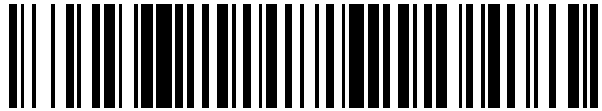


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 056**

51 Int. Cl.:

A61F 2/92 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.1998 E 98965993 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1054644**

54 Título: **Estent que tiene un patrón programado de degradación (in vivo)**

30 Prioridad:

15.12.1997 US 990401

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2013

73 Titular/es:

**THE CLEVELAND CLINIC FOUNDATION (25.0%)
9500 Euclid Avenue-WB3
Cleveland, OH 44195, US;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (25.0%);
THE UNIVERSITY OF MONTPELLIER I (25.0%) y
THE UNIVERSITY PARIS V (25.0%)**

72 Inventor/es:

**LAFONT, ANTOINE;
VERT, MICHAEL R.;
CORNHILL, FREDERICK;
LI, SUMMING y
GARREAU, HENRI L.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 415 056 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 que tiene un patrón programado de degradación (in vivo).

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a estents biodegradables, expandibles. Más concretamente, la presente invención se refiere a estents intravasculares que tienen un patrón programado de degradación en organismos vivos y, de esta manera, son útiles para inhibir la restenosis crónica que ocurre comúnmente después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea de arterias ateroscleróticas.

10 La aterosclerosis es una enfermedad en la que las lesiones vasculares o placas que constan de cristales de colesterol, células necróticas, grupos de lípidos, elementos de exceso de fibra y depósitos de calcio se acumulan en las paredes interiores de las arterias de un individuo. La presencia de tales placas en la arteria conduce a engrosamiento de la pared arterial y estrechamiento del lumen. Eventualmente el agrandamiento de tales placas puede conducir a una oclusión del lumen de la arteria en el sitio de la lesión. Uno de los procedimientos más exitosos para tratar la aterosclerosis de las arterias coronarias es la angioplastia coronaria transluminal percutánea, en lo sucesivo conocida como "angioplastia PTC". La angioplastia PTC consiste en introducir un balón desinflado en el lumen de la arteria aterosclerótica, colocar el balón adyacente al sitio de la placa o lesión aterosclerótica, inflar el balón a una presión de aproximadamente 0,61 a 2,03 MPa (6 a 20 atmósferas) "agrietar" por ello la placa y aumentar el área de sección transversal del lumen de la arteria.

20 Desafortunadamente, la presión que se ejerce sobre la placa durante la angioplastia PTC también traumatiza la arteria. Por consiguiente, en el 30-40% de los casos el vaso o bien se vuelve a estrechar o bien se vuelve a cerrar gradualmente en la posición de la lesión estenótica original. Este nuevo estrechamiento o nuevo cierre gradual, que en lo sucesivo se conoce como "restenosis crónica" es un fenómeno que ocurre casi exclusivamente durante los primeros tres a seis meses siguientes a una angioplastia. Estudios del mecanismo de la restenosis crónica han mostrado que es debida en gran parte a una constricción crónica de la arteria en el sitio de la barotraumatización, en lo sucesivo conocida como la "forma retráctil de la restenosis", y en una menor medida a una proliferación de células de músculo liso, en lo sucesivo conocida como la "forma proliferativa de la restenosis". Lafont et al. (1995) Restenosis After Experimental Angioplasty, Circulation Res. 76: 9961002.

30 Una serie de planteamientos para la prevención de la restenosis están siendo usados o probados actualmente. Un planteamiento implica el uso de agentes bioactivos para evitar la proliferación de células de músculo liso. Hasta la fecha, el uso de agentes bioactivos solo ha demostrado ser infructuoso. Otro planteamiento emplea un estent metálico que se despliega en el sitio de la lesión estenótica después de una angioplastia (US 5.383.926).

35 Típicamente, los estents metálicos están hechos en forma de una red tipo malla de hilos enlazados y espacios abiertos. Aunque los estents metálicos tienen la resistencia mecánica necesaria para evitar la forma retráctil de la restenosis, su presencia en la arteria puede conducir a problemas biológicos incluyendo vaso espasmo, desajuste de cumplimiento, e incluso oclusión. Ocasionalmente, también se han observado dificultades técnicas, incluyendo migración distal y expansión incompleta, con estents metálicos. Por otra parte, hay riesgos inherentes, significativos de tener un estent de metal permanentemente implantado en la arteria, incluyendo la erosión de la pared del vaso. Además, la exposición constante del estent a la sangre puede conducir a formación de trombos dentro del vaso sanguíneo.

40 Los estents metálicos no inhiben la forma proliferativa de la restenosis. Verdaderamente, la implantación del estent metálico induce una proliferación neo íntima. Tal proliferación neo íntima conduce a la acumulación de nuevas células en los espacios abiertos de los estents metálicos tipo malla y en las superficies interiores de los mismos. Esta proliferación neo íntima es una de las causas primarias de la restenosis que ocurre en el 30% de los pacientes que sufren de restenosis mientras que el estent metálico está en su lugar.

45 Finalmente, los estents metálicos evitan la remodelación vascular. La remodelación vascular es un proceso fisiológico de la pared arterial que ocurre según la placa aterosclerótica comienza a estrechar el lumen del vaso.

50 Cuando esto ocurre la arteria detecta el aumento de la tensión de cizallamiento y la tensión de tracción de la pared. En respuesta a estas tensiones, la arteria intenta agrandar el lumen. Tal agrandamiento se piensa que es el resultado de la expansión de la pared arterial a través de un proceso de proliferación celular que provoca aumentar la longitud luminal (es decir la circunferencia parcial) de la pared arterial. Glagou et al (1987) Compensatory Enlargement of Human Atherosclerotic Coronary Arteries, N. Eng. J. Med. 316: 1371-1375. Aunque este proceso no es sin límite, puede permitir la reformación relativa de un área de sección transversal de lumen normal incluso con una estenosis aterosclerótica del 40% de las paredes arteriales.

55 También se han sugerido estents hechos de polímeros biodegradables para la prevención de la restenosis. Aunque, generalmente una alternativa atractiva a los estents metálicos, las pruebas en animales han mostrado que los estents biodegradables aún sufren de múltiples complicaciones, incluyendo la migración distal del estent entero o partes del mismo y la formación de un trombo oclusivo dentro del lumen del estent. Frecuentemente, tales estents

5 poliméricos están formados de un polímero de tipo malla que provoca un estent que tiene agujeros o espacios abiertos que permiten el crecimiento del tejido en y alrededor del estent. La WO97/11724 describe un implante que se degrada de una manera controlada desde uno de sus extremos hacia su segundo extremo. Como con los estents metálicos, la restenosis puede resultar de la acumulación de proliferación de células de músculo liso en la superficie interior de tales estents poliméricos.

10 Por consiguiente, es deseable tener un nuevo diseño de estent que supere las desventajas de los diseños de estent actuales. Es deseable un estent que evite la restenosis retráctil y que minimice la restenosis que resulta de la proliferación neo íntima dentro de un estent permanente. Es deseable un estent que sea completamente degradable en organismos vivos y que esté diseñado de manera que las partes del estent estén incorporadas en la pared del paso, particularmente una arteria, durante el tiempo que el estent está siendo degradado. Es especialmente deseable un estent biodegradable que esté diseñado para permitir el agrandamiento fisiológico del lumen del vaso sanguíneo a través de remodelación expansiva de la pared arterial durante los primeros tres a seis meses siguientes a la angioplastia PTC.

Compendio de la invención

15 La presente invención proporciona un estent polimérico biodegradable diseñado para evitar la constricción crónica y permitir el agrandamiento fisiológico del lumen de un vaso sanguíneo en el sitio de la lesión estenótica original durante los tres a seis meses iniciales siguientes al despliegue del estent. El estent tiene un patrón programado de degradación en organismos vivos. Cuando se despliega, el estent comprende al menos un elemento sustancialmente cilíndrico que tiene dos extremos abiertos y una pluralidad de regiones espaciadas
20 circunferencialmente alrededor del elemento cilíndrico y que se extienden desde un extremo abierto al otro extremo abierto del elemento cilíndrico. Cada una de las regiones está configurada o diseñada para tener un tiempo de vida deseado en organismos vivos. Al menos una de las regiones está diseñada para tener un tiempo de vida más corto en organismos vivos que la otra región o regiones. Esto significa que la región que tiene el tiempo de vida en organismos vivos más corto se degrada más pronto después del despliegue que las regiones que tienen un tiempo
25 de vida en organismos vivos más largo. De esta manera, cuando los estents diseñados según la presente invención se despliegan dentro del lumen de un vaso de un paciente, el elemento cilíndrico consigue una o más fisuras que se extienden desde un extremo abierto del elemento cilíndrico al otro extremo abierto del elemento cilíndrico dentro de un periodo de tiempo deseado, predeterminado después de que el estent esté desplegado en el paciente. Se ha determinado que tal fragmentación dentro de un periodo de tiempo predeterminado después del despliegue permite
30 el agrandamiento del lumen del vaso a través del proceso de remodelación arterial.

35 En una realización preferida el estent está formado de una banda polimérica biodegradable que comprende una cabeza que tiene una ranura y una lengüeta que comprende un mecanismo de captura o bloqueo próximo al borde longitudinal de la misma. El elemento cilíndrico que tiene una superficie interior y exterior se forma insertando una parte de la lengüeta a través de la ranura para proporcionar un elemento cilíndrico que tiene una primera configuración de diámetro reducido. Después del despliegue, el elemento cilíndrico está en una segunda configuración de diámetro expandido en donde el mecanismo de captura distal engancha la superficie interior de la cabeza y evita el colapso radial o retroceso del estent polimérico. En una segunda realización preferida, el estent está formado de una pluralidad de bandas poliméricas interconectadas cada una de las cuales comprende una
40 cabeza que tiene una ranura y una lengüeta que comprenden un mecanismo de captura próximo al borde longitudinal de la misma.

45 La presente descripción también se refiere a un método de montaje de los estents de la presente invención en un catéter de balón. El método comprende calentar el estent a una temperatura por encima de la temperatura de transición del cristal del polímero usado para formar el estent; colocar el estent en un balón desinflado montado en un catéter; y comprimir el estent a una configuración de diámetro reducido para asegurar el estent al balón. La presente invención también se refiere a un montaje que comprende el estent de la presente invención montado en un catéter de balón.

50 La presente descripción también se refiere a un método para reducir el riesgo de restenosis crónica que puede ocurrir en una arteria de un paciente después de una angioplastia PTC. El método emplea un estent expandible que comprende al menos un elemento sustancialmente cilíndrico que comprende dos extremos y una pluralidad de regiones espaciadas circunferencialmente alrededor del elemento cilíndrico y que se extienden desde un extremo al otro extremo del elemento sustancialmente cilíndrico. El estent está formado de uno o más polímeros biorreabsorbibles y está diseñado para conseguir una fisura que se extiende desde un extremo del elemento cilíndrico al otro extremo del elemento cilíndrico dentro de un intervalo de tiempo predeterminado después de que el estent se despliega en el paciente. El método comprende los pasos de montar el estent en una primera configuración de diámetro en un catéter de balón; entregar el balón y estent a la posición de una lesión estenótica; calentar el estent a una temperatura por encima de la temperatura de transición del cristal del polímero usado para formar el estent durante un tiempo suficiente para hacer el estent más maleable; inflar el balón para expandir el estent a una segunda configuración de diámetro de modo que el estent contacte las paredes del vaso sanguíneo; y entonces desinflar y retirar el balón.
55

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 es una vista en perspectiva de un estent formado según la presente invención.

La Fig. 2A es una vista en planta de una realización de un estent de la presente invención anterior a la formación en un cilindro, donde el estent comprende una banda polimérica única.

5 La Fig. 2B es una vista en planta de otra realización de un estent de la presente invención anterior a la formación en un cilindro, donde el estent comprende una banda polimérica única.

La Fig. 3A es una vista de una realización de un estent que comprende una pluralidad de bandas poliméricas interconectadas. Esta vista representa una de las bandas que está formada en un cilindro.

10 La Fig. 3B es una vista en planta de otra realización del estent de la presente invención anterior a la formación en un cilindro, donde el estent comprende una pluralidad de bandas poliméricas interconectadas.

La Fig. 4 es una vista en perspectiva de un estent formado según la presente invención en su configuración de diámetro reducido y montado en un catéter de balón.

15 Las Fig. 5A y 5B son vistas de sección transversal de los estents mostrados en la FIG. 2, que muestran el estent en una primera configuración de diámetro reducido y una segunda configuración de diámetro expandido, respectivamente.

Descripción detallada de la invención

20 Según la presente invención, se proporciona un estent biodegradable que permite el agrandamiento fisiológico del lumen del vaso dentro del cual se despliega el estent. Cuando se despliega, el estent comprende uno o más elementos sustancialmente cilíndricos que tienen un primer extremo abierto y un segundo extremo abierto para permitir el flujo de un fluido, particularmente sangre, a través del mismo. Cada elemento cilíndrico puede ser un cilindro continuo. Como se usa en la presente memoria un cilindro continuo es uno que no tiene bordes longitudinales. Los estents poliméricos que están en forma de un cilindro continuo se describen en la Patente de EE.UU. Nº 5.306.286 a Stack. Preferiblemente, cada uno de los elementos cilíndricos es un cilindro discontinuo que tiene dos bordