que la expansión de los stents no causó grietas en los recubrimientos de plasma con un grosor de 20 nm.

Tabla I Examen microscópico de los recubrimientos de plasma en el stent después de la expansión

Método de microscopía	Recubrimiento de plasma DC		Recubrimiento de plasma RF	
	espesor de 20 nm	100 nm	espesor de 20 nm	100 nm
Óptico (50x)	Sin grietas	grietas	Sin grietas	grietas
SEM (600x)	Sin grietas		Sin grietas	

Ejemplo 4: Análisis de química de superficie

Las obleas SS revestidas con plasma DC se analizaron con espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS) y los resultados se presentan en la Tabla 2. Se muestra que la composición elemental de N y O se incrementó en la superficie con recubrimiento de TMS seguido de modificación de la superficie del plasma de NH₃/O₂, indicativo de oxinitritos o grupos funcionales de NO (óxido nítrico) formados en la superficie. La estabilidad de estos grupos de NO en la superficie se evidenció por el nivel similar de N y O en las obleas de 1 y 4 semanas después del tratamiento con plasma. El análisis del espectro de alta resolución para N (1s) también indicó la formación de NO.

Esas funcionalidades de NO se pueden mantener de manera duradera ya que están covalentemente unidas a la superficie recubierta de plasma. Se ha informado en la literatura [Maalej et al. J Am Coll Cardiol. 33 (5): 1408-1414, 1999] que las superficies recubiertas de NO son más resistentes a la unión de moléculas trombogénicas tales como fibrinógeno. El fibrinógeno y otras proteínas séricas se unirán a las superficies endoteliales dañadas o a las superficies del stent antes de las plaquetas y medirán la adhesión y agregación de las plaquetas. Nuestros estudios previos también indicaron que la superficie de SS nitrosada usando la modificación de la superficie plasmática de NH₃/O₂ (sin deposición de recubrimiento con plasma antes del tratamiento con plasma de NH₃/O₂) tuvo un efecto inhibitorio sobre la unión del fibrinógeno [Chen et al. J Biomed Mater Res, 67A: 994-1000, 2003]. Estos resultados implicaron que los recubrimientos de plasma con grupos funcionales de NO unidos a la superficie inhiben la unión de moléculas pro-trombóticas antes de la agregación plaquetaria, desempeñando un papel importante similar al NO libre en la prevención de la trombosis.

Tabla 2 Composición de la superficie según lo determinado por XPS

	Tratamiento de plasma	C	Si	O	N	Si/C	O/C	N/C
1 semana	TMS(DC)	46.62	39.03	14.1	0.25	0.837	0.302	0.005
	TMS +NH ₃ /O ₂ (DC)	14.51	42.45	41.27	1.77	2.926	2.844	0.122
4 semanas	TMS(DC)	44.85	38.44	16.61	0.11	0.857	0.370	0.002
	TMS +NH ₃ /O ₂ (DC)	17.29	34.93	45.47	2.32	2.020	2.630	0.134

Ejemplo 5: endotelialización de obleas de acero inoxidable recubiertas con plasma

5 La recuperación endotelial es un componente esencial para la curación vascular al proporcionar funciones estructurales y antitrombogénicas críticas [Chin-Quee et al. *Biomaterials*, 31 (4): 648-657, 2010]. Las células endoteliales de arteria coronaria porcina (EC), fabricadas por Genlantis (San Diego, CA), se usaron para la evaluación de endotelialización. La prueba de cultivo se realizó primero en obleas SS una semana después del recubrimiento con plasma siguiendo un protocolo estándar. Los resultados que se muestran en la figura 2 indican que no se observaron células en obleas SS revestidas con TMS solo en casos de DC y RF. El revestimiento de TMS
10 seguido de la modificación de la superficie del plasma de NH₃/O₂ con DC y RF dio como resultado un aumento de 2.2 a 2.5 veces en la adhesión/crecimiento de células endoteliales después de 3 días de cultivo en comparación con SS descubierto.

