

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 243**

51 Int. Cl.:

A61L 31/02 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2014 PCT/US2014/017485**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14143521**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2014 E 14709076 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2968690**

54 Título: **Estent bioabsorbible con película de conversión hidrotérmica y recubrimiento**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201313800121

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

18.07.2018

73 Titular/es:

**MEDTRONIC VASCULAR INC. (100.0%)
3576 Unocal Place
Santa Rosa, CA 95403, US**

72 Inventor/es:

**MENDELSON, JILL P.;
GUO, YA y
STORMENT, CHRISTOPHER W.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 676 243 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

Estent bioabsorbible con película de conversión hidrotérmica y recubrimiento

Campo

5 La presente invención está relacionada con estents bioabsorbibles que incluyen una película de conversión hidrotérmica y recubrimiento. El documento US 2010/0191324 A1 describe una endoprótesis y un método para fabricar la misma. El documento US 2012/0059455 A1 describe una endoprótesis que contiene aleación de magnesio bioerosionable. La patente europea EP 1 997 522 A1 describe un material de magnesio biodegradable para uso médico.

Antecedentes

10 Un estent es típicamente un dispositivo hueco, generalmente cilíndrico que se despliega en una luz corporal desde una configuración radialmente contraída a una configuración radialmente expandida, que le permite contactar y soportar una pared de vaso. Un estent plásticamente deformable puede ser implantado durante un procedimiento de angioplastia usando un catéter de globo que soporta un estent comprimido o "prensado ondulado", que ha sido cargado sobre el globo. El estent radialmente se expande conforme se infla el globo, forzando al estent hasta el
15 contacto con la luz corporal, formando de ese modo un soporte para la pared de vaso. El despliegue es efectuado después de que el estent haya sido introducido percutáneamente, transportado transluminalmente y posicionado en una ubicación deseada por medio del catéter de globo.

Los estents se pueden formar de alambre(s) o tira(s) de material, pueden ser cortados de un tubo, o pueden ser cortados de una hoja de material y luego ser enrollados hasta una estructura semejante a un tubo. Se están
20 investigando aleaciones de magnesio como material para un estent bioabsorbible debido a su biocompatibilidad y capacidad para degradarse in vivo. Se desea un periodo de tres a seis meses de integridad mecánica, con degradación completa en menos de doce meses. Las aleaciones de magnesio generalmente se corroen demasiado rápidamente para ser usadas desnudas. Muchos métodos que pueden ser usados para ralentizar la corrosión, tales como anodización, no han sido eficaces y típicamente también son procesos intensos en trabajo/tiempo.

25 El tratamiento hidrotérmico es una opción para ralentizar la corrosión de estents de aleación de magnesio. Durante el proceso hidrotérmico, se forma una película de conversión hidrotérmica (película hidrotérmica) sobre la superficie de la muestra de metal y actúa como barrera para ralentizar la tasa de corrosión de la muestra de metal. Aunque en el pasado se han usado películas hidrotérmicas para diversas aplicaciones para muestras de metal relativamente grandes con geometrías simples, no se han usado películas hidrotérmicas sobre geometrías complejas con grandes
30 relaciones de área superficial a volumen, tales como estents.

Las películas hidrotérmicas reportadas en la bibliografía típicamente tienen grandes grosores y se ha demostrado su eficacia de prevención bajo condiciones estáticas. Las películas hidrotérmicas no han sido consideradas aplicables a estents, donde se desea una capa muy delgada de película debido al pequeño tamaño de un estent, también como
35 necesidad para aguantar la flexión y otras condiciones dinámicas. Típicamente también se utilizan películas hidrotérmicas para muestras que deben aguantar la corrosión mientras están implantadas en el cuerpo humano. Se necesitan nuevas tecnologías de recubrimiento para retrasar la corrosión de magnesio hasta tres meses, así como para proporcionar una corrosión más uniforme por todo el estent.

Compendio

40 Es deseable proporcionar un estent bioabsorbible para el que la tasa de corrosión pueda ser controlada, y un método para fabricar un estent de este tipo.

Según un aspecto de la invención, se proporciona un estent que incluye un metal bioabsorbible, una película de conversión hidrotérmica que cubre el metal bioabsorbible, y un recubrimiento que cubre la película de conversión hidrotérmica.

45 En una realización, el metal bioabsorbible incluye una aleación de magnesio. En una realización, la aleación de magnesio incluye 90-98 % en peso de magnesio, 0-6 % en peso de aluminio, 0-2 % en peso de cinc, y 0-3 % de metal de tierra rara. En una realización, la aleación de magnesio incluye 94 % en peso de magnesio, 4 % en peso de aluminio, y 2 % de metal de tierra rara.

En una realización, la película de conversión hidrotérmica incluye al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en: hidróxido de magnesio y óxido de magnesio.

50 En una realización, el recubrimiento incluye un polímero no biodegradable. En una realización, el polímero no biodegradable se selecciona del grupo que consiste en: parileno, polimetacrilatos, y poliuretano.

En una realización, el recubrimiento incluye un polímero biodegradable, en una realización, el polímero

biodegradable es un homopolímero o un copolímero que incluye poliláctido, poli(láctido-co-caprolactona), poli(DL-láctido-co-caprolactona), o poli(carbonato de trimetileno).

En una realización, el recubrimiento incluye un recubrimiento de deposición de capa atómica biodegradable.

5 En una realización, el recubrimiento de deposición de capa atómica biodegradable incluye nanoláminas, nanoláminas alternas de alúmina-zirconio, o nanoláminas alternas de circonio-zirconio.

En una realización, la película de conversión hidrotérmica encapsula el metal bioabsorbible.

En una realización, el recubrimiento encapsula la película de conversión hidrotérmica y el metal bioabsorbible.

En una realización, el recubrimiento incluye una sustancia terapéutica.

10 Según un aspecto de la invención, se proporciona un método para fabricar un estent. El método incluye formar un cuerpo de estent que comprende un metal bioabsorbible, formar una película de conversión hidrotérmica sobre superficies del cuerpo de estent, y recubrir la película de conversión hidrotérmica con un sobrerrecubrimiento de polímero.

