

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 668**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/02** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

**A61L 31/16** (2006.01)

**A61F 2/90** (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2014 E 14193763 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2875833**

54 Título: **Dispositivos y procedimientos médicos antitrombogénicos**

30 Prioridad:

**22.11.2013 US 201314087459**

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

**04.12.2018**

73 Titular/es:

**COVIDIEN LP (100.0%)  
15 Hampshire Street  
Mansfield, MA 02048, US**

72 Inventor/es:

**SHEU, MIN-SHYAN;  
MA, XIAODONG;  
WAINWRIGHT, JOHN;  
ERAMO, LINCOLN y  
LI, JUNWEI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 692 668 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 y procedimientos médicos antitrombogénicos

### Antecedentes

5 Las paredes de la vasculatura, en particular las paredes arteriales, pueden desarrollar áreas de debilidad y/o dilatación llamadas aneurismas. La ruptura de ciertos aneurismas, por ejemplo, aneurismas de la aorta abdominal y aneurismas encefálicos o cerebrales en la neurovasculatura puede causar hemorragia y muerte. Los aneurismas se tratan en general excluyendo la parte debilitada del vaso de la circulación arterial. Para tratar un aneurisma cerebral, dicha exclusión puede conseguirse por: (i) pinzamiento quirúrgico, donde se fija una pinza metálica en torno a la base del aneurisma; (ii) empaquetado del aneurisma con pequeñas espirales de alambre flexible (micro-espirales);  
10 (iii) uso de materiales embólicos para "rellenar" un aneurisma; (iv) uso de balones o espirales desprendibles para ocluir el vaso principal que irriga el aneurisma; y/o (v) uso de endoprótesis intravasculares, incluyendo una terapia de desviación del flujo.

15 Las endoprótesis incluyen prótesis generalmente tubulares que se expanden radialmente o de otro modo dentro de un vaso o una luz para proporcionar terapia o soporte frente al bloqueo del vaso. Pueden usarse endoprótesis de diversa construcción, que incluyen endoprótesis metálicas expansibles con balón, endoprótesis metálicas trenzadas de autoexpansión, endoprótesis metálicas anudadas, endoprótesis en espiral, endoprótesis enrolladas y similares. También se usan endoprótesis-injertos, que incluyen un material de injerto tubular soportado por una endoprótesis metálica.

20 Se han aplicado recubrimientos a los dispositivos médicos para impartir propiedades de lubricación y/o antiadhesivas y actuar como depósitos para la liberación de agentes bioactivos. Dado que los dispositivos médicos, especialmente los que poseen superficies irregulares y/o rugosas, pueden conducir a la formación de un trombo, pueden aplicarse recubrimientos a estos dispositivos médicos para reducir la formación de trombos. La adherencia de estos recubrimientos al sustrato usado para formar el dispositivo puede ser difícil, y en algunos casos se produce deslaminación.

25 El documento US-2011/027757 A1 describe un dispositivo médico, por ejemplo una endoprótesis que tiene excelentes características antitrombóticas que comprende un sustrato capaz de formar grupos hidroxilo y una capa de material biocompatible laminada sobre el sustrato formada a partir de un polímero que contiene grupos fosforilcolina donde el sustrato y la capa de material biocompatible están unidos por medio de una capa de aglutinante formada con sílice que está unida de forma covalente con el grupo hidroxilo y el material biocompatible.  
30 Para formar grupos hidroxilo, la superficie se trata con un ácido tal como ácido nítrico. La capa de material biocompatible tiene de 10 a 500 nm. El sustrato puede ser una aleación de cobalto-cromo.

### Resumen

35 El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento se refiere a dispositivos médicos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) por terapia (o para diagnóstico).

De acuerdo con ciertas realizaciones en la presente descripción, se proporciona un dispositivo médico (por ejemplo, una endoprótesis) que tiene capa o capas exteriores en el mismo que proporcionan al dispositivo una trombogénesis reducida tal como se define en la reivindicación 1.

40 También se describen los sistemas que usan los dispositivos médicos de la presente descripción. En los ejemplos, un sistema de la presente descripción incluye un sistema para tratar un aneurisma. Dicho sistema incluye un conjunto de núcleo configurado para su inserción en un vaso sanguíneo, teniendo el conjunto de núcleo un segmento distal; un cuerpo tubular expansible realizado por el segmento distal del conjunto de núcleo, teniendo el cuerpo tubular una pluralidad de filamentos trenzados configurados para ser implantados en un vaso sanguíneo,  
45 incluyendo los filamentos trenzados un metal tal como platino, cobalto, cromo, níquel, aleaciones de los mismos y combinaciones de los mismos; donde los filamentos tienen una superficie exterior que incluye una fosforilcolina; y donde la fosforilcolina tiene un grosor de menos de 100 nanómetros.

50 Se proporcionan también procedimientos para tratar problemas médicos con los dispositivos de la presente descripción. En los ejemplos, un procedimiento de la presente descripción incluye un procedimiento de tratamiento de un aneurisma formado en una pared de un vaso sanguíneo principal. Dicho procedimiento incluye el despliegue del cuerpo tubular de un dispositivo médico de la presente descripción en el vaso sanguíneo principal de manera que una pared lateral del dispositivo médico se extiende a través de un cuello del aneurisma, provocando así una trombosis en el aneurisma.

55 En otros ejemplos, un procedimiento de tratamiento de un aneurisma formado en una pared de un vaso sanguíneo principal de un paciente incluye el despliegue de una endoprótesis metálica de desviación del flujo que tiene una superficie exterior de fosforilcolina de menos de 100 nanómetros de grosor en el vaso sanguíneo principal a través

del cuello del aneurisma, de manera que se trata el aneurisma; y (a) la prescripción al paciente de un protocolo reducido de medicación antiplaquetaria, en comparación con un protocolo que se prescribiría al paciente si se desplegara en el paciente una endoprótesis por lo demás similar que careciera de la superficie exterior de fosforilcolina, o bien (b) la decisión de no prescribir al paciente ninguna medicación antiplaquetaria.

- 5 En otros ejemplos más, un procedimiento de tratamiento de un aneurisma formado en una pared de un vaso sanguíneo principal de un paciente incluye el despliegue de una endoprótesis de desviación del flujo en el vaso sanguíneo principal a través del cuello del aneurisma, de manera que se trata el aneurisma, teniendo al menos una parte de la endoprótesis una superficie exterior de fosforilcolina de menos de 100 nanómetros de grosor, de manera que la endoprótesis muestra una concentración de trombina máxima que es inferior a 0,8 veces la concentración de trombina máxima de una endoprótesis por lo demás similar que carece de la superficie exterior de fosforilcolina; y (a)
- 10 la prescripción al paciente de un protocolo reducido de medicación antiplaquetaria, en comparación con un protocolo que se prescribiría al paciente si la endoprótesis por lo demás similar que carece de la superficie exterior de fosforilcolina se desplegara en el paciente, o (b) la decisión de no prescribir al paciente ninguna medicación antiplaquetaria.
- 15 La tecnología objeto se ilustra, por ejemplo, de acuerdo con varios aspectos descritos a continuación. Por comodidad se describen varios ejemplos de aspectos de la tecnología objeto como cláusulas numeradas (1, 2, 3, etc.). Estas cláusulas se proporcionan a modo de ejemplos y no limitan la tecnología objeto. Debe observarse que cualquiera de las cláusulas dependientes puede combinarse en cualquier combinación, y colocarse en una cláusula independiente respectiva, por ejemplo, la cláusula 1 o la cláusula 5. Las demás cláusulas pueden presentarse de una manera similar.
- 20

Cláusula 1. Un dispositivo médico, que comprende:

un cuerpo tubular expansible que comprende una pluralidad de filamentos trenzados configurados para ser implantados en un vaso sanguíneo, donde los filamentos trenzados tienen una superficie exterior que comprende una fosforilcolina, comprendiendo la pluralidad de filamentos trenzados:

- 25 filamentos de platino o aleación de platino, donde los filamentos de platino o aleación de platino poseen la fosforilcolina unida químicamente de forma directa a los filamentos de platino o aleación de platino, y
- filamentos de aleación de cobalto-cromo, donde los filamentos de aleación de cobalto-cromo poseen una capa intermedia de silano entre los filamentos de aleación de cobalto-cromo y la fosforilcolina; y
- donde la fosforilcolina tiene un grosor de menos de 100 nanómetros.

- 30 Cláusula 2. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde la fosforilcolina se selecciona del grupo que consiste en 2-metacrililoioxietilfosforilcolina, 2-acrililoioxietilfosforilcolina y fosforilcolinas basadas en monómeros tales como fosfato de 2-(met)acrililoioxietil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 3-(met)acrililoioxipropil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 4-(met)acrililoioxibutil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 5-(met)acrililoioxipentil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 6-(met)acrililoioxihexil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoioxietil-2'-(trietilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoioxietil-2'-(tripropilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoioxietil-2'-(tributilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoioxipropil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoioxibutil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoioxipentil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoioxihexil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoioxietil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 3-(met)acrililoioxipropil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 4-(met)acrililoioxibutil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 5-(met)acrililoioxipentil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 6-(met)acrililoioxihexil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 2-(met)acrililoioxietil-4'-(trimetilamonio)butilo, fosfato de 3-(met)acrililoioxipropil-4'-(trimetilamonio)butilo, fosfato de 4-(met)acrililoioxibutil-4'-(trimetilamonio)butilo, fosfato de 5-(met)acrililoioxipentil-4'-(trimetilamonio)butilo, fosfato de 6-(met)acrililoioxihexil-4'-(trimetilamonio)butilo y combinaciones de los mismos.

- Cláusula 3. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde la fosforilcolina comprende un copolímero que tiene un grupo químico reactivo.
- 45

Cláusula 4. El dispositivo médico de la cláusula 3, donde el grupo químico reactivo se selecciona del grupo que consiste en amina, hidroxilo, epoxi, silano, aldehído, carboxilato y tiol.