15 Para evaluar mejor la durabilidad de la bioactividad creada en las superficies revestidas con plasma, se realizaron pruebas de cultivo celular en obleas SS recubiertas a las 6 y 12 semanas después de los recubrimientos con plasma. Las muestras se almacenaron en una placa de Petri de plástico con tapa cubierta a temperatura ambiente. Un ensayo MTT estándar [Liu et al. *J. Biomed Mater Res A*, 78 A (4): 798-807, 2006] se eligió para evaluar la vitalidad celular en obleas a los 3 días después de la siembra celular. Los resultados del cultivo celular (figura 3) indicaron que, en comparación con SS descubierto, la unión y el crecimiento de EC en obleas SS revestidas con DC-NH₃/O₂ se potenciaron significativamente (aumento de 2 veces) incluso a las 6 y 12 semanas después del
20 proceso de revestimiento con plasma. Mientras tanto, no hubo promoción en el crecimiento de las células del músculo liso de la arteria coronaria porcina (CML) en las superficies recubiertas con DC-NH₃/O₂ observadas tanto a las 6 como a las 12 semanas. Estos datos sugieren fuertemente que se puede generar una endotelización potenciadora de la bioactividad superficial de larga duración en los stents mediante los recubrimientos de plasma inventados.

25 Ejemplo 6: Aditamento de célula lisa vascular (VSMC) de arteria coronaria humana

Las obleas de acero inoxidable con y sin recubrimientos de plasma o tratamiento se esterilizaron con luz UV durante 2 horas en cada lado, luego se colocaron en una placa de 24 pocillos utilizando 2 obleas de cada uno de los 5 grupos. A continuación, se sembraron 50,000 CMLV de arterias coronarias humanas (número de catálogo: C-017-5C, Invitrogen, Carlsbad, CA) en cada pocillo que contenía una oblea y se dejaron crecer durante 1 día. A
30 continuación, las obleas con células se fijaron en glutaraldehído al 3% y se tiñeron con azul de toluidina y se enjuagaron. Después de enjuagar para eliminar la mancha no unida, las obleas se examinaron luego por epifluorescencia y se fotografiaron digitalmente. Luego se contó el número de células en cada campo de micrografía. La figura 4 indica que las obleas revestidas con plasma con DC-NH₃/O₂ o RF-NH₃/O₂ dieron como resultado una unión de células de músculo liso más baja que las obleas de acero inoxidable descubiertas

35 Ejemplo 7: Inhibición de reestenosis en estudios con animales

Se llevaron a cabo ensayos en grandes animales con cerdos para la implantación de stent en arterias coronarias porcinas siguiendo el mismo procedimiento de colocación de stent que antes [Tharp et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28 (6): 1084-1089, 2008] para evaluar adicionalmente el rendimiento de los stents recubiertos con plasma. El análisis histológico se realizó en un punto final de 21 días en segmentos con stent en tres secciones (proximal, medio y distal) en los estudios en animales. La sección del stent se llevó a cabo en HSRL Pathology (Mt. Jackson, VA). El análisis se realizó de forma independiente por dos investigadores ciegos utilizando el software Image J (Scion Image). El área del vaso se midió como el área definida por la lámina elástica externa (EEL). Se calculó el área Neointimal (NI) (área del vaso - área del lumen - área medial). La relación del área de la íntima sobre el área del medio (I/M) de los segmentos con stent se muestra en la figura 5. El stent recubierto con DC-NH₃/O₂ (revestimiento TMS seguido de modificación de la superficie plasmática de NH₃/O₂ con plasma de DC) es
45

significativamente mejor que el control BMS para suprimir la reestenosis coronaria ($p < 0,001$ en la prueba t pareada basada en 3 secciones de stent de un stent), lo que sugiere su gran promesa de inhibir la proliferación del músculo liso y limitar así la reestenosis intrastent.