Breve descripción de los dibujos

15 Ahora se describirán realizaciones de la invención, a modo de ejemplo únicamente, con referencia a los dibujos esquemáticos adjuntos en los que símbolos de referencia correspondientes indican piezas correspondientes, y en los que:

La figura 1 ilustra esquemáticamente un estent según una realización de la invención;

La figura 2 es una sección transversal esquemática del estent de la figura 1, tomada a lo largo de la línea II-II;

20 La figura 3A es una micrografía electrónica de barrido de una película de conversión hidrotérmica sobre un cuerpo de estent de aleación de magnesio, según una realización de la invención;

La figura 3B es una sección transversal del estent de la figura 3A que muestra que la película de conversión hidrotérmica tiene un grosor de aproximadamente 2 μm ;

La figura 4 es un Perfil de Profundidad de Barrena de la película de conversión hidrotérmica de las figuras 3A y 3B;

25 La figura 5 es una gráfica que ilustra una cantidad de metal restante en estents según realizaciones de la invención, tras ser expuestos a un ambiente corrosivo durante cuatro semanas;

Las figuras 6A-6C ilustran muestras corroídas de estents con diversas combinaciones de recubrimientos que no son según realizaciones de la invención;

La figura 7A es una sección transversal de un recubrimiento de deposición de capa atómica biodegradable (ALD, *atomic layer deposition*) sobre un cuerpo de estent, tras ser expuesto a un ambiente corrosivo durante dos semanas;

30 La figura 7B es una sección transversal que muestra una película de conversión hidrotérmica sobre un cuerpo de estent, y el recubrimiento de ALD sobre la película de conversión hidrotérmica según una realización de la invención, tras ser expuesto a un ambiente corrosivo durante dos semanas;

La figura 8A es una sección transversal de un estent desplegado según una realización de la invención tras 81 días en un ambiente corrosivo; y

35 La figura 8B es una sección transversal de un estent no desplegado según una realización de la invención tras 126 días en un ambiente corrosivo.

Descripción detallada

40 La figura 1 representa un estent 100 según una realización de la invención. Como se ilustra, el estent 100 incluye una pluralidad de puntales 112 y una pluralidad de coronas o vueltas 114, con cada corona o vuelta 114 conectando una pareja de puntales 112 adyacentes. El estent 100 se puede formar de un tubo o alambre usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, si se usa un tubo para formar el estent 100, el tubo puede ser cortado con un láser o atacado químicamente con el patrón del estent 100 mediante métodos conocidos. Si se usa un alambre para formar el estent 100, el alambre se puede formar hasta una forma de onda generalmente sinusoidal, y envolver alrededor de un mandril o varilla. Coronas vecinas seleccionadas se pueden fundir entre sí en puntos de conexión 45 116, y los extremos de la alambre pueden ser cortados por un láser donde termina el estent.

La figura 2 ilustra una sección transversal esquemática del estent 100 tomada a lo largo de la línea II-II de la figura 1. Como se ilustra, el estent 100 incluye un cuerpo de estent 200, que proporciona la estructura del estent 100, un

primer recubrimiento 210 en contacto con el cuerpo de estent 200, y un segundo recubrimiento 220 en contacto con el primer recubrimiento. El cuerpo de estent 200 se puede formar de un metal biodegradable, tal como una aleación de magnesio. En una realización, la aleación de magnesio puede incluir 90-98 % en peso de magnesio, 0-6 % en peso de aluminio, 0-2 % en peso de cinc, y 0-3 % de metal(es) de tierra rara. En una realización, la aleación de magnesio puede ser AE42, que incluye 94 % en peso de magnesio, 4 % en peso de aluminio, y 2 % en peso de metal(es) de tierra rara.

El primer recubrimiento 210 puede ser una película de conversión hidrotérmica, que puede ser creada mediante realizaciones de la invención tratadas con detalle adicional más adelante. La película de conversión hidrotérmica puede contener un óxido o una sal, por ejemplo. En una realización, la película hidrotérmica puede incluir óxido de magnesio o hidróxido de magnesio hidratados, en una realización, la película hidrotérmica puede incluir fosfato de magnesio y/u otras sales de magnesio, dependiendo de la formulación usada durante el proceso hidrotérmico, como se describe con detalle adicional más adelante.

En una realización, también se puede añadir uno o más aditivos a la formulación de la solución usada durante el proceso hidrotérmico para incorporación en la película para mejorar las propiedades del primer recubrimiento 210. El aditivo(s) puede incluir ácidos orgánicos, agentes tensioactivos, etc. En una realización, el aditivo(s) puede incluir ácido esteárico, (ácido aúrico, ácido octadecilfosfónico, o ácido tánico, en una realización, se puede usar una formulación basada en disolvente orgánico para aumentar la solubilidad de aditivos orgánicos y promover mejor la incorporación en la película de conversión hidrotérmica.

El segundo recubrimiento 220 puede incluir un polímero, en una realización, el polímero puede ser un polímero degradable. El polímero degradable puede ser poliláctido, poli(láctido-co-caprolactona), poli(DL-láctido-co-caprolactona), o poli(carbonato de trimetileno), sus copolímeros, etc. En una realización, el polímero puede ser un polímero no degradable o estable, y puede ser parileno, polimetacrilatos, poliuretano, etc. En la realización ilustrada en la figura 2, el segundo recubrimiento 220 incluye un agente o sustancia terapéuticos 222 que se configuran para ser liberados o eluidos por el segundo recubrimiento 220 después de que el estent 100 haya sido implantado en la ubicación objetivo, incluir el agente o sustancia terapéuticos 222 en el segundo recubrimiento se considera opcional. Por ejemplo, si se pretende que el estent 100 sea un estent que eluye fármaco, el segundo recubrimiento 220 puede incluir el agente o sustancia terapéuticos 222. Si no se pretende que el estent 100 sea un estent que eluye fármaco, el segundo recubrimiento 220 puede no incluir el agente o sustancia terapéuticos 222. La realización ilustrada no está pensada para ser limitativa de ninguna manera.

El agente o sustancia terapéuticos 222 pueden incluir, pero no se limitan a esto, sustancias antineoplásicas, antimetabólicas, antiinflamatorias, antiagregantes plaquetarias, anticoagulantes, antifibrina, antitrombina, antiproliferativas, antibióticas, antioxidantes y antialérgicas, así como combinaciones de las mismas. Ejemplos de tales antineoplásicos y/o antimetabólicas incluyen paclitaxel (p. ej., TAXOL® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), docetaxel (p. ej., TAXOTERE® de Aventis S. A., Frankfurt, Alemania), metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracil, hidrocortisona de doxorubicina (p. ej., ADRIAMYCIN® de Pharmacia & Upjohn, Peapack N.J.), y mitomicina (p. ej., MUTAMYCIN® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.). Ejemplos de tales antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, antifibrina y antitrombinas incluyen heparina sódica, heparinas de bajo peso molecular, heparinoides, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina y análogos de la prostaciclina, dextran, D-fe-pro-arg-clorometilcetona (antitrombina sintética), dipiridamole, anticuerpo antagonista receptor de membrana plaquetaria de glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante, e inhibidores de trombina tales como ANGIOMAX™ (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.). Ejemplos de tales agentes citostáticos o antiproliferativos incluyen ABT-578 (un análogo sintético de la rapamicina), rapamicina (sirolimus), zotarolimus, everolimus, angiopeptina, inhibidores de enzimas conversores de angiotensina tales como el captopril (p. ej., CAPOTEN® y CAPOZIDE® de Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), cilazapril o lisinopril (p. ej., PRINIVIL® y PRINZIDE® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J.), bloqueadores de canales de calcio (tales como nifedipina), colchicina, antagonistas de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), aceite de pescado (ácido graso omega 3), antagonistas de histamina, iovastatina (un inhibidor de reductasa HMG-CoA, un fármaco reductor de colesterol, nombre comercial MEVACOR® de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J.), anticuerpos monoclonales (tales como los específicos para receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)), nitroprusiato, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de prostaglandina, suramina, bloqueadores de serotonina, esteroides, inhibidores de tioproteasa, triazolopirimidina (a PDGF antagonist), y óxido nítrico. Un ejemplo de un agente antialérgico es el potasio de permirolast. Otros agentes o sustancias terapéuticos que se pueden usar incluyen óxido nítrico, interferón alfa, células epiteliales diseñadas genéticamente y dexametasona. En otros ejemplos, la sustancia terapéutica es un isótopo radioactivo para uso como dispositivo implantable en procedimientos radioterapéuticos. Ejemplos de isótopos radioactivos incluyen, pero no se limitan a esto, fósforo (P^{32}), paladio (Pd^{103}), cesio (Cs^{131}), iridio (Ir^{192}) y yodo (I^{125}). Si bien las propiedades preventivas y de tratamiento de los agentes o sustancias terapéuticos anteriores son muy conocidos por los expertos en la técnica, las sustancias o agentes se proporcionan a modo de ejemplo y no pretenden ser limitativas. Otros agentes o sustancias terapéuticos son igualmente aplicables para uso con los métodos y composiciones descritos.

60 Ejemplos

Se formaron películas de conversión hidrotérmica biodegradables que comprenden óxido de magnesio con grosores y composiciones que fueron alteradas ajustando la concentración y composición de solución de remojo, el tiempo y la temperatura. Aunque realizaciones de la presente invención permiten crear películas de conversión hidrotérmica de hasta 20 µm de grosor, son deseables películas más delgadas (es decir, < 2 µm en grosor) para minimizar el agrietamiento de película en vista de la flexión y otras condiciones dinámicas a las que están sometidos los estents. Las películas de conversión hidrotérmicas según realizaciones de la invención se pueden formar en un proceso por lotes que es superior a un proceso de anodización. Las películas de conversión hidrotérmicas incorporan los particulados insolubles de la aleación de magnesio usada para formar el cuerpo de estent 200. El proceso hidrotérmico típicamente da como resultado una película uniforme que cruza el estent incluso con la geometría compleja.

Se usó una solución de 0,25 M de dodecahidrato de fosfato trisódico (Na₃PO₄) como solución de remojo acuosa en un mini reactor agitado Parr de banco, con los cuerpos de estent sostenidos separados entre sí en un equipo de fijación. Otras soluciones que se pueden utilizar incluyen hidróxido de sodio (NaOH), y también se pueden usar concentraciones distintas a 0,25 M. Se usó un agitador dentro del reactor revestido con teflón para mantener la temperatura uniforme en todo el reactor. Los cuerpos de estent fueron sumergidos en la solución acuosa, y el reactor fue sellado y calentado a 90-160 °C, dependiendo del grosor deseado. Se monitorizó la temperatura en el reactor mediante un termopar y se monitorizó la presión en el reactor con un manómetro. Después de calentar los cuerpos de estent en el reactor durante una cantidad de tiempo adecuada, se apagó el calentador y se retiró del reactor para permitir que el reactor se enfriara a una temperatura entre 50-60 °C. Los cuerpos de estent se sacaron entonces del reactor, se enjuagaron con agua desionizada y etanol, y se secaron.

En una realización, la solución para el reactor hidrotérmico puede incluir 0,1-0,4 M de Na₃PO₄, la temperatura del reactor puede establecerse a 90 °C, y los cuerpos de estent pueden calentarse en el reactor durante 20-24 horas. En una realización, la solución para el reactor hidrotérmico puede incluir 5,66 % en peso de NaOH, la temperatura del reactor puede establecerse a 90-160 °C, y los cuerpos de estent pueden calentarse en el reactor durante 18-96 horas.

En una realización, la solución para el reactor hidrotérmico puede incluir una solución de silicato que incluye, por ejemplo, KOH y K₂SiO₃. También se pueden incluir aditivos dentro de la solución acuosa, tales como ácido esteárico o aúrico. Estos aditivos deben incorporarse en la película y pueden rellenar grietas que se forman en la película, lo que puede impedir que el agrietamiento de película afecte a la resistencia a la corrosión de la película. En una realización, la solución para el reactor hidrotérmico también puede incluir 15 g de al menos uno de ácido esteárico, ácido láurico, ácido tánico, 4-(4-Nitrofenilazo)resorcinol (es decir, magnesio reactivo II), y ácido octadecilfosfónico.

La Tabla I enumera los grosores de película de las películas de conversión hidrotérmicas que fueron formadas sobre cuerpos de estent formados de AE42, junto con el tipo de solución, temperatura y el tiempo que los cuerpos de estent fueron sometidos en el reactor hidrotérmico usando el proceso descrito anteriormente.