- Cláusula 5. El dispositivo médico de la cláusula 4, donde el silano se selecciona del grupo que consiste en 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano, 2-(3,4-epoxiciclohexil)etil-trietoxisilano, 2-(3,4-epoxiciclohexil)etil-trimetoxisilano, (3-glicidoxipropil)trimetoxisilano, (3-glicidoxipropil)trietoxisilano, 5,6-epoxihexiltrietoxisilano, (3-glicidoxipropil)metildietoxisilano, (3-glicidoxipropil)metildimetoxisilano, (3-glicidoxipropil)dimetilettoxisilano, 3-isocianatopropiltrimetoxisilano, (isocianatometil)metildimetoxisilano, 3-isocianatopropiltrimetoxisilano, isocianurato de tris(3-trimetoxisililpropilo), carbamato de (3-trietoxisililpropil)-t-butilo, carbamato de trietoxisililpropiletilo, 3-tiocianatopropiltrimetoxisilano y combinaciones de los mismos.
- 50

- Cláusula 6. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde la fosforilcolina, o un polímero o copolímero de la misma, está químicamente unida a un silano sobre los filamentos de aleación de cobalto-cromo.
- 55

Cláusula 7. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde la fosforilcolina, o el polímero o copolímero de la misma, está unida de forma covalente a un silano sobre los filamentos de aleación de cobalto-cromo.

5 Cláusula 8. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde el cuerpo tubular tiene una pared lateral formada por los filamentos trenzados, teniendo la pared lateral una pluralidad de poros en la misma, estando la pluralidad de poros dimensionada para inhibir el flujo de sangre a través de la pared lateral en un aneurisma en un grado suficiente para conducir a trombosis y curación del aneurisma cuando el cuerpo tubular está colocado en un vaso sanguíneo y adyacente al aneurisma.

10 Cláusula 9. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde el cuerpo tubular tiene una pared lateral formada por los filamentos trenzados, teniendo la pared lateral una pluralidad de poros en la misma, teniendo la pluralidad de poros un tamaño de poro medio que es inferior o igual a 500 micrómetros.

Cláusula 10. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde el cuerpo tubular está termofijado de manera que los filamentos se encuentran en su configuración de mínima tensión en el cuerpo tubular.

Cláusula 11. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde la superficie exterior es la superficie más externa de los filamentos.

15 Cláusula 12. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde el dispositivo médico comprende una endoprótesis.

Cláusula 13. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde la fosforilcolina tiene un grosor de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 nanómetros.

Cláusula 14. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde el cuerpo tubular es de autoexpansión.

20 Cláusula 15. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde el dispositivo es menos trombogénico que un dispositivo idéntico cuyos filamentos trenzados son completamente sólo de metal.

Cláusula 16. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde el dispositivo muestra un tiempo transcurrido antes de la formación de trombina máxima que es al menos 1,5 veces el tiempo transcurrido antes de la formación de trombina máxima para un dispositivo idéntico cuyos filamentos trenzados son completamente sólo de metal.

25 Cláusula 17. El dispositivo médico de la cláusula 1, donde el dispositivo muestra una concentración de trombina máxima que es inferior a 0,8 veces la concentración de trombina máxima para un dispositivo idéntico cuyos filamentos trenzados son completamente sólo de metal.

30 A continuación, se expondrán en la descripción las características y ventajas adicionales de la tecnología objeto, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica de la tecnología objeto. Las ventajas de la tecnología objeto serán realizadas y obtenidas mediante la estructura señalada en particular en la descripción por escrito y las realizaciones de la misma, así como en los dibujos adjuntos.

Se entenderá que tanto la descripción general precedente como la siguiente descripción detallada son ilustrativas y explicativas y pretenden proporcionar una explicación adicional de la tecnología objeto.

#### **Breve descripción de los dibujos**

35 Los dibujos adjuntos, que se incluyen para proporcionar una comprensión adicional de la tecnología objeto y se incorporan en y constituyen una parte del presente documento, ilustran aspectos ilustrativos de la descripción y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la tecnología objeto.

La Figura 1 es una vista lateral de una endoprótesis que incluye una capa exterior en la misma, de acuerdo con algunas realizaciones.

40 La Figura 2A es una vista ampliada de la endoprótesis mostrada en la Figura 1, de acuerdo con algunas realizaciones.

Las Figuras 2B-2C son vistas en detalle de un poro de la endoprótesis de la Figura 1, en varias condiciones.

#### **Descripción detallada**

45 En la siguiente descripción detallada se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de la tecnología objeto. Debe entenderse que la tecnología objeto puede ponerse en práctica sin algunos de estos detalles específicos. En otros casos, no se han mostrado en detalle estructuras y técnicas bien conocidas para no oscurecer la tecnología objeto. Además, aunque la presente descripción puede referirse a realizaciones en las que el aparato es una endoprótesis, los aspectos de las realizaciones descritas en el presente documento pueden usarse con cualquier dispositivo implantable, tales como espirales, filtros, soportes, dispositivos de asistencia ventricular, endoprótesis de autoexpansión y expansibles con balón, y otros dispositivos.

50 La presente descripción proporciona dispositivos que tienen recubrimientos, tratamientos de superficie y/o capas en

los mismos, así como realizaciones para aplicar recubrimientos/tratamientos de superficie/capas a los dispositivos médicos. Los sustratos usados para formar dispositivos médicos de acuerdo con la presente descripción pueden estar hechos de cualquier sustancia adecuada, que incluye materiales inertes tales como metales, vidrio, cerámica, combinaciones de los mismos, y similares.

5 En las realizaciones, los sustratos de la presente descripción pueden estar hechos de materiales inertes tales como vidrio, cerámica y/o metales. Los metales adecuados incluyen oro, plata, cobre, acero, aluminio, titanio, cobalto, cromo, platino, níquel, aleaciones de los mismos, combinaciones de los mismos y similares. Las aleaciones adecuadas incluyen níquel-titanio (por ejemplo, nitinol), cobalto-níquel, cobalto-cromo y platino-tungsteno. Una aleación basada en cobalto adecuada es 35N LT™ disponible en Fort Wayne Metals de Fort Wayne, Indiana, EE. UU.

De acuerdo con algunas realizaciones descritas en el presente documento, se proporciona un dispositivo médico (por ejemplo, endoprótesis) que tiene una trombogénesis reducida. Dicho dispositivo está trenzado y puede tener una sección de desviación del flujo.

15 Los dispositivos médicos de la presente descripción pueden incluir una o más capas de polímero en los mismos. La presente descripción proporciona el uso de silanos para formar una capa intermedia opcional que se une al sustrato. En las realizaciones, las capas de polímero, capas de agentes bioactivos, combinaciones de las mismas, y similares, pueden aplicarse a continuación y unirse directamente al sustrato y/o a cualquier capa intermedia de silano.

20 Los silanos que pueden usarse en la formación de la capa de silano opcional pueden tener al menos un grupo funcional que incluye, pero no se limita a, acrilato, metacrilato, aldehído, amino, epoxi, éster, combinaciones de los mismos, y similares. En las realizaciones, los silanos adicionales que pueden usarse para formar la capa de silano incluyen, pero no se limitan a, 3-glicidiloxipropil-trimetoxisilano (GPTS), 2-(3,4-epoxiciclohexil)etil-trietoxisilano, 2-(3,4-epoxiciclohexil)etil-trimetoxisilano, (3-glicidoxipropil)trimetoxisilano, (3-glicidoxipropil)trietoxisilano, 5,6-epoxihexiltrietoxisilano, (3-glicidoxipropil)metildietoxisilano, (3-glicidoxipropil)metildimetoxisilano, (3-glicidoxipropil)dimetiletoxosilano, 3-isocianatopropiltrietoxisilano, (isocianatometil)metildimetoxisilano, 3-isocianatopropiltrimetoxisilano, isocianurato de tris(3-trimetoxisililpropilo), carbamato de (3-trietoxisililpropil)-t-butilo, carbamato de trietoxisililpropiletilo, 3-tiocianatopropiltrietoxisilano, combinaciones de los mismos, y similares.

30 En las realizaciones, los silanos usados para formar la capa de silano pueden estar en solución, que a continuación se aplica al sustrato. Los disolventes adecuados para formar la solución incluyen, por ejemplo, etanol, tolueno, agua, agua desionizada, metanol, alcohol isopropílico, n-butanol, dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo, acetato de éter monometílico de propilenglicol (acetato PM), tolueno, cloroformo, diclorometano, combinaciones de los mismos, y similares. Los disolventes pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 99,9% en peso de la solución, en realizaciones de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 99,8% en peso de la solución. En algunas realizaciones, la solución puede incluir etanol y agua en una proporción de aproximadamente el 95%/5%. El silano puede estar en solución a una concentración de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 99,9%, en realizaciones de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 50%.

En las realizaciones, una solución adecuada para aplicar una capa de silano puede incluir GPTS en el 95%/5% de etanol/agua.

40 Para aplicar la capa de polímero y/o la capa de silano opcional al sustrato, puede ser deseable primero limpiar la superficie del sustrato. Por ejemplo, la superficie del sustrato puede someterse primero a sonicación y limpiarse con un disolvente adecuado tal como acetona, alcohol isopropílico, etanol, metanol, combinaciones de los mismos, y similares. La sonicación puede producirse durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos, en realizaciones de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 15 minutos. Sin embargo, en realizaciones, la sonicación puede producirse durante periodos más prolongados, hasta 1 hora, hasta 2 horas o más de 2 horas. Los disolventes usados en la sonicación/limpieza pueden aplicarse en forma de mezclas, o pueden aplicarse disolventes individuales en secuencia, una o más veces. La sonicación puede producirse a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 21°C, o a temperaturas de aproximadamente 18°C a aproximadamente 55°C, en realizaciones de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C, en realizaciones de aproximadamente 45°C.

50 Después de la limpieza, los sustratos pueden someterse a un tratamiento para potenciar la formación de grupos hidroxilo (a veces denominado en el presente documento hidroxilación). La superficie del sustrato puede ser hidroxilada sometiendo la superficie a un tratamiento con hidróxido de sodio, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, hidróxido de amonio, peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de terc-butilo, dicromato de potasio, ácido perclórico, plasma en oxígeno, plasma en agua, descarga de corona, ozono, UV, combinaciones de los mismos, y similares. El material usado para hidroxilación puede estar a una concentración de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 100%, en realizaciones de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25%, en realizaciones de aproximadamente el 20%. La hidroxilación puede ocurrir durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 2,5 horas, o más de 2,5 horas, en realizaciones de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas, en realizaciones de aproximadamente 1,5 horas, a

temperatura ambiente. La hidroxilación también puede ocurrir con agitación de aproximadamente 100 a aproximadamente 160 revoluciones por minuto (rpm), en realizaciones de aproximadamente 120 a aproximadamente 140 rpm, en realizaciones de aproximadamente 130 rpm.