5 En resumen, esta invención proporciona un enfoque muy diferente para resolver los problemas de biocompatibilidad con los stents al ofrecer un gran potencial para reducir el riesgo de reestenosis e inhibir la trombosis del stent tardía
10 simultáneamente. Específicamente, nuestro enfoque de revestimiento de plasma en dos etapas presenta en: 1) el primer paso del proceso de deposición de plasma, el uso de un monómero que contiene silicio crea un recubrimiento de plasma uniforme y conformado a nanoescala que no solo tiene una adhesión tenaz a través del enlace covalente más fuerte a las superficies del stent sino que también proporciona una química de superficie de recubrimiento adecuada para que los grupos funcionales nuevos se adhieran; 2) la segunda etapa del tratamiento con plasma usando una mezcla de gas NH_3/O_2 creará los grupos funcionales de oxinitrito deseados con una cantidad maximizada unida a la superficie de revestimiento del plasma, también a través de un enlace covalente; y 3) la combinación de los dos pasos proporcionará así una superficie funcionalizada duradera y estable y, en consecuencia, dará como resultado un rendimiento significativamente mejorado de los stents coronarios recubiertos con plasma. Como se demuestra en las realizaciones, este enfoque de recubrimiento en plasma en dos etapas ha demostrado ser muy prometedor para mejorar la biocompatibilidad a largo plazo de los stents, que incluye endotelialización significativamente aumentada, bioactividad superficial duradera y sustancialmente menos reestenosis.

20 Aunque la invención se ha descrito en detalle con referencia particular a estas realizaciones preferidas, otras realizaciones pueden lograr los mismos resultados. Las descripciones completas de todas las referencias, aplicaciones, patentes y publicaciones citadas anteriormente, y de las aplicaciones correspondientes, se incorporan aquí como referencia. Debe entenderse que las realizaciones descritas anteriormente son solo ilustrativas de la aplicación de los principios de la presente invención. Pueden derivarse numerosas modificaciones y realizaciones alternativas sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención y las reivindicaciones adjuntas están destinadas a cubrir tales modificaciones y disposiciones. Por lo tanto, aunque la presente invención se ha mostrado en los dibujos y completamente descritos anteriormente con particularidad y detalle en conexión con lo que actualmente se considera la realización más práctica y preferida de la invención, Será evidente para los expertos en la materia que se pueden realizar numerosas modificaciones sin apartarse de los principios y conceptos de la invención tal como se exponen en las reivindicaciones.