Tabla I: Grosores de película de conversión hidrotérmica en función del tipo de solución, temperatura y tiempo

Ejemplo	Solución	Temperatura	Tiempo	Grosor de película
1	0,25 M Na ₃ PO ₄	90 °C	20 horas	1-2 µm
2	0,25 M Na ₃ PO ₄	90 °C	22 horas	1,2-2,5 µm
3	0,25 M Na ₃ PO ₄	90 °C	24 horas	2-3 µm
4	0,25 M Na ₃ PO ₄	110 °C	20 horas	5,5-6,5 µm
5	5,66 % en peso de NaOH	100 °C	18 horas	2,5-3 µm
6	5,66 % en peso de NaOH	100 °C	24 horas	7-8 µm
7	5,66 % en peso de NaOH	100 °C	96 horas	9-13 µm

La figura 3A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) del Ejemplo 2, es decir, una película de conversión hidrotérmica sobre un cuerpo de estent de aleación de magnesio (AE42) que fue formado en una solución acuosa con 0,25 M de Na₃PO₄ a una temperatura de 90 °C durante 22 horas. La figura 3B es una sección transversal del estent de la figura 3A que muestra que la película hidrotérmica tiene un grosor de aproximadamente 2 µm, y la figura 4 ilustra el Perfil de Profundidad de Barrera del Ejemplo 2.

Después de haberse formado las películas de conversión hidrotérmicas sobre los cuerpos de estent, los cuerpos de estent pueden ser sumergidos entonces en un polímero biodegradable o ser recubiertos por rociado con este, tal

como poliláctido (PLA), poli(láctido-co-caprolactona), poli(DL-láctido-co-caprolactona), poli(carbonato de trimetileno), sus copolímeros, etc., o un polímero no biodegradable, tal como parileno, polimetacrilatos, poliuretano, etc. Por ejemplo, la figura 5 ilustra resultados de análisis cuantitativo SEM para un cuerpo de estent recubierto con una película de conversión hidrotérmica y un recubrimiento de parileno versus un cuerpo de estent recubierto con una película de conversión hidrotérmica y un recubrimiento de poli(DL-láctido-co-caprolactona). Las muestras fueron prensadas onduladas, desplegadas y corroídas durante 4 semanas. Se tomaron tres secciones transversales por estent y con SEM se tomó una imagen de cada puntal. Las imágenes fueron analizadas con software Imagen Pro Plus para determinar el porcentaje de metal que quedaba tras 4 semanas de corrosión. Como se ilustra, incluso tras 4 semanas de corrosión, más del 65 % del metal en el cuerpo de estent permaneció para la muestra que incluía la película de conversión hidrotérmica y un recubrimiento poli(DL-láctido-co-caprolactona), y aproximadamente el 80 % del metal en el cuerpo de estent permaneció para la muestra que incluía una película de conversión hidrotérmica y un recubrimiento de parileno.

En una realización, a la película de conversión hidrotérmica se le puede aplicar un recubrimiento de deposición de capa atómica biodegradable (ALD) que incluye nanoláminas alternas de alúmina-zircol o circonio-zircol, o nanoláminas de zircol solas. En una realización, los cuerpos de estent que tienen la película hidrotérmica también pueden ser tratados con un recubrimiento de ALD, seguido por un sobrerrecubrimiento de polímero.

Se ha encontrado que la combinación de estos tratamientos de sobrerrecubrimiento, es decir, la formación de una película de conversión hidrotérmica y un recubrimiento sobre la película de conversión hidrotérmica, se ha encontrado que es eficaz para retrasar la corrosión de la aleación de magnesio (AE42) incluso tras prensar ondulado el estent y desplegar el estent. La capa de sobrerrecubrimiento puede cubrir grietas que se hayan formado en la película hidrotérmica de modo que el cuerpo de estent esté blindado del ambiente externo, ralentizando de ese modo la corrosión.

Se ha encontrado que los recubrimientos de película individuales son ineficaces cuando se usan solos sobre el cuerpo de estent de aleación de magnesio, pero cuando se usan conjuntamente entre sí, la corrosión se ha retrasado de semanas a meses. Por ejemplo, las figuras 6A, 6B y 6C ilustran, cada una, un cuerpo de estent corroído que comprende aleación de magnesio AE42 con diversas combinaciones de recubrimientos que no incluyen películas de conversión hidrotérmicas. Por ejemplo, la figura 6A ilustra un cuerpo de estent 610 recubierto con un recubrimiento que incluía parileno y un recubrimiento que incluía un copolímero de poli(láctido-co-caprolactona), después de que el cuerpo de estent había sido expuesto a un ambiente corrosivo durante 21 días. La figura 6B ilustra un cuerpo de estent 620 con un recubrimiento que incluye parileno, después de que el cuerpo de estent haya sido expuesto a un ambiente corrosivo durante 96 horas. La figura 6C ilustra un cuerpo de estent 630 que fue anodizado y recubierto con un recubrimiento que incluía un copolímero de poli(láctido-co-caprolactona), después de que el cuerpo de estent había sido expuesto a un ambiente corrosivo durante 2 semanas. Las figuras 6A-6C ilustran que los recubrimientos usados para los cuerpos de estent 610, 620, 630 que no estaban recubiertos inicialmente con una película hidrotérmica fueron ineficaces para retrasar la corrosión una cantidad de tiempo aceptable.

Como otro ejemplo, la figura 7A ilustra una sección transversal de un estent que tiene un recubrimiento de ALD que comprende nanoláminas de alúmina-zircol directamente sobre el cuerpo de estent, tras ser expuesto a un ambiente corrosivo durante 2 semanas, en contraste, la figura 7B ilustra una sección transversal de un estent que tiene una película de conversión hidrotérmica sobre el cuerpo de estent y un recubrimiento de ALD que comprende nanoláminas de alúmina-zircol sobre la película de conversión hidrotérmica que cubre el cuerpo de estent, tras ser expuesto a un ambiente corrosivo durante 2 semanas. Como se ilustra, el estent que tiene tanto la película de conversión hidrotérmica y como el recubrimiento de ALD retrasó más eficazmente la corrosión en el punto temporal de la semana 2.

Como otro ejemplo de la eficacia del recubrimiento el cuerpo de estent tanto con una película hidrotérmica como un recubrimiento de parileno, la figura 8A ilustra una sección transversal de un estent desplegado que tiene un cuerpo de estent que comprende AE42, una película de conversión hidrotérmica que encapsula el cuerpo de estent, y un recubrimiento de parileno que encapsula el cuerpo de estent recubierto con la película de conversión hidrotérmica tras ser expuesto a un ambiente corrosivo durante 81 días. La figura 8B ilustra una sección transversal de un estent no desplegado que tiene un cuerpo de estent que comprende AE42, una película de conversión hidrotérmica que encapsula el cuerpo de estent, y un recubrimiento de parileno que encapsula el cuerpo de estent recubierto con la película de conversión hidrotérmica tras ser expuesto a un ambiente corrosivo durante 126 días. Como se ilustra, en el cuerpo de estent queda una cantidad significativa de la aleación AE42.