5 Después de la hidroxilación, el sustrato puede aclararse con un material adecuado, tal como agua desionizada, etanol, metanol, combinaciones de los mismos, y similares.

A continuación, el sustrato hidroxilado puede tratarse con el polímero y/o silanos descritos anteriormente. Por ejemplo, en realizaciones, el sustrato puede sumergirse en una solución que incluye el silano durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 3,5 horas, en realizaciones de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, en realizaciones durante aproximadamente 2 horas, a temperatura ambiente.

10 La solución de silano que posee el sustrato también puede someterse a agitación a una velocidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 160 revoluciones por minuto (rpm), en realizaciones de aproximadamente 120 a aproximadamente 140 rpm, en realizaciones de aproximadamente 130 rpm.

15 Después de la inmersión en los materiales de silano, a continuación, el sustrato puede sumergirse en, o pulverizarse con, un material adecuado, tal como etanol, tolueno, agua desionizada, metanol, alcohol isopropílico, n-butanol, dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo, acetato PM, tolueno, cloroformo, diclorometano, combinaciones de los mismos, y similares, de una vez a aproximadamente 5 veces, en realizaciones aproximadamente 3 veces. El sustrato con los silanos en el mismo puede calentarse a continuación a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 150°C, en realizaciones de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C, en realizaciones de aproximadamente 80°C. El calentamiento puede producirse durante un tiempo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 25 minutos, o más de 25 minutos, en realizaciones de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 20 minutos, en realizaciones aproximadamente 15 minutos.

En el lugar en que se aplica a un sustrato, la capa de silano puede tener un grosor de menos de 50 nanómetros, o menos de 20 nanómetros, o menos de 10 nanómetros, en realizaciones de aproximadamente 1 nanómetro a aproximadamente 10 nanómetros.

25 Una vez formada la capa de silano opcional, el dispositivo médico puede tratarse con componentes adicionales para formar una capa exterior sobre la capa de silano. Por ejemplo, los agentes bioactivos pueden unirse a grupos funcionales libres de la capa de silano. De forma similar, los materiales poliméricos y/o monoméricos pueden unirse a grupos funcionales libres en el sustrato y/o la capa de silano opcional, con o sin agentes bioactivos.

30 Los materiales poliméricos y/o monoméricos adecuados que pueden usarse para formar una capa exterior en el dispositivo médico de la presente descripción, uniéndose al sustrato, la capa de silano opcional descrita anteriormente, o ambos, incluyen cualquier material adecuado para su uso en el dispositivo médico. Dichos materiales pueden proporcionar propiedades deseables al dispositivo médico, que incluyen trombogénesis reducida, lubricidad, administración de fármacos, suministro de proteínas o ADN, prevención de reestenosis, adhesión de células y proteínas, lubricidad, suministro de ARN y/o genes, antimicrobianos, ausencia de incrustaciones, promoción de la endotelización, combinaciones de los mismos, y similares.

35 En las realizaciones, los materiales poliméricos y/o monoméricos que pueden unirse al sustrato y/o capa de silano opcional, y usarse para formar una capa exterior en el dispositivo médico de la presente descripción, incluyen fosforilcolinas. Las fosforilcolinas adecuadas incluyen 2-metacriloiloxietilfosforilcolina (MPC), 2-acriloiloxietilfosforilcolina, y similares, y combinaciones de las mismas. Pueden usarse otras fosforilcolinas, que incluyen fosforilcolinas basadas en monómeros que incluyen, pero no se limitan a, fosfato de 2-(met)acriloiloxietil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 3-(met)acriloiloxipropil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 4-(met)acriloiloxibutil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 5-(met)acriloiloxipentil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 6-(met)acriloiloxihexil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acriloiloxietil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acriloiloxietil-2'-(tripropilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acriloiloxietil-2'-(tributilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acriloiloxipropil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acriloiloxibutil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acriloiloxipentil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acriloiloxihexil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acriloiloxietil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 3-(met)acriloiloxipropil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 4-(met)acriloiloxibutil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 5-(met)acriloiloxipentil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 6-(met)acriloiloxihexil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 2-(met)acriloiloxietil-4'-(trimetilamonio)butilo, fosfato de 3-(met)acriloiloxipropil-4'-(trimetilamonio)butilo, fosfato de 4-(met)acriloiloxibutil-4'-(trimetilamonio)butilo, fosfato de 5-(met)acriloiloxipentil-4'-(trimetilamonio)butilo, fosfato de 6-(met)acriloiloxihexil-4'-(trimetilamonio)butilo y combinaciones de los mismos. Tal como se usa en el presente documento, "(met)acrililo" incluye grupos metacrililo y/o acrililo. Dichas fosforilcolinas incluyen las disponibles comercialmente como LIPIDURE<sup>®</sup> MPC (que incluyen por ejemplo LIPIDURE<sup>®</sup>-NH01, una MPC reactiva) de NOF Corporation de Tokio, Japón. Las fosforilcolinas pueden incluir fosforilcolinas reactivas, por ejemplo, en forma de un copolímero de fosforilcolina y un grupo químico reactivo. El grupo reactivo puede ser, por ejemplo, amina, hidroxilo, epoxi, silano, aldehído, carboxilato o tiol.

En las realizaciones, las fosforilcolinas usadas para formar la capa de polímero pueden estar en solución, que a continuación se aplica al sustrato y/o la capa de silano opcional. Los disolventes adecuados para formar la solución

que posee el polímero, tales como las fosforilcolinas anteriores, incluyen, por ejemplo, etanol, agua, agua desionizada, metanol, alcohol isopropílico, n-butanol, dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo, acetato PM, tolueno, cloroformo, diclorometano, combinaciones de los mismos, y similares. El polímero puede estar presente en cantidades de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 95% en peso de la solución, en realizaciones de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50% en peso de la solución. En algunas realizaciones, la solución puede incluir MPC a una concentración de aproximadamente el 5%.

El polímero puede aplicarse al sustrato y/o capa de silano opcional usando diversos procedimientos, que incluyen inmersión, pulverización, aplicación con pincel, combinaciones de los mismos, y similares. Por ejemplo, en las realizaciones, un sustrato, que posee opcionalmente una capa de silano, puede sumergirse en una solución que incluye el polímero durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 90 segundos, en realizaciones de aproximadamente 45 segundos a aproximadamente 75 segundos, en realizaciones durante aproximadamente 45 segundos, a temperatura ambiente. Puede encontrarse información adicional sobre los procedimientos de aplicación de polímeros en la solicitud de patente de EE. UU. n° serie 13/844.577, presentada el 15 de marzo de 2013, titulada DISPOSITIVOS MÉDICOS RECUBIERTOS Y PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN Y USO DE LOS MISMOS.

Después de la inmersión en la solución de polímero, el sustrato, que ahora posee una capa de polímero unida directamente al sustrato, la capa de silano opcional, o ambos, puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 100°C, en realizaciones de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C, en realizaciones de aproximadamente 80°C. El calentamiento puede producirse durante un tiempo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 45 minutos, o más de 45 minutos, en realizaciones de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 35 minutos, en realizaciones de aproximadamente 30 minutos.

Después del calentamiento, el dispositivo puede lavarse de nuevo. Por ejemplo, el dispositivo puede someterse a sonicación y limpiarse con agua, etanol, metanol, alcohol isopropílico, n-butanol, dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo, acetato PM, tolueno, cloroformo, diclorometano, tolueno, combinaciones de los mismos, y similares. La sonicación puede tener lugar durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos, o más de 10 minutos, en realizaciones de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 8 minutos, en realizaciones durante aproximadamente 5 minutos. La sonicación puede producirse a temperatura ambiente.

Después de esta limpieza, el dispositivo puede aclararse con un material adecuado, tal como agua, metanol, alcohol isopropílico, n-butanol, dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo, acetato PM, tolueno, cloroformo, diclorometano, combinaciones de los mismos, y similares. A continuación, el dispositivo puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 100°C, en realizaciones de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C, en realizaciones de aproximadamente 80°C. El calentamiento puede producirse durante un tiempo de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 25 minutos, o más de 25 minutos, en realizaciones de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 20 minutos, en realizaciones durante aproximadamente 15 minutos.

Tras terminar esta etapa de calentamiento, el dispositivo está ahora preparado para su empaquetado en cualquier material adecuado para su uso en el empaquetado de dispositivos médicos.

La capa de polímero en el dispositivo médico resultante puede tener un grosor menos de aproximadamente 2.000 nanómetros, en realizaciones menos de aproximadamente 1.000 nanómetros, en realizaciones menos de aproximadamente 500 nanómetros, en realizaciones menos de aproximadamente 250 nanómetros, en realizaciones menos de aproximadamente 100 nanómetros, en realizaciones menos de aproximadamente 50 nanómetros, en realizaciones menos de aproximadamente 25 nanómetros, en realizaciones menos de aproximadamente 10 nanómetros, en realizaciones de aproximadamente 1 nanómetro a aproximadamente 100 nanómetros, en realizaciones de aproximadamente 1 nanómetro a aproximadamente 50 nanómetros, en realizaciones de aproximadamente 1 nanómetro a aproximadamente 25 nanómetros, en realizaciones de aproximadamente 1 nanómetro a aproximadamente 10 nanómetros. En las realizaciones, la capa de polímero es la capa más externa, y/o forma la superficie exterior del dispositivo médico y/o cualquier componente que forma el dispositivo, por ejemplo, filamentos que forman una endoprótesis.

Tal como se observa, pueden añadirse agentes bioactivos a un dispositivo médico de la presente descripción, bien como parte del dispositivo y/o bien como parte de la capa o capas aplicadas de acuerdo con la presente descripción. Un "agente bioactivo," tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier sustancia o mezcla de sustancias que proporciona un efecto terapéutico o profiláctico; un compuesto que influye o participa en el crecimiento tisular, el crecimiento celular y/o la diferenciación celular; un compuesto que puede ser capaz de invocar o prevenir una acción biológica tal como una respuesta inmunitaria; o un compuesto que podría desempeñar cualquier otro papel en uno o más procesos biológicos. Pueden incorporarse diversos agentes bioactivos en el dispositivo médico. Por otra parte, puede añadirse cualquier agente que pueda potenciar la reparación tisular, limitar el riesgo de reestenosis y modular las propiedades mecánicas o físicas del dispositivo médico, tal como una endoprótesis, durante la preparación del dispositivo médico. En las realizaciones, el agente bioactivo puede añadirse al polímero usado para formar la capa exterior del dispositivo médico.