30

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico adaptado para implantarse en un huésped humano o animal que comprende al menos una superficie en contacto para poner en contacto un fluido o tejido corporal, en donde la superficie de contacto se modifica mediante un proceso de tratamiento con plasma en dos etapas con 1) deposición de una capa delgada de un revestimiento de plasma usando un monómero que contiene silicio para producir una superficie de plasma; y 2) dicha superficie de plasma se modifica posteriormente usando una mezcla de moléculas que contienen nitrógeno y moléculas que contienen oxígeno.
- 5
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde los monómeros que contienen silicio comprenden
- a) un miembro seleccionado del grupo silano que son gases en condiciones normales; o
- 10 b) un miembro seleccionado del grupo silano que puede vaporizarse a una temperatura inferior a 100°C; o
- c) un miembro seleccionado del grupo silano que consiste en trimetilsilano (TMS), viniltriclorosilano, tetraetoxisilano, vinil trietoxisilano, hexametildisilazano, tetrametilsilano, vinildimethylhyletoxisilano, vinil trimetoxisilano, tetravinilsilano, viniltriacetoxisilano y metiltrimetoxisilano; o
- d) un miembro seleccionado del grupo silano que consiste en $(\text{CH}_3)_3\text{SiH}$ y $(\text{CH}_3)_2\text{SiH}_2$.
- 15 3. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde las moléculas que contienen nitrógeno:
- a) cada uno comprende no más de seis átomos; o
- b) cuatro o menos átomos; o
- c) son moléculas seleccionadas del grupo que consiste en NH_3 , N_2O , NO , NO_2 y N_2O_4 ; o
- d) son NH_3 y las moléculas que contienen oxígeno son O_2 .
- 20 4. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde las moléculas que contienen oxígeno son moléculas seleccionadas del grupo que consiste en O_2 y O_3 .
5. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la modificación de la superficie del plasma con moléculas que contienen nitrógeno y moléculas que contienen oxígeno es simultánea; o en donde la modificación de la superficie del plasma con moléculas que contienen nitrógeno y moléculas que contienen oxígeno es simultánea y en donde el huésped humano o animal comprende células endoteliales.
- 25 6. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la superficie de contacto modificada con plasma exhibe una adherencia aumentada de al menos algunas células de mamífero, en comparación con una superficie de contacto similar que no está modificada con plasma; o en donde la superficie de contacto modificada con plasma exhibe una adherencia aumentada de al menos algunas células de mamífero, en comparación con una superficie de contacto similar que no está modificada con plasma y en donde el huésped humano o animal comprende células endoteliales.
- 30 7. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el dispositivo médico es un stent y en donde la al menos una superficie de contacto comprende el lumen del stent; o en donde el dispositivo médico es un stent y en donde la al menos una superficie de contacto comprende el lumen del stent y en donde la superficie de contacto modificada con plasma exhibe una restenosis disminuida posterior a la colocación en un vaso sanguíneo, en comparación con un stent similar que no está modificado con plasma.
- 35 8. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde el espesor del recubrimiento de plasma es inferior a 100 nm; o es menor que 60 nm; o es inferior a 20 nm.
9. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde el grosor del recubrimiento de plasma es inferior a 100 nm y el grosor del recubrimiento de plasma está entre 10 y 20 nm.
- 40 10. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la modificación de la superficie del plasma es de menos de aproximadamente 10 minutos.
11. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la deposición de recubrimiento de plasma es de un plasma en donde el monómero que contiene silicio es $(\text{CH}_3)_3\text{SiH}$.

12. El dispositivo según la reivindicación 1, en donde la capa delgada de recubrimiento de plasma es un recubrimiento de plasma a escala nanométrica (inferior a 100 nm) que se fabrica mediante un proceso de deposición de plasma de descarga luminiscente.

13. El dispositivo de la reivindicación 1, en donde la superficie de contacto es una superficie metálica o polimérica.

5 14. El dispositivo de la reivindicación 1 es un miembro seleccionado del grupo que comprende stents, catéteres, globos, derivaciones, injertos, válvulas, marcapasos, generadores pulsados, desfibriladores cardíacos, estimuladores espinales, estimuladores cerebrales, cables, tornillos y sensores.

10 15. Un método para adaptar un dispositivo médico para la implantación en un cuerpo humano o animal, comprendiendo el dispositivo médico al menos una superficie de contacto para poner en contacto un fluido o tejido corporal, en donde el método comprende los pasos de:

modificar la superficie de contacto mediante un proceso de tratamiento con plasma en dos etapas en el que se deposita una capa delgada de un recubrimiento de plasma que usa un monómero que contiene silicio sobre la superficie de contacto para producir una superficie de plasma; y en donde la superficie del plasma se modifica posteriormente usando una mezcla de moléculas que contienen nitrógeno y moléculas que contienen oxígeno.

15

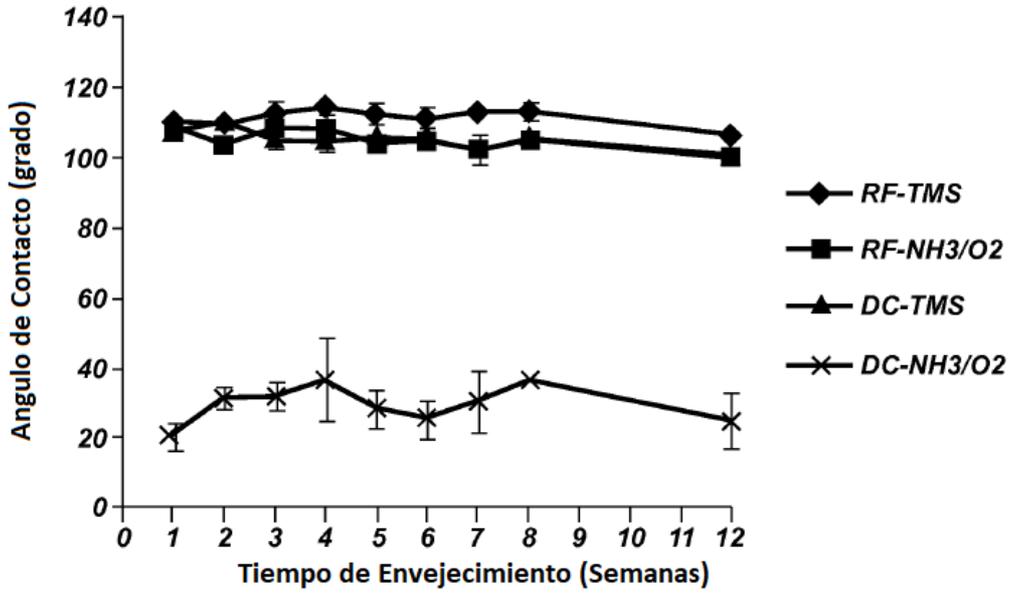


FIG. 1

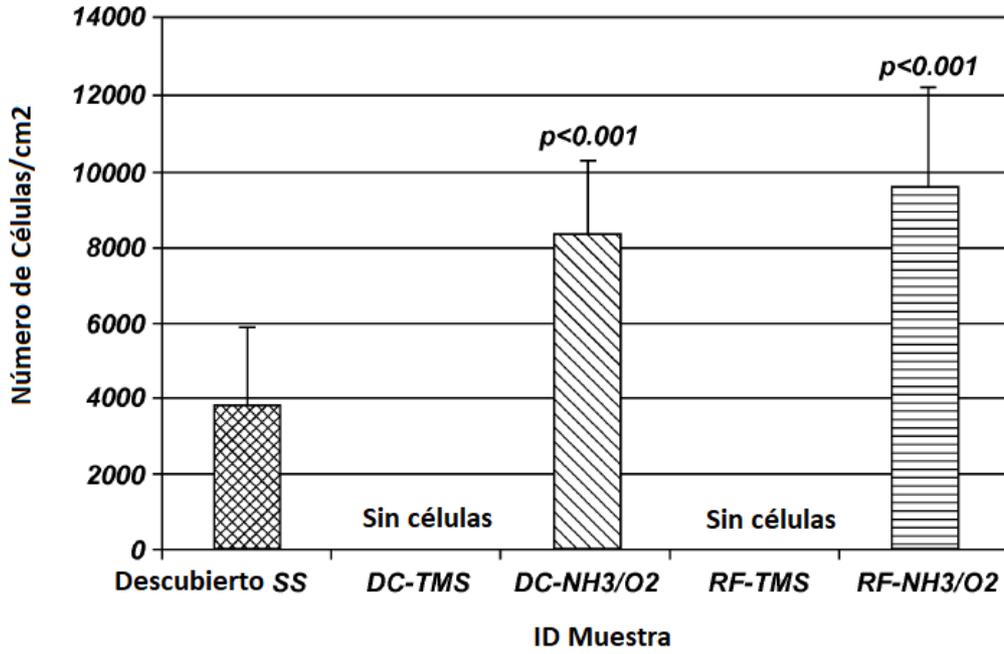