Se ha encontrado que la combinación de películas de conversión de óxido de magnesio con una capa secundaria proporciona un método para ralentizar y/o retrasar la corrosión de los estents. No se desea impedir completamente la corrosión, ya que es necesario que los estents se degraden en menos de, por ejemplo, un año. Es deseable una corrosión lenta uniforme, y no es deseable una corrosión focal.

Las películas hidrotérmicas han demostrado ser ineficaces para ralentizar la corrosión cuando se usan juntas en cuerpos de estent. De manera similar, opciones de polímeros (degradables y no degradables o estables) y

deposición de capa atómica (ALD) también han demostrado ser ineficaces cuando se usan solas sobre cuerpos de estent. Adicionalmente, se ha encontrado que las combinaciones de recubrimientos de polímero y parileno, y anodización y un recubrimiento de polímero no son opciones eficaces, ya que la corrosión empieza en menos de 26 días.

- 5 Como se ha descrito anteriormente, realizaciones de la invención proporcionan una combinación de una película de conversión hidrotérmica con un sobrerrecubrimiento secundario a fin de lograr una corrosión lenta uniforme que puede permitir que un estent bioabsorbible mantenga la integridad mecánica durante 3-6 meses, y se degrade completamente en menos de un año. Otras combinaciones de tratamientos no se han encontrado exitosas para ralentizar la corrosión a un nivel aceptable para aplicaciones de estent, pero se han encontrado eficaces
- 10 combinaciones con una capa de base hidrotérmica. Por ejemplo, cuando se usan películas hidrotérmicas en combinación con parileno, los estents pueden durar más de 126 días en un ambiente corrosivo. Una combinación de un polímero degradable y ALD también ha mostrado prevención prolongada contra la corrosión, en comparación con películas hidrotérmicas y recubrimientos por sí mismos, así como una corrosión más uniforme.

- 15 Si bien anteriormente se han descrito realizaciones específicas de la invención, se apreciará que la invención puede ser puesta en práctica de otro modo a como se describe. Las descripciones anteriores pretenden ser ilustrativas, no limitativas. Por ejemplo, aunque las aleaciones y recubrimientos se describen como usados para hacer un estent, se debe apreciar que también se pueden fabricar otros dispositivos médicos con dichas aleaciones y recubrimientos según realizaciones de la invención. Adicionalmente, aunque AE42 fue la aleación que se usó para fabricar estents según realizaciones de la invención, se pueden usar otras aleaciones, particularmente aleaciones de magnesio.
- 20 Será evidente para el experto en la técnica que se pueden hacer modificaciones a la invención que se describe sin alejarse del alcance de las reivindicaciones presentadas a continuación.

REIVINDICACIONES

1. Un estent (100) que comprende:
un metal bioabsorbible;
- 5 una película de conversión hidrotérmica (210) que cubre el metal bioabsorbible; y
un recubrimiento (220) que cubre la película de conversión hidrotérmica.
2. El estent (100) según la reivindicación 1, en donde el metal bioabsorbible comprende una aleación de magnesio.
3. El estent (100) según la reivindicación 2, en donde la aleación de magnesio comprende 90-98 % en peso de magnesio, 0-6 % en peso de aluminio, 0-2 % en peso de cinc, y 0-3 % de metal de tierra rara.
- 10 4. El estent (100) según la reivindicación 2, en donde la película de conversión hidrotérmica (210) comprende al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en: hidróxido de magnesio y óxido de magnesio.
5. El estent (100) según la reivindicación 1, en donde el recubrimiento (220) comprende un polímero no biodegradable; en donde opcionalmente el polímero no biodegradable se selecciona del grupo que consiste en: parileno, polimetacrilatos y poliuretano.
- 15 6. El estent (100) según la reivindicación 1, en donde el recubrimiento (220) comprende un polímero biodegradable; en donde opcionalmente el polímero biodegradable es un homopolímero o un copolímero que comprende poliláctido, poli(láctido-co-caprolactona), poli(DL-láctido-co-caprolactona), o poli(carbonato de trimetileno).
7. El estent (100) según la reivindicación 1, en donde el recubrimiento (220) comprende un recubrimiento de deposición de capa atómica biodegradable (220); en donde opcionalmente
- 20 el recubrimiento de deposición de capa atómica biodegradable (220) comprende nanoláminas de zirconio, nanoláminas alternas de alúmina-zirconio, o nanoláminas alternas de circonio-zirconio.
8. El estent (100) según la reivindicación 1, en donde la película de conversión hidrotérmica (210) encapsula el metal bioabsorbible.
9. El estent (100) según la reivindicación 1, en donde el recubrimiento (220) encapsula la película de conversión hidrotérmica (210) y el metal bioabsorbible, y/o el recubrimiento (220) comprende una sustancia terapéutica.
- 25 10. Un método para fabricar un estent (100), el método comprende:
formar un cuerpo de estent que comprende un metal bioabsorbible;
formar una película de conversión hidrotérmica (210) sobre superficies del cuerpo de estent; y
recubrir (220) la película de conversión hidrotérmica (210) con un sobrerrecubrimiento.
- 30 11. El método según la reivindicación 10, en donde el metal bioabsorbible comprende una aleación de magnesio; en donde opcionalmente la aleación de magnesio comprende 90-98 % en peso de magnesio, 0-6 % en peso de aluminio, 0-2 % en peso de cinc, y 0-3 % de metal de tierra rara; en donde opcionalmente la película de conversión hidrotérmica (210) comprende al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de magnesio y óxido de magnesio.
- 35 12. El método según la reivindicación 10, en donde el sobrerrecubrimiento comprende un polímero no biodegradable; en donde opcionalmente el polímero no biodegradable se selecciona del grupo que consiste en: parileno, polimetacrilatos y poliuretano.
13. El método según la reivindicación 10, en donde el sobrerrecubrimiento comprende un polímero biodegradable; en donde opcionalmente el polímero biodegradable es un homopolímero o un copolímero que comprende poliláctido, poli(láctido-co-caprolactona), poli(DL-láctido-co-caprolactona), o poli(carbonato de trimetileno).
- 40 14. El método según la reivindicación 10, en donde el recubrimiento (220) comprende un recubrimiento de deposición de capa atómica biodegradable (220); en donde opcionalmente el recubrimiento de deposición de capa atómica biodegradable (220) comprende nanoláminas de zirconio, nanoláminas alternas de alúmina-zirconio, o nanoláminas alternas de circonio-zirconio.
- 45 15. El método según la reivindicación 10, en donde el sobrerrecubrimiento comprende una sustancia terapéutica.