5 Los ejemplos de clases de agentes bioactivos que pueden usarse de acuerdo con la presente descripción incluyen antimicrobianos, analgésicos, anestésicos, antihistamínicos, antiinflamatorios, fármacos cardiovasculares, agentes diagnósticos, simpaticomiméticos, colinomiméticos, antimuscarínicos, antiespasmódicos, hormonas, factores de crecimiento, relajantes musculares, bloqueantes neuronales adrenérgicos, antineoplásicos, agentes inmunógenos, inmunosupresores, esteroides, lípidos, lipopolisacáridos, polisacáridos y enzimas. También se contempla el uso de combinaciones de agentes bioactivos.

10 Otros agentes bioactivos que pueden estar en la presente descripción incluyen agentes antiestenóticos, que incluyen paclitaxel, derivados de paclitaxel, rapamicina, everolímús, sirolímús, taxano QP-2, actinomicina D, vincristina, metotrexato, angiopeptina, mitomicina, BCP 678, C-myc antisentido, derivados de sirolímús, tacrolímús, everolímús, ABT-578, biolímús A9, tranilast, dexametasona, metilprednisolona, interferón, leflunomida, ciclosporina, halofuginona, inhibidores de la C-proteinasa, inhibidores de la metaloproteinasa, batimastat, inhibidores de la propilhidroxilasa, VEGF, 17- $\beta$ -estradiol, BCP 671, inhibidores de la HMG CoA reductasa, combinaciones de los mismos, y similares.

15 Otros agentes bioactivos más incluyen agentes simpaticomiméticos; vitaminas; agentes anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina); agentes cardiovasculares tales como vasodilatadores coronarios y nitroglicerina; alcaloides; analgésicos; no narcóticos tales como salicilatos, aspirina, paracetamol, d-propoxifeno y similares; agentes anticancerosos; agentes antiinflamatorios tales como agentes hormonales, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, agentes no hormonales, alopurinol, indometacina, fenilbutazona y similares; prostaglandinas y fármacos citotóxicos; antibacterianos; antibióticos; antifúngicos; antivirales; anticoagulantes; y agentes inmunológicos.

20 Otros ejemplos de agentes bioactivos adecuados que pueden incluirse en la presente descripción incluyen: virus y células; péptidos, polipéptidos y proteínas, así como análogos, muteínas y fragmentos activos de los mismos; inmunoglobulinas; anticuerpos; citocinas (por ejemplo, linfocinas, monocinas, quimiocinas); factores de coagulación sanguínea; interleucinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-6); interferones (IFN- $\beta$ , (IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ )); eritropoyetina; nucleasas; factor de necrosis tumoral; factores estimulantes de colonias (por ejemplo, GCSF, GM-CSF, MCSF); insulina; agentes antitumorales y supresores tumorales; proteínas de la sangre; gonadotropinas (por ejemplo, FSH, LH, CG, etc.); hormonas y análogos de hormonas (por ejemplo, hormona del crecimiento); vacunas (por ejemplo, antígenos tumorales, bacterianos y víricos); somatostatina; antígenos; factores de coagulación sanguínea; factores de crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento semejante a la insulina); inhibidores de proteínas; antagonistas de proteínas; agonistas de proteínas; ácidos nucleicos tales como moléculas antisentido, ADN y ARN; oligonucleótidos; y ribozimas.

35 Los dispositivos médicos adecuados que pueden prepararse de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, endoprótesis, filtros, recubrimientos de endoprótesis, injertos, catéteres, endoprótesis/injertos, pinzas u otros elementos de sujeción, grapas, suturas, pasadores, tornillos, dispositivos protésicos, dispositivos de administración de fármacos, anillos de anastomosis, bisturíes quirúrgicos, lentes de contacto, lentes intraoculares, mallas quirúrgicas, cierres de heridas sin sutura, selladores, adhesivos, lentes intraoculares, dispositivos antiadhesión, anclajes, túneles, rellenos óseos, tendones sintéticos, ligamentos sintéticos, soportes de tejidos, dispositivos de grapado, soportes, bandas laparoscópicas, aparataje ortopédico, reguladores del ritmo, marcapasos y otros implantes y dispositivos implantables.

40 En las realizaciones, la mayoría de las superficies accesibles del sustrato pueden estar cubiertas con la capa de polímero y la capa de silano opcional. En otras realizaciones más, todo el sustrato está cubierto. Las capas pueden cubrir de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 100% del área del sustrato, en realizaciones una endoprótesis, en realizaciones de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 90% del área del sustrato.

45 Tal como se observa anteriormente, en las realizaciones, el dispositivo médico de acuerdo con la presente descripción es una endoprótesis. Cualquier endoprótesis puede tratarse de acuerdo con los procedimientos en el presente documento. La endoprótesis puede ser una endoprótesis trenzada u otra forma de endoprótesis tal como una endoprótesis cortada por láser, endoprótesis de rodamiento, endoprótesis expansible con balón, endoprótesis de autoexpansión, endoprótesis anudada y similares.

50 Un dispositivo vascular trenzado tal como una endoprótesis está trenzado mediante filamentos que están hechos de aleaciones metálicas y/u otros materiales de alta temperatura. El trenzado resultante se somete a continuación a tratamiento por calor o "termofijado" a alta temperatura con el fin de reducir las tensiones internas en los filamentos y/o aumentar o impartir una capacidad de autoexpansión de la endoprótesis. Los filamentos que configuran el cuerpo tubular de una endoprótesis se someten a termofijado en su estado de mínima tensión o de tensión reducida cuando la endoprótesis está en la configuración en que estaba durante el termofijado. Dicho estado de mínima tensión o de tensión reducida puede incluir un estado expandido o totalmente expandido.

55 La endoprótesis puede configurarse opcionalmente para que actúe como un dispositivo de "desviación del flujo" para el tratamiento de aneurismas, tales como los que se encuentran en los vasos sanguíneos que incluyen arterias en el cerebro o en el cráneo, o en otras posiciones en el cuerpo tales como las arterias periféricas. En las realizaciones la endoprótesis puede incluir las comercializadas como PIPELINE™ Embolization Devices por Covidien, Mansfield, Massachusetts. Dichos dispositivos incluyen también los descritos en la patente de EE. UU. n° 8.267.986, concedida

el 18 de septiembre de 2012, con el título de ENDOPRÓTESIS VASCULARES PARA ANEURISMAS.

Por ejemplo, de acuerdo con la presente descripción, un dispositivo que tiene una sección de desviación del flujo puede tener poros con un “tamaño de poro de desviación del flujo”. Un “tamaño de poro de desviación del flujo” puede referirse a poros que tienen un tamaño de poro medio (en al menos una sección de un dispositivo) que es suficientemente pequeño para interferir con o inhibir el intercambio de fluido a través de los poros de esa sección. Por ejemplo, un dispositivo (por ejemplo, endoprótesis) puede tener una sección activa o una sección de desviación del flujo con un tamaño de poro de desviación del flujo cuando los poros de la sección están dimensionados para inhibir el flujo de sangre a través de la pared lateral en un aneurisma en un grado suficiente para provocar trombosis y curación del aneurisma cuando el dispositivo/endoprótesis está colocado en un vaso sanguíneo y adyacente a o a través del cuello del aneurisma.

Por ejemplo, puede conseguirse un tamaño de poro de desviación del flujo cuando los poros en la sección activa o de desviación del flujo (o en la endoprótesis en su conjunto) tienen un tamaño de poro medio de menos de aproximadamente 500 micrómetros cuando el dispositivo (por ejemplo, la endoprótesis) se encuentra en el estado expandido. (Cuando se usa “estado expandido” en el presente documento para especificar parámetros de endoprótesis trenzada tales como tamaños de poro, el estado expandido es aquel en el que la endoprótesis se autoexpandirá sin que se aplique ninguna fuerza externa de expansión, y sin que se aplique ninguna fuerza externa longitudinal compresiva o de estiramiento. Para simplificar la medida, este estado expandido puede ser tal que la endoprótesis se autoexpandirá en el interior de un tubo cilíndrico de vidrio recto con un diámetro interior que es menor que el diámetro máximo al cual se autoexpandirá la endoprótesis en ausencia de fuerzas externas o de contención). En algunas realizaciones, el tamaño de poro medio puede ser inferior a aproximadamente 320 micrómetros. Algunas realizaciones descritas en el presente documento permiten y proporcionan un dispositivo y procedimientos de fabricación en los que el dispositivo tiene una sección de desviación del flujo o una pared lateral de desviación de flujo que tiene trombogénesis reducida, o en el que el dispositivo en su conjunto posee propiedades de desviación del flujo y trombogénesis reducida.

En consecuencia, algunas realizaciones proporcionan un dispositivo, tal como una endoprótesis trenzada, que puede tener una sección de desviación del flujo u otra parte del dispositivo que proporciona propiedades embólicas de manera que interfiere con el flujo sanguíneo en (o dentro de) el espacio corporal (por ejemplo, un aneurisma) en (o a través de) el cual se despliega el dispositivo. La porosidad y/o el tamaño de poro de una o más secciones del dispositivo puede seleccionarse de manera que interfiera con el flujo sanguíneo en un grado suficiente para trombosar el aneurisma u otro espacio corporal.

Por ejemplo, algunas realizaciones proporcionan un dispositivo (por ejemplo, una endoprótesis) que puede estar configurado de manera que interfiera con el flujo sanguíneo para reducir generalmente el intercambio de sangre entre el vaso principal y un aneurisma, lo que puede inducir trombosis del aneurisma. Un dispositivo (o un componente de dispositivo, tal como una pared lateral de una endoprótesis o una sección de dicha pared lateral) que interfiera así con el flujo sanguíneo puede decirse que tiene una propiedad de “desviación del flujo”.

Además, en algunas realizaciones, puede proporcionarse un dispositivo (por ejemplo, una endoprótesis) con una porosidad en el intervalo del 5%-95% que puede emplearse en el trenzado expandido. En algunas realizaciones, puede emplearse una porosidad en el intervalo del 30%-90%. Además, puede emplearse una porosidad en el intervalo del 50%-85%. La porosidad puede calcularse como el porcentaje del área superficial exterior total de la endoprótesis que está abierta, donde el área superficial exterior total es la suma del área superficial abierta (ocupada por poros) y el área superficial sólida (ocupada por filamentos).