FIG. 2

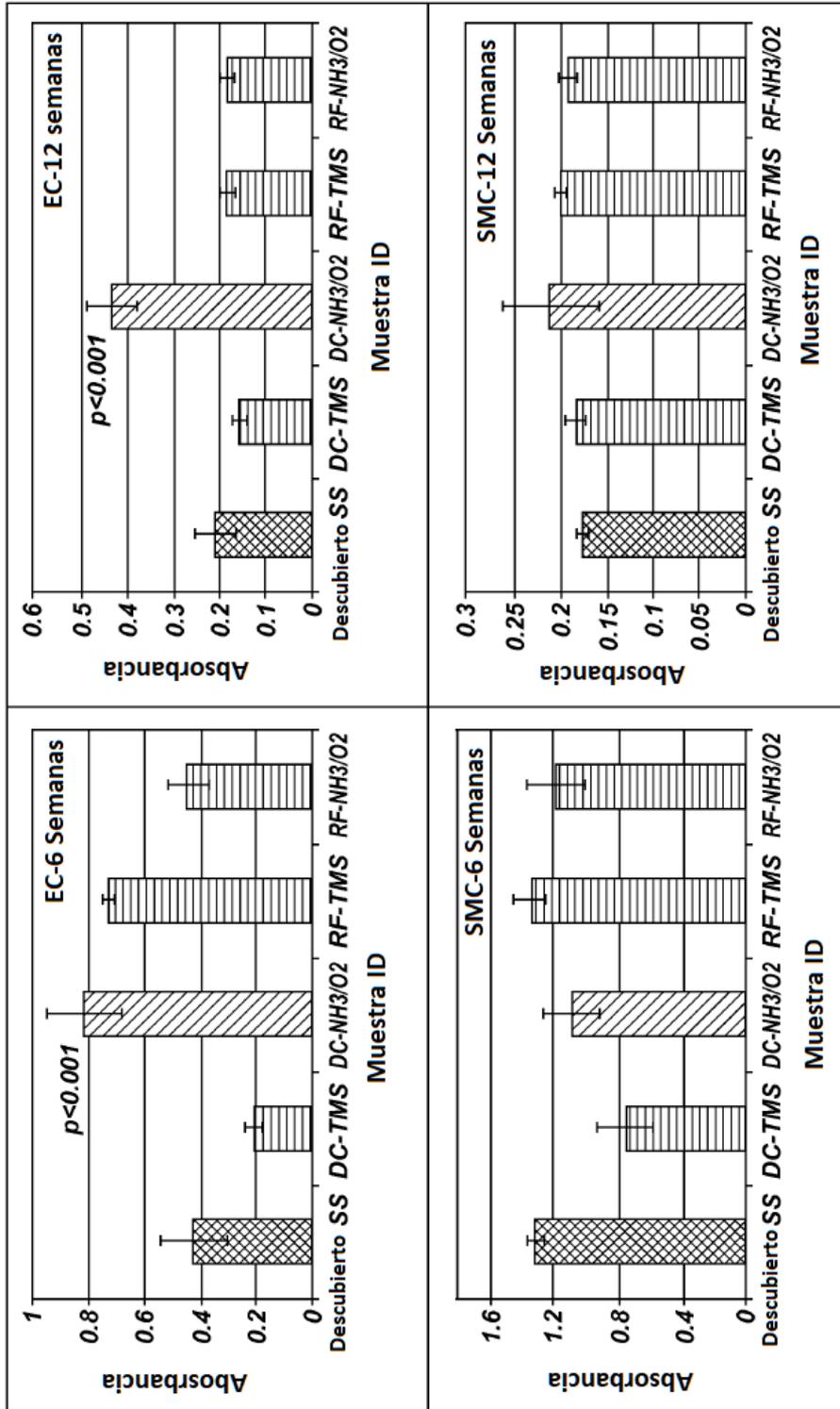


FIG. 3