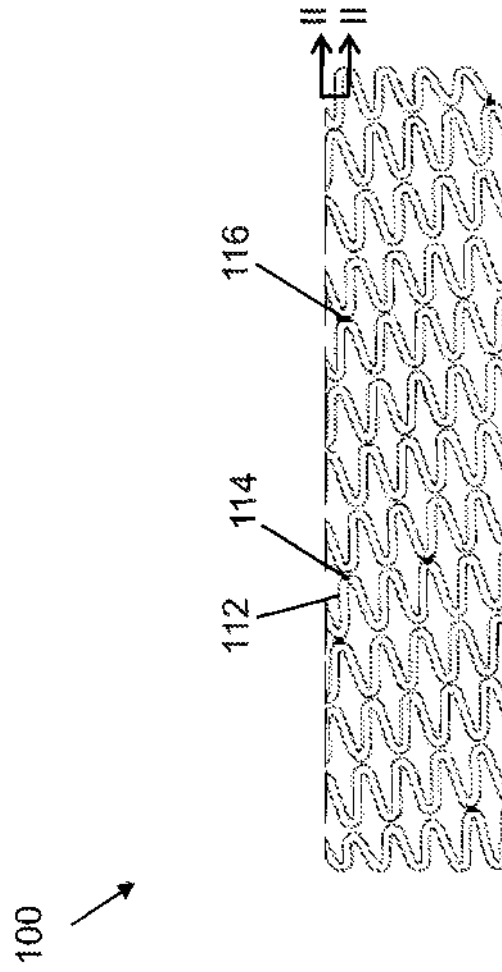


FIG. 1

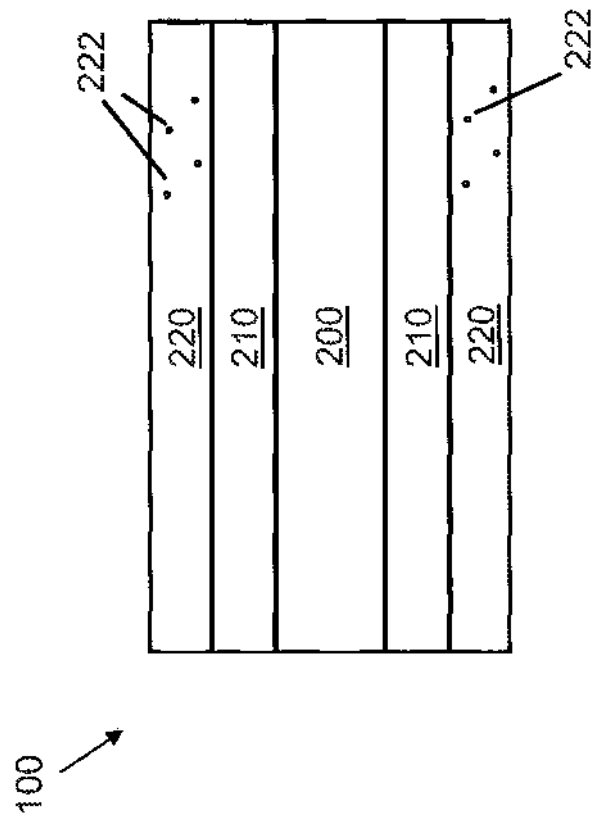


FIG. 2