Además, en algunas realizaciones, puede proporcionarse un dispositivo (por ejemplo, una endoprótesis) con un tamaño de poro de aproximadamente 20 a aproximadamente 300 micrómetros (diámetro inscrito). En algunas realizaciones, puede emplearse un tamaño de poro de aproximadamente 25 a aproximadamente 250 micrómetros (diámetro inscrito). En algunas realizaciones, puede emplearse un tamaño de poro de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 micrómetros (diámetro inscrito).

Se describen también realizaciones de procedimientos de tratamiento y procedimientos de fabricación de los dispositivos (por ejemplo, las endoprótesis) descritos en el presente documento.

Algunas realizaciones de procesos descritos en el presente documento incluyen el montaje o mantenimiento de un dispositivo trenzado (por ejemplo, una endoprótesis) en una configuración estirada longitudinalmente durante el proceso de aplicación de la capa de polímero y cualquier capa de silano opcional. Dicho dispositivo puede tener una configuración expandida en la que los poros de la misma están en general alargados circunferencialmente, lo que produce un tamaño de poro reducido o una configuración relativamente “cerrada”. Por el contrario, el tamaño de poro aumenta o está en una configuración relativamente “abierta” cuando el dispositivo está en la configuración estirada longitudinalmente. En la configuración estirada longitudinalmente, muchos, si no la totalidad, de los poros del dispositivo pueden estar abiertos en un tamaño de poro agrandado, o hasta un tamaño de poro generalmente máximo.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, la configuración longitudinalmente estirada puede abrir los poros orientando

los filamentos individuales del dispositivo para crear un patrón de cuadriláteros de poros abiertos, tales como cuadrados, rectángulos, paralelogramos, rombos, trapezoides, etc., que pueden permitir ampliar al máximo en general el tamaño de poro. Además, los cuadriláteros pueden estar formados por filamentos que se cruzan en ángulos de aproximadamente 0° a aproximadamente 15° con respecto a un ángulo recto. En algunas realizaciones, los ángulos pueden ser de aproximadamente 0° a aproximadamente 10° con respecto a un ángulo recto. En algunas realizaciones, los ángulos pueden ser de aproximadamente 0° a aproximadamente 5° con respecto a un ángulo recto. Además, en algunas realizaciones, los filamentos pueden formar cuadriláteros en ángulos rectos, tales como cuadrados y rectángulos, lo que permite ampliar al máximo el tamaño de poro. Sin embargo, no todas las formas de poros circunscritas por los filamentos pueden ser cuadriláteros con ángulos rectos, y son posibles algunas variaciones entre los poros en las mismas o diferentes secciones de un dispositivo.

En los ejemplos, el dispositivo (por ejemplo, endoprótesis) puede adoptar la forma de un dispositivo de oclusión vascular, un dispositivo de revascularización y/o un dispositivo de embolización. En algunos ejemplos, el dispositivo puede ser una endoprótesis expansible formada por dos o más filamentos. Los filamentos pueden estar formados a partir de materiales flexibles conocidos, que incluyen platino, cobalto, cromo, níquel, aleaciones de los mismos, y combinaciones de los mismos. En algunos ejemplos, los filamentos pueden ser un alambre que tiene una sección transversal generalmente circular, redonda u ovoide. Además, los filamentos pueden estar configurados de manera que el dispositivo es de autoexpansión. En algunos ejemplos, el dispositivo puede estar fabricado a partir de un primer grupo de filamentos hechos de platino en aleación con tungsteno (por ejemplo, aproximadamente el 8% de tungsteno) y un segundo grupo de filamentos hechos de aleación de cobalto-cromo o aleación de cobalto-níquel (por ejemplo, 35N LT™). En otras realizaciones, uno o más de los filamentos pueden estar hechos de un material metálico biocompatible o un polímero biocompatible.

Los alambres o filamentos pueden estar trenzados en una estructura resultante tubular en forma de retícula. En al menos una realización, durante el trenzado o arrollamiento del dispositivo (por ejemplo, una endoprótesis), los filamentos pueden trenzarse usando un patrón de 1-2 encima-2 debajo. En otras realizaciones, sin embargo, pueden seguirse otros procedimientos de trenzado, sin apartarse del alcance de la descripción. El dispositivo puede mostrar una porosidad configurada para reducir el flujo hemodinámico y/o inducir trombosis, por ejemplo, en un aneurisma, aunque al mismo tiempo permitir la perfusión en un vaso de una rama adyacente cuyo ostium es atravesado por una parte del dispositivo. Como se observará, la porosidad del dispositivo puede ajustarse “empaquetando” el dispositivo durante el despliegue, como se conoce en la técnica. Los extremos del dispositivo pueden cortarse hasta obtener la longitud deseada y por tanto mantenerse libres de expansión y contracción radial. El dispositivo puede mostrar un alto grado de flexibilidad debido a los materiales usados, la densidad de los filamentos y el hecho de que los extremos de los alambres o filamentos no están fijados entre sí.

Además de los procedimientos descritos anteriormente, en las realizaciones, las combinaciones de filamentos de la presente descripción pueden tener diferentes capas de polímeros aplicadas sobre ellos. Por ejemplo, en las realizaciones, un dispositivo médico de la presente descripción puede incluir filamentos de platino o aleación de platino trenzados o combinados con filamentos de aleación de cobalto-níquel o de cobalto-cromo. Los filamentos de platino o aleación de platino pueden poseer una capa de fosforilcolina (por ejemplo, sin capas interpuestas entre el filamento y la fosforilcolina), mientras que los filamentos de aleación de cobalto-níquel o de cobalto-cromo pueden poseer una capa intermedia de silano entre los filamentos de aleación y una capa exterior de fosforilcolina. En dichos casos, la fosforilcolina puede unirse directamente a los filamentos de platino o aleación de platino mediante unión química covalente.

Se contemplan también otras combinaciones. Por ejemplo, un filamento de platino o aleación de platino puede poseer también una capa de silano intermedia además de una capa exterior de fosforilcolina, mientras que un filamento de aleación de cobalto-níquel o cobalto-cromo puede poseer una capa externa de fosforilcolina, pero no una capa intermedia de silano.

La Figura 1 ilustra un dispositivo tubular de autoexpansión, mostrado como una endoprótesis (100), que incluye una capa de polímero (110) dispuesta a lo largo de al menos una parte de la misma. Puede haber una capa de silano opcional (no mostrada) entre los filamentos usados para formar la endoprótesis (100) y la capa de polímero (110). La endoprótesis tubular (100) incluye un cuerpo hueco alargado que puede estar formado por una pluralidad de filamentos trenzados tal como se expone en el presente documento. Algunas realizaciones descritas en el presente documento pueden incluir una capa de polímero a lo largo de toda la longitud de la endoprótesis o simplemente a lo largo sólo de una parte de la misma. La endoprótesis (100) puede incluir una parte de desviación del flujo (112). La parte de desviación del flujo (112) puede incluir una pluralidad de poros que tienen un tamaño de poro de desviación del flujo; en lugar o además de esta propiedad, la parte de desviación del flujo (112) puede tener una porosidad de desviación del flujo. La parte de desviación del flujo (112) puede incluir una parte de la endoprótesis (100), o toda la endoprótesis. El tamaño de poro de desviación del flujo puede ser un tamaño de poro medio dentro de una parte relevante de la endoprótesis, por ejemplo dentro de la parte de desviación del flujo (112) o una parte de la misma, o un tamaño de poro “calculado”, que se calcula a partir de los parámetros medidos o nominales básicos de la endoprótesis tales como ángulo de trenzado, número de filamentos, tamaño del filamento, diámetro del filamento, diámetro de la endoprótesis, hilos de trama por pulgada longitudinales, hilos de trama por pulgada radiales, etc. Dicho tamaño de poro calculado puede considerarse un tipo de tamaño de poro medio. El tamaño de poro de desviación del flujo puede tener un tamaño que interfiere con o inhibe el flujo sanguíneo a través de la pared lateral

de la endoprótesis (100), por ejemplo, entre el vaso principal y un aneurisma suficiente para producir o conducir a la trombosis del aneurisma. La capa puede estar dispuesta parcial o completamente a lo largo de la parte de desviación del flujo (112), o a lo largo de otra parte de la endoprótesis (100).

5 En algunas realizaciones, los poros de la parte de desviación del flujo (112) pueden tener un tamaño de poro medio de menos de 500 micrómetros (diámetro inscrito), o de aproximadamente 20 a aproximadamente 300 micrómetros (diámetro inscrito). Además, el tamaño de poro medio puede ser de aproximadamente 25 a aproximadamente 250 micrómetros (diámetro inscrito). Además, el tamaño de poro medio puede ser de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 micrómetros (diámetro inscrito).

10 El tamaño de poro medio de los poros en la parte de desviación del flujo (112) puede ser el tamaño medio de los poros medido con o sin materiales de capa dispuestos sobre la misma. Así, el tamaño de poro medio de la parte de desviación del flujo de una endoprótesis no recubierta puede estar dentro de los intervalos de desviación del flujo. Además, el tamaño de poro medio de la parte de desviación del flujo de una endoprótesis puede estar dentro de los intervalos de desviación del flujo. Además, la parte de desviación del flujo (112) puede poseer poros que tienen tamaños por encima o por debajo del intervalo del tamaño de poro medio.

15 La Figura 2A ilustra una vista ampliada de una sección de la parte de desviación del flujo (112) de la endoprótesis (100). En esta realización, la parte de desviación del flujo (112) incluye una pluralidad de filamentos (120) que están trenzados entre sí para formar el cuerpo tubular de la endoprótesis (100). La Figura 2A ilustra la endoprótesis de expansión (100) en un estado expandido o relajado. En este estado expandido o relajado, los filamentos (120) se cruzan entre sí para formar los poros de la endoprótesis (100).

20 La Figura 2B ilustra un poro (140) individual de la sección de desviación del flujo (112) cuando se encuentra en el estado relajado. El poro (140) está formado por una pluralidad de filamentos (142, 144, 146 y 148). Tal como se muestra, los filamentos (142, 144) se cruzan entre sí para formar un ángulo obtuso (150). En algunas realizaciones, el ángulo obtuso (150) puede ser de aproximadamente 110° a aproximadamente 170°. Además, el ángulo obtuso (150) puede ser de aproximadamente 120° a aproximadamente 165°. Además, el ángulo obtuso (150) puede ser de  
25 aproximadamente 130° a aproximadamente 160°, y en algunas realizaciones, el ángulo obtuso (150) puede ser de aproximadamente 150°.