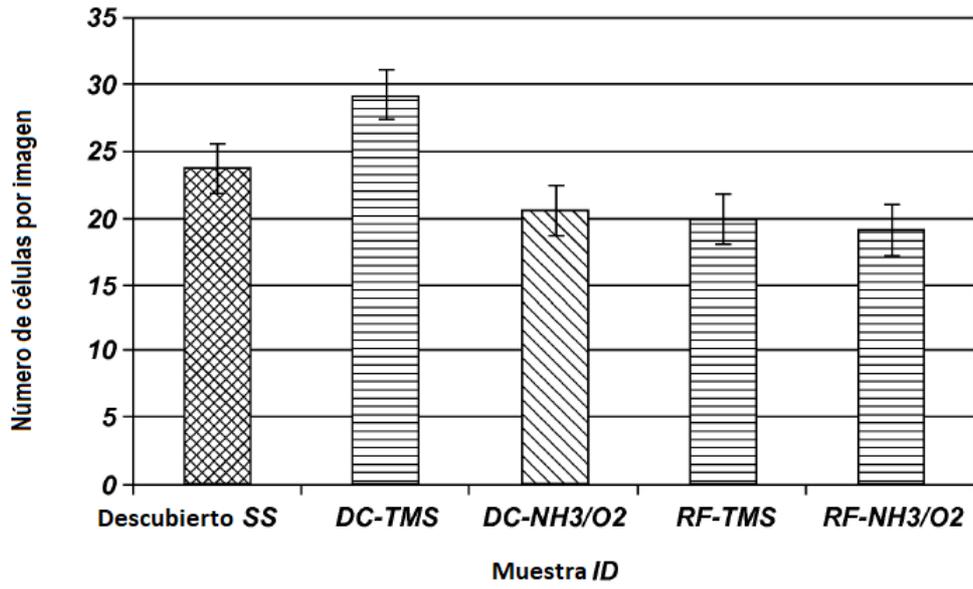


FIG. 4

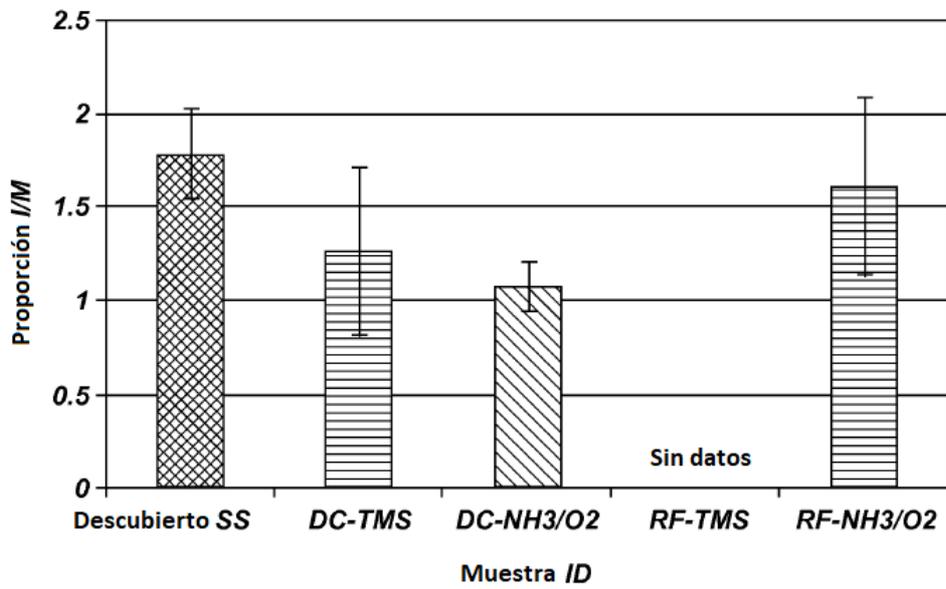


FIG. 5