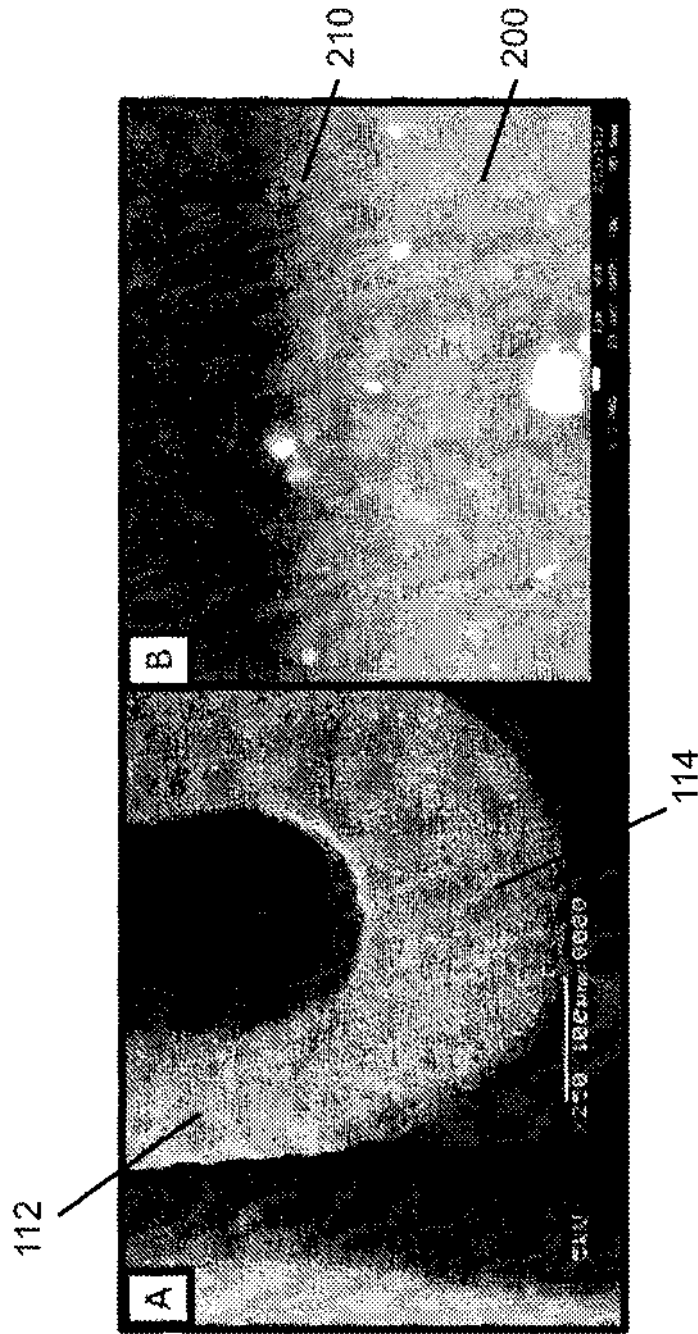


FIG. 3

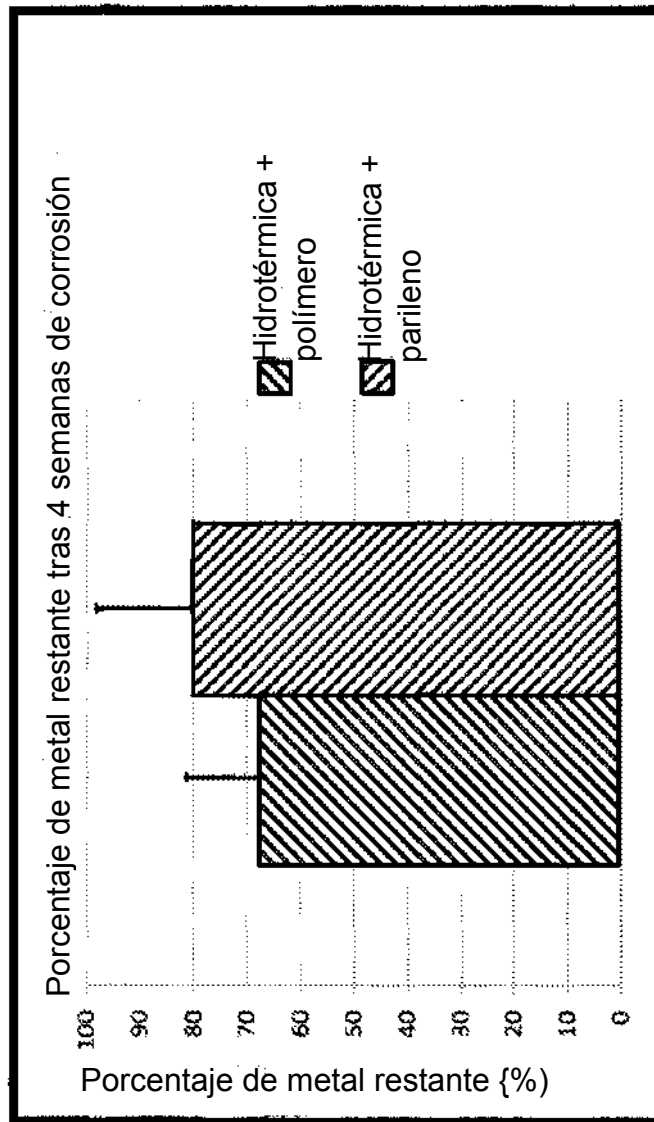


FIG. 5

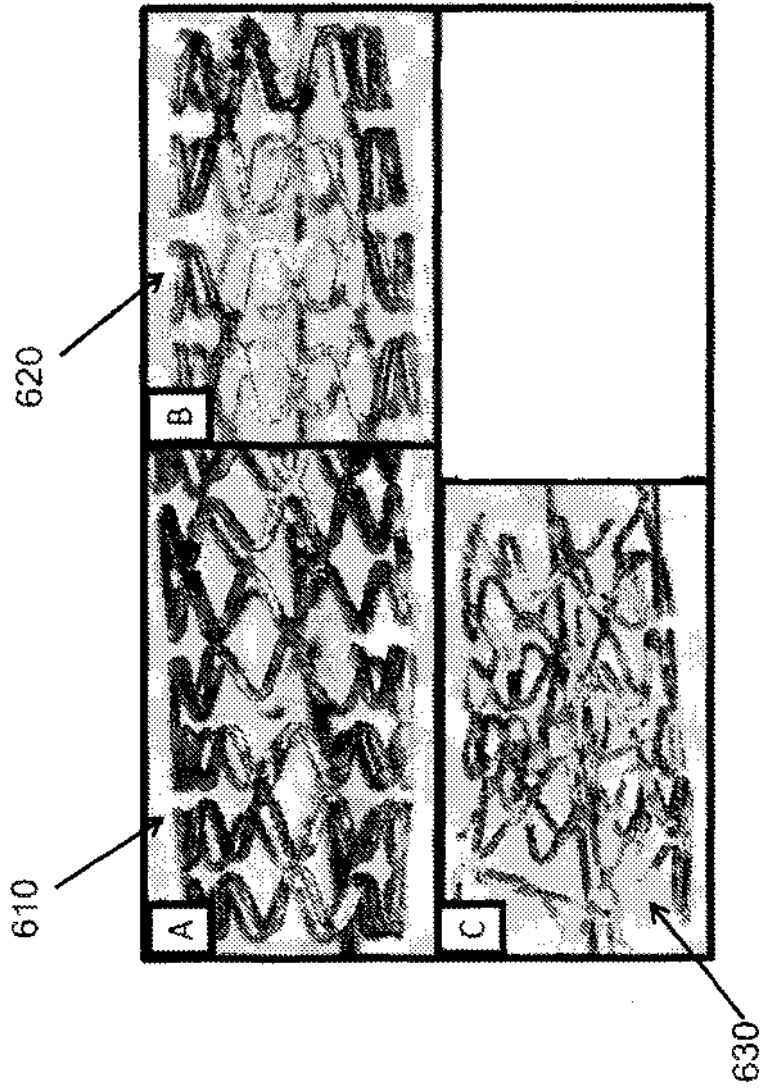


FIG. 6

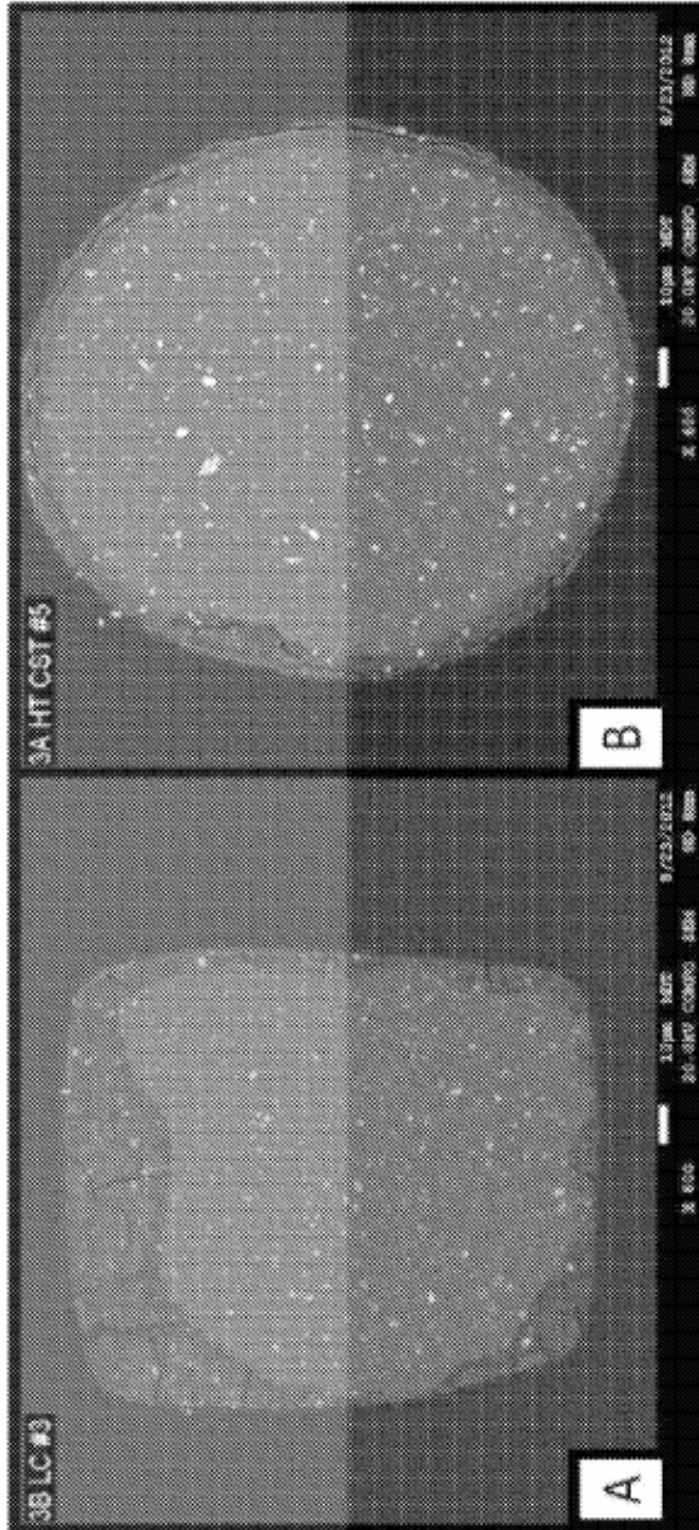


FIG. 7

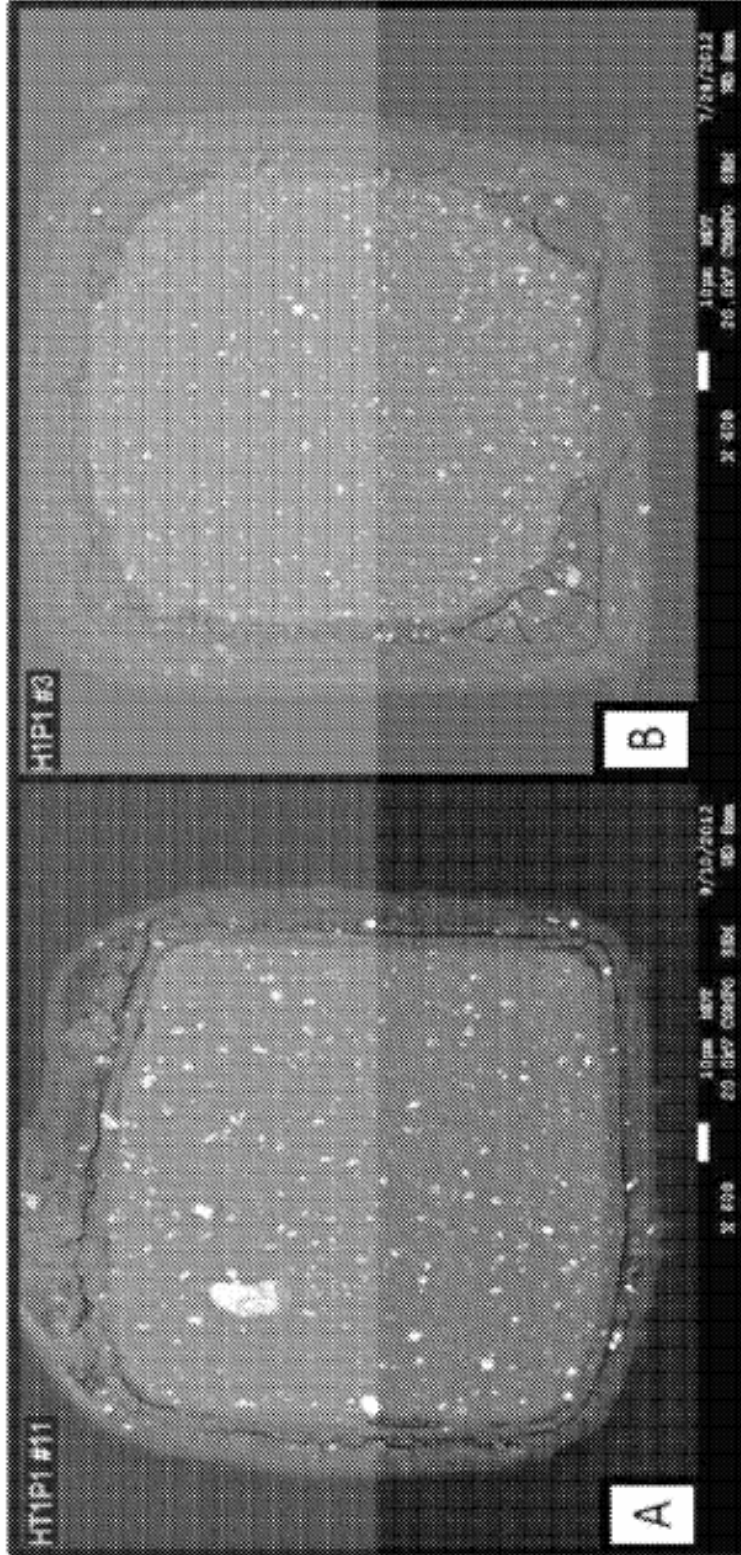


FIG. 8