En consecuencia, el tamaño o configuración del poro (140) está "cerrado" o es relativamente pequeño en el estado expandido o relajado mostrado en la Figura 2B cuando se compara con el tamaño relativamente "abierto" del poro (140) cuando la endoprótesis (100) está en una configuración longitudinalmente estirada, tal como se muestra en la  
30 Figura 2C. La Figura 2C ilustra que los filamentos (142, 144, 146 y 148) se cruzan entre sí en ángulos (160) que se aproximan a un ángulo recto, por ejemplo, dentro de aproximadamente 0° a aproximadamente 15° con respecto a un ángulo recto. En algunas realizaciones, los ángulos (160) pueden ser de aproximadamente 0° a aproximadamente 10° con respecto a un ángulo recto. En algunas realizaciones, los ángulos (160) pueden ser de aproximadamente 0° a aproximadamente 5° con respecto a un ángulo recto.

35 Tal como se observa anteriormente, los filamentos (142, 144, 146 y 148) pueden estar hechos de diferentes materiales que tienen diferentes capas en los mismos. Por ejemplo, al menos uno de los filamentos (142, 144, 146 y 148) puede estar formado por una aleación de cobalto-níquel o de cobalto-cromo que tiene tanto una capa de silano como una capa de polímero exterior aplicada a la misma (no mostrada), mientras que al menos uno de los otros filamentos puede estar hecho de un filamento de platino o aleación de platino que tiene una capa de polímero, pero  
40 no una capa de silano intermedia (no mostrada).

Además, para ampliar al máximo el tamaño del poro, en algunas realizaciones, los filamentos pueden formar cuadriláteros en ángulos rectos, tales como cuadrados y/o rectángulos. Sin embargo, no todas las formas de poros circunscritas por los filamentos pueden ser un cuadrilátero en ángulos rectos, y son posibles algunas variaciones entre poros en las mismas o diferentes secciones de una endoprótesis.

45 Un dispositivo puede prepararse de acuerdo con algunas realizaciones por trenzado de una pluralidad de filamentos para formar una endoprótesis trenzada, un filtro u otro dispositivo trenzado. A continuación, el dispositivo puede limpiarse y tratarse por calor, si fuera necesario, para impartir las características deseadas al dispositivo. Posteriormente, el dispositivo puede tener capas aplicadas al mismo usando aspectos de los procedimientos descritos en el presente documento.

50 Algunas realizaciones de los dispositivos y procedimientos descritos en el presente documento pueden proporcionar por tanto un dispositivo, tal como una endoprótesis o una endoprótesis trenzada, que tiene una capa exterior que tiene trombogénesis baja o nula, que tiene también un tamaño de poro de desviación del flujo y/o una porosidad de desviación del flujo que se muestra durante toda la endoprótesis, o en una parte de desviación del flujo o sección de la endoprótesis.

55 La capa de polímero antitrombogénica de la presente descripción reduce la trombogénesis de la endoprótesis, dispositivo, sección, etc., que tiene la capa de polímero en comparación con una endoprótesis, dispositivo, sección, etc., similar que carece de la capa de polímero. La reducción en la trombogénesis puede ser importante. Las endoprótesis que poseen capas de acuerdo con la presente descripción han sido probadas en cuanto a un aumento

de antitrombogénesis mediante trombograma, en la que se mide la formación de trombina detectando la fluorescencia de un aditivo fluorescente en una solución de ensayo que contiene una muestra de la endoprótesis. Se observó el tiempo transcurrido antes de la formación de trombina máxima. Se descubrió que las endoprótesis que tenían capas de polímero de acuerdo con la presente descripción producían un retraso importante en la formación de trombina máxima, en comparación con una endoprótesis similar que no poseía la capa de polímero. En particular, se encontró que el tiempo transcurrido antes de la formación de trombina máxima era aproximadamente 4 veces el de la endoprótesis similar que carecía de la capa de polímero. En consecuencia, el tiempo antes de la formación de trombina máxima con el dispositivo, endoprótesis, sección, etc. que tiene la capa de polímero puede ser más de 1,5 veces, o más de 2 veces, o más de 3 veces, o aproximadamente 4 veces el de un dispositivo, endoprótesis, sección, etc., similar que carece de la capa de polímero.

Se encontró que las endoprótesis que tienen capas de polímero de acuerdo con la presente descripción producen una fase de retardo significativamente más prolongada (el tiempo transcurrido antes del inicio de la formación de trombina), en comparación con una endoprótesis similar que no poseía la capa de polímero. En particular, la fase de retardo se determinó como de aproximadamente 4 veces la de la endoprótesis similar que carecía de la capa de polímero. En consecuencia, la fase de retardo con el dispositivo, endoprótesis, sección, etc. que tiene la capa de polímero puede ser más de 1,5 veces, o más de 2 veces, o más de 3 veces, o aproximadamente 4 veces la de un dispositivo, endoprótesis, sección, etc., similar que carece de la capa de polímero.

Se determinó que las endoprótesis que tienen capas de polímero de acuerdo con la presente descripción producen una concentración de trombina máxima significativamente inferior, en comparación con una endoprótesis similar que no poseía la capa de polímero. En particular, se determinó que la concentración de trombina máxima era aproximadamente 0,3 veces la de la endoprótesis similar que carecía de la capa de polímero. En consecuencia, la concentración de trombina máxima con el dispositivo, endoprótesis, sección, etc. que tiene la capa de polímero puede ser inferior a 0,8 veces, o menos de 0,6 veces, o menos de 0,5 veces, o aproximadamente 0,3 veces la de un dispositivo, endoprótesis, sección, etc., similar que carece de la capa de polímero.

El grosor de las capas puede ser de menos de 100 nanómetros, menos de 50 nanómetros, menos de 25 nanómetros o menos de 10 nanómetros, o de 1 nanómetro a 10, 25, 50 o 100 nanómetros. En las realizaciones, el grosor de las capas de polímero es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 nanómetros. En varias realizaciones de la endoprótesis, dispositivo, etc., las propiedades anteriores pueden estar presentes en solitario o en cualquier combinación, o no estar presentes de ningún modo.

Los procesos y dispositivos de la presente descripción tienen varias ventajas. Los procedimientos de la presente descripción, que en algunos casos forman un silano en un dispositivo médico seguido por la formación de una capa de polímero en el mismo, pueden potenciar la adherencia de la capa de polímero a la superficie del sustrato, aumentando así la cobertura en el sustrato. Los dispositivos médicos que tienen capas de polímero de acuerdo con la presente descripción tienen así un área de cobertura mayor, así como una capacidad de conservar las capas exteriores y evitar la deslaminación de las mismas. Por otra parte, el uso de materiales como las fosforilcolinas como capa de polímero proporciona dispositivos médicos con muy baja trombogénesis.

Los siguientes Ejemplos se suministran para ilustrar realizaciones de la presente descripción. Estos Ejemplos pretenden ser sólo ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la presente descripción. Además, las partes y porcentajes están en peso salvo que se indique lo contrario. Tal como se usa en el presente documento, "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

#### Ejemplo 1

Las endoprótesis tubulares trenzadas se trataron del modo siguiente. Cada una de las endoprótesis se configuró del modo siguiente: 48 filamentos trenzados, de los cuales 12 eran de platino en aleación con tungsteno al 8%, con diámetro de filamento de 0,0030 centímetros (0,0012 pulgadas), 12 eran de cobalto-cromo (35N LT™), con diámetro de filamento de 0,0030 centímetros (0,0012 pulgadas) y 24 eran de 35NLT, con diámetro de filamento de 0,0035 centímetros (0,0014 pulgadas); diámetro exterior total 5,2 mm e hilos de trama por pulgada longitudinales de 275, con ambas dimensiones prevalentes en una condición expandida, no restringida y no estirada.

Las endoprótesis se proporcionaron en su condición limpia "sólo de metal", y se prepararon del modo siguiente. Se hidroxiló cada endoprótesis (-OH) mediante ácido (por ejemplo, HNO<sub>3</sub>, o una mezcla de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hidróxido (por ejemplo, NaOH, o una mezcla de NH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) o tratamiento con plasma (por ejemplo, H<sub>2</sub>O, O<sub>3</sub>). El metal hidroxilado se deslavó con etanol y agua desionizada (DI), y se colocó en un recipiente con una solución de 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano (GPTS) para silanización. El GPTS estaba en una solución que usaba 95%/5% en volumen de mezcla de etanol/agua como disolvente a una concentración de GPTS del 2% en peso. La endoprótesis en solución se agitó a 130 revoluciones por minuto (rpm) durante un periodo de tiempo de aproximadamente 90 minutos. El proceso de inmersión y agitación se realizó a temperatura ambiente. Después de ello, se deslavó el metal con etanol y agua, y se curó a 80°C durante 15 minutos. (La temperatura puede modificarse a 110°C o 120°C y el tiempo de curado puede variarse de 15 minutos a 90 minutos).

A continuación, se sumergió la endoprótesis silanizada en una solución de MPC reactiva que contenía grupos amino

(LIPIDURE®-NH01, que tenía una concentración del 5%) durante 1 minuto y se curó a 80°C durante al menos 30 minutos. Después del curado, se lavó la superficie metálica con agua en sonicación durante 5 minutos para eliminar el polímero unido de forma no covalente. La superficie metálica lavada se secó a una temperatura de aproximadamente 80°C durante 15 minutos. Después de terminar el proceso y recortar hasta su longitud, las endoprótesis podrían describirse como endoprótesis trenzadas tubulares, abiertas en cada extremo con una luz que se extiende desde un extremo al otro, y con una capa exterior de MPC sobre la totalidad de los filamentos de la endoprótesis. La MPC se adhirió directamente a los filamentos de aleación de platino, y se adhirió a una capa de silano sobre los filamentos de aleación de cobalto-cromo.

Las endoprótesis que tienen capas aplicadas sobre ellas de acuerdo con este Ejemplo 1 se sometieron a ensayo para comprobar la trombogénesis por medio de trombograma, empleando el ensayo siguiente. Se preparó una solución de ensayo como una mezcla de (a) plaquetas liofilizadas (n° catálogo 101258, Biodata Corporation, Horsham, PA; reconstituídas con solución salina con tampón TRIS para una concentración de plaquetas de premezcla de 200.000 por microlitro), (b) plasma de control normal liofilizado (PlasmaCon N, n.º de catálogo 30-201, R2 Diagnostics, South Bend, IN; reconstituido con agua), (c) sustrato fluorogénico (Z-Gly-Gly-Arg-AMC-HCl, n.º de catálogo I-1140, Bachem Americas Inc., Torrance, CA; concentración de premezcla de 40 mM en sulfóxido de dimetilo), y (d) cloruro de calcio (n.º de catálogo 223506-2.5 KG, Sigma Aldrich, St. Louis, MO; concentración de premezcla de 1 M en agua). Estos se combinaron en la solución de ensayo en proporciones (por volumen) de 1 parte de sustrato fluorogénico por 2 partes de cloruro de calcio a 6 partes de plaquetas a 100 partes de plasma. La concentración final de sustrato fluorogénico fue de aproximadamente 400 µM y la concentración final de cloruro de calcio fue de aproximadamente 20 mM.

Se preparó una mezcla de calibrado añadiendo solución calibradora de trombina de referencia (n° catálogo TS20.00, Stago Diagnostics Inc., Parsippany, NJ) y el sustrato fluorogénico al plasma de control, en proporciones (por volumen) de 1 parte sustrato a 11 partes de solución calibradora a 98 partes plasma de control, para llegar a una concentración final del sustrato fluorogénico de aproximadamente 400 µM.

Se prepararon muestras de las endoprótesis preparadas de acuerdo con este Ejemplo 1 (“endoprótesis de ensayo”) y de endoprótesis idénticas, pero de solo metal (“endoprótesis no recubiertas”) cortando secciones de cada endoprótesis a una longitud de 9 mm. Las secciones de 9 mm de endoprótesis de ensayo y endoprótesis no recubiertas se colocaron individualmente en pocillos separados de una microplaca de poliestireno de 96 pocillos negra opaca (Fisher Scientific, Waltham, MA). Se añadió solución de ensayo (330 microlitros) a cada pocillo que contenía una muestra de endoprótesis de ensayo o endoprótesis no recubierta, así como a varios pocillos que contenían cada uno una esfera de vidrio de 4 mm (Fisher Scientific, n.º de catálogo 11-312B) para actuar como control positivo, y a varios pocillos vacíos para actuar como “muestra en blanco” o control negativo. Se añadió la mezcla de calibrado (330 microlitros) a varios pocillos vacíos (separados de los pocillos de control negativo) para proporcionar una referencia de calibrado. La fluorescencia se midió en un lector de microplacas Fluoroskan ASCENT™ (Fisher Scientific, n.º de catálogo 5210470) con una longitud de onda de excitación de 360 nm, una longitud de onda de emisión de 460 nm, un intervalo de lectura de 20 a 30 segundos y un tiempo total de experimento de 150 minutos.

Se determinó que las endoprótesis de ensayo producían un retraso importante en la formación de trombina máxima, en comparación con las endoprótesis no recubiertas. En particular, se determinó que el tiempo transcurrido antes de la formación de trombina máxima era de aproximadamente 4 veces el tiempo observado con las endoprótesis no recubiertas (109,3 minutos para las endoprótesis de ensayo en comparación con 29,4 minutos para las endoprótesis no recubiertas). Se determinó también que las endoprótesis de ensayo producían una fase de retardo más larga, es decir, el tiempo transcurrido antes del inicio de la formación de trombina; la fase de retardo observada para las endoprótesis de ensayo fue aproximadamente 4 veces más larga que la de las endoprótesis no recubiertas (99,3 minutos para las endoprótesis de ensayo frente a 26,2 minutos para las endoprótesis no recubiertas). Se determinó también que las endoprótesis de ensayo producían menor concentración de trombina máxima que las endoprótesis no recubiertas; la concentración de trombina máxima observada para las endoprótesis de ensayo fue aproximadamente 0,3 veces la de las endoprótesis no recubiertas (150,3 nM para las endoprótesis de ensayo frente a 473,6 nM para las endoprótesis no recubiertas).

También se determinó que las endoprótesis de ensayo eran sólo ligeramente más trombogénicas que los pocillos de poliestireno vacíos (muestra en blanco). En particular, se determinó que el tiempo transcurrido antes de la formación de trombina máxima de las endoprótesis de ensayo era de aproximadamente el 97% del medido para los pocillos vacíos (109,3 minutos para las endoprótesis de ensayo frente a 112,3 minutos para los pocillos vacíos). La fase de retardo observada para las endoprótesis de ensayo fue de aproximadamente el 97% del de los pocillos vacíos (99,3 minutos para las endoprótesis de ensayo frente a 102,9 minutos para los pocillos vacíos). Se determinó también que las endoprótesis de ensayo producían una concentración de trombina máxima que era sólo aproximadamente el 6% mayor que la de los pocillos vacíos (150,3 nM para las endoprótesis de ensayo frente a 141,9 nM para los pocillos vacíos).

El grosor de la capa de silano aplicado a los filamentos de cobalto-cromo se midió como de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 nanómetros, y el grosor de la capa de MPC aplicada a los filamentos de platino-tungsteno filamentos, y a los filamentos de cobalto-cromo filamentos sobre la capa de silano, se midió como de

aproximadamente 2 a aproximadamente 3 nanómetros.

### Procedimientos de tratamiento

Tal como se menciona en otra parte en el presente documento, la presente descripción también incluye procedimientos de tratamiento de una enfermedad vascular, tal como un aneurisma o un aneurisma intracraneal, con cualquiera de las realizaciones de las endoprótesis descritas en el presente documento. Las endoprótesis de baja trombogénesis de la presente descripción pueden desplegarse, en algunas realizaciones, a través del cuello de un aneurisma y las propiedades de desviación del flujo empleadas para reducir el flujo sanguíneo entre el aneurisma y el vaso principal, provocan que la sangre situada en el interior del aneurisma se trombose y lleve a la curación del aneurisma.

De forma significativa, las endoprótesis de baja trombogénesis descritas en el presente documento pueden facilitar el tratamiento de una gran población de pacientes para los cuales la terapia de desviación del flujo no ha sido previamente posible. Dichos pacientes son aquellos que han sufrido previamente un aneurisma hemorrágico o a los que se ha diagnosticado un riesgo de hemorragia por un aneurisma en el sistema arterial intracraneal. Estos pacientes en la actualidad no pueden recibir tratamiento con las endoprótesis de desviación del flujo disponibles comercialmente ya que estas endoprótesis son sólo de metal, endoprótesis trenzadas cuya implantación requiere que el paciente tome medicación antiplaquetaria (normalmente aspirina y PLAVIX™ (clopidogrel)) durante un periodo de tiempo prolongado después de la implantación. El objetivo de la medicación antiplaquetaria es contrarrestar la tendencia de las endoprótesis sólo de metal a provocar trombos (coágulos sanguíneos) en la vasculatura del paciente. Sin embargo, para un paciente que ha sufrido o está en riesgo de hemorragia intracraneal, tomar la medicación antiplaquetaria puede causar, o poner al paciente en mayor riesgo de padecer, dicha hemorragia. Las endoprótesis de desviación del flujo de baja trombogénesis, tales como algunas realizaciones de las endoprótesis descritas en el presente documento, pueden hacer posible la terapia de desviación del flujo en pacientes que no toleran la medicación antiplaquetaria dado que la menor trombogénesis puede reducir o eliminar la necesidad de hemodiluyentes.

Con el fin de implantar cualquiera de las endoprótesis descritas en el presente documento, la endoprótesis puede montarse en un sistema de administración. Los sistemas de administración adecuados se describen en la solicitud de patente de EE. UU. n.º de serie 14/040.477, presentada el 27 de septiembre de 2013, titulada SUMINISTRO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS; en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º de 2013/0.226.276, publicada el 29 de agosto de 2013, titulada PROCEDIMIENTOS Y APARATOS PARA COLOCACIÓN DE ENDOPRÓTESIS LUMINAL; y en la patente de EE. UU. n.º de 8.273.101, concedida el 25 de septiembre de 2012, titulada SISTEMA Y PROCEDIMIENTO PARA SUMINISTRAR Y DESPLEGAR UN DISPOSITIVO DE OCLUSIÓN DENTRO DE UN VASO. En particular, las enseñanzas de estos documentos en relación con sistemas y procedimientos de suministro de endoprótesis pueden emplearse para suministrar cualquiera de las endoprótesis descritas en el presente documento de la misma manera, en el mismo lugar o lugares del cuerpo y usando los mismos componentes que se describen en estos documentos incorporados.

En general, el sistema de suministro puede incluir un conjunto de núcleo alargado que tiene un segmento distal que soporta o contiene la endoprótesis, y los dos componentes pueden recibirse de forma deslizante en una luz de un microcatéter u otra envoltura alargada en cualquier región a la que pueda hacerse avanzar la apertura distal del microcatéter. El conjunto de núcleo se emplea para hacer avanzar la endoprótesis a través del microcatéter y fuera del extremo distal del microcatéter de manera que se permite que la endoprótesis se autoexpandan en su lugar en el vaso sanguíneo, a través de un aneurisma u otro lugar de tratamiento.

Un procedimiento de tratamiento puede empezar con la obtención de un acceso percutáneo al sistema arterial del paciente, normalmente por medio de un gran vaso sanguíneo en una pierna o un brazo. Puede colocarse un alambre de guía a través del acceso percutáneo y hacerse avanzar al lugar de tratamiento, que puede estar en una arteria intracraneal. El microcatéter se hace avanzar a continuación sobre el alambre de guía al lugar de tratamiento y se sitúa de manera que un extremo distal abierto del catéter esté adyacente al lugar de tratamiento. El alambre de guía puede retirarse a continuación del microcatéter y el conjunto de núcleo, junto con la endoprótesis montada en el mismo y así soportada, puede hacerse avanzar a través del microcatéter y fuera del extremo distal del mismo. A continuación, la endoprótesis puede autoexpandirse en aposición con la pared interna del vaso sanguíneo. Cuando se trata un aneurisma, la endoprótesis se coloca a través del cuello del aneurisma de manera que una pared lateral de la endoprótesis (por ejemplo, una sección del tubo trenzado) separe el interior del aneurisma de la luz de la arteria principal. Una vez colocada la endoprótesis, el conjunto de núcleo y el microcatéter se retiran del paciente. La pared lateral de la endoprótesis puede entonces realizar una función de desviación del flujo en el aneurisma, trombosando la sangre en el aneurisma y conduciendo a la curación del aneurisma.

Debido a las propiedades de baja trombogénesis de las endoprótesis descritas en el presente documento, son posibles algunos aspectos adicionales de los procedimientos de tratamiento. Por ejemplo, el paciente puede ser tal que haya sufrido previamente, o a quien se haya diagnosticado el riesgo de padecer, una hemorragia de un aneurisma en la anatomía arterial tal como el sistema arterial intracraneal. Puede haberse diagnosticado que el paciente está en riesgo de sufrir una hemorragia intracraneal, una hemorragia cerebral de un aneurisma, etc. Puede prescribirse al paciente un régimen reducido de medicación antiplaquetaria en comparación con el régimen o

5 protocolo que sería necesario para un paciente que recibiera una endoprótesis por lo demás similar a la que carece de la superficie o capa exterior de fosforilcolina. El régimen puede ser “reducido” en el sentido de que el paciente toma una dosis menor, menos medicaciones, medicaciones menos potentes, sigue una frecuencia de dosificación inferior y/o toma medicación durante un periodo de tiempo más corto después de la implantación de la endoprótesis, u otra modalidad. Alternativamente, puede no prescribirse al paciente ninguna medicación hemodiluyente.

Los dispositivos y procedimientos descritos en el presente documento no se limitan a la aplicación de capas en las endoprótesis, sino que pueden incluir cualquier número de otros dispositivos implantables. Los sitios de tratamiento pueden incluir vasos sanguíneos y áreas o regiones del cuerpo tales como cuerpos orgánicos.

10 Aunque la descripción detallada contiene muchas particularidades, estas no deben entenderse como limitantes del alcance de la tecnología objeto sino meramente como diferentes ejemplos y aspectos de la tecnología objeto ilustrativos. Debe observarse que el alcance de la tecnología objeto incluye otras realizaciones no descritas en detalle anteriormente. Pueden realizarse otras modificaciones, cambios y variaciones diversos en la disposición, el funcionamiento y los detalles del procedimiento y el aparato de la tecnología objeto descritos en el presente documento sin apartarse del alcance de la presente descripción. Salvo que se exprese lo contrario, la referencia a un elemento en singular no pretende significar “uno y sólo uno” salvo que se indique explícitamente, sino que se entiende como “uno o más”. Además, no es necesario que un dispositivo o procedimiento aborde todos los problemas que pueden resolverse mediante diferentes realizaciones de la descripción con el fin de que estén comprendidos dentro del alcance de la descripción.

15

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico, que comprende:

un cuerpo tubular expansible que comprende una pluralidad de filamentos trenzados configurados para ser implantados en un vaso sanguíneo, donde los filamentos tienen una superficie exterior que comprende una fosforilcolina, comprendiendo la pluralidad de filamentos trenzados:

filamentos de platino o aleación de platino, donde los filamentos de platino o aleación de platino poseen la fosforilcolina unida químicamente de forma directa a los filamentos de platino o aleación de platino, y

filamentos de aleación de cobalto-cromo, donde los filamentos de aleación de cobalto-cromo poseen una capa intermedia de silano entre los filamentos de aleación de cobalto-cromo y la fosforilcolina; y

donde la fosforilcolina tiene un grosor de menos de 100 nanómetros.

2. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde la fosforilcolina se selecciona del grupo que consiste en 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina, 2-acrililoiloxietilfosforilcolina y fosforilcolinas basadas en monómeros incluyendo fosfato de 2-(met)acrililoiloxietil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 3-(met)acrililoiloxipropil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 4-(met)acrililoiloxibutil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 5-(met)acrililoiloxipentil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 6-(met)acrililoiloxihexil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoiloxietil-2'-(tripropilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoiloxietil-2'-(tributilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoiloxipropil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoiloxibutil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoiloxipentil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoiloxihexil-2'-(trimetilamonio)etilo, fosfato de 2-(met)acrililoiloxietil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 3-(met)acrililoiloxipropil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 4-(met)acrililoiloxibutil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 5-(met)acrililoiloxipentil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 6-(met)acrililoiloxihexil-3'-(trimetilamonio)propilo, fosfato de 2-(met)acrililoiloxietil-4'-(trimetilamonio)butilo, fosfato de 3-(met)acrililoiloxipropil-4'-(trimetilamonio)butilo, fosfato de 4-(met)acrililoiloxibutil-4'-(trimetilamonio)butilo, fosfato de 5-(met)acrililoiloxipentil-4'-(trimetilamonio)butilo, fosfato de 6-(met)acrililoiloxihexil-4'-(trimetilamonio)butilo y combinaciones de los mismos.

3. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde la fosforilcolina comprende un copolímero que tiene un grupo químico reactivo.

4. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde para los filamentos de aleación de cobalto-cromo, la fosforilcolina, o un polímero o copolímero de la misma, está unida químicamente a la capa intermedia de silano.

5. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 4, donde para los filamentos de aleación de cobalto-cromo, la fosforilcolina, o el polímero o copolímero de la misma, está unida de forma covalente a la capa intermedia de silano.

6. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el cuerpo tubular tiene una pared lateral formada por los filamentos trenzados, teniendo la pared lateral una pluralidad de poros en la misma, estando la pluralidad de poros dimensionada para inhibir el flujo de sangre a través de la pared lateral en un aneurisma en un grado suficiente para conducir a trombosis y curación del aneurisma cuando el cuerpo tubular está colocado en un vaso sanguíneo y adyacente al aneurisma.

7. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el cuerpo tubular tiene una pared lateral formada por los filamentos trenzados, teniendo la pared lateral una pluralidad de poros en la misma, teniendo la pluralidad de poros un tamaño de poro medio que es inferior o igual a 500 micrómetros.

8. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el cuerpo tubular está termofijado de manera que los filamentos se encuentran en su configuración de mínima tensión en el cuerpo tubular.

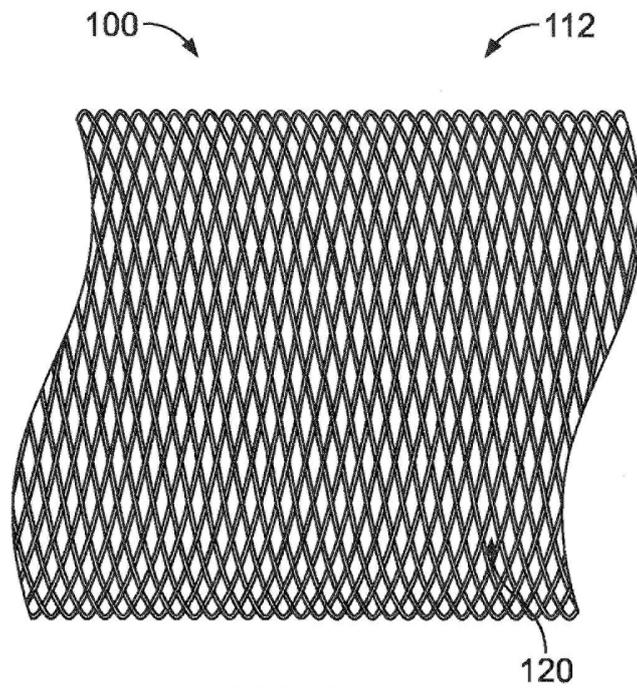
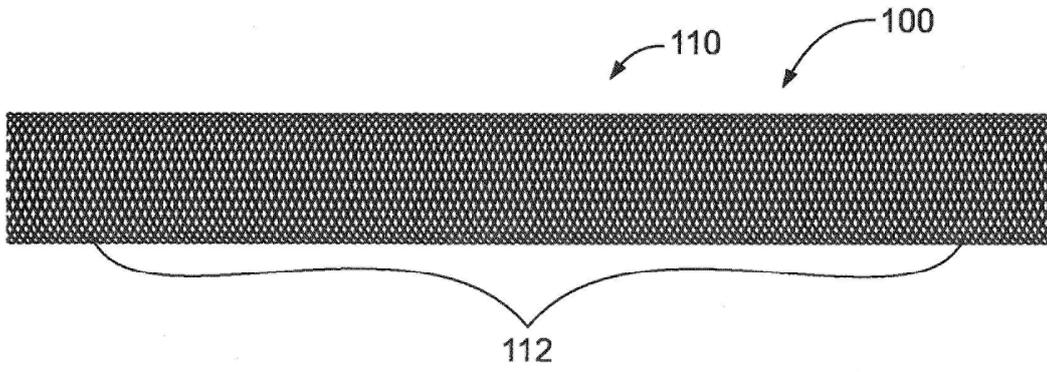
9. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde la fosforilcolina tiene un grosor de 1 a 100 nanómetros.

10. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el dispositivo es menos trombogénico que un dispositivo idéntico cuyos filamentos trenzados son completamente sólo de metal.

11. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el dispositivo muestra un tiempo transcurrido antes de la formación de trombina máxima que es al menos 1,5 veces el tiempo transcurrido antes de la formación de trombina máxima para un dispositivo idéntico cuyos filamentos trenzados son completamente sólo de metal.

12. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde el dispositivo muestra una concentración de trombina máxima que es inferior a 0,8 veces la concentración de trombina máxima para un dispositivo idéntico cuyos filamentos trenzados son completamente sólo de metal.

13. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde la fosforilcolina tiene un grosor de 1 nanómetro a 25 nanómetros.
14. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde la fosforilcolina tiene un grosor de 1 nanómetro a 10 nanómetros.
- 5 15. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, donde la capa de silano comprende 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano.



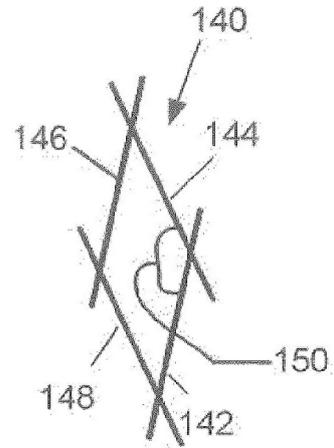


FIG. 2B

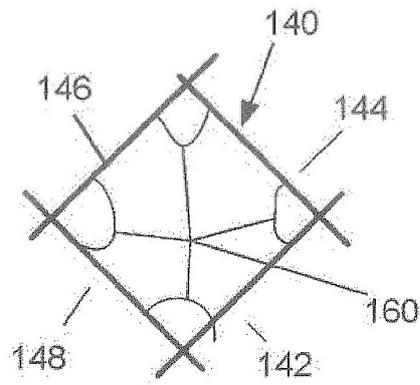


FIG. 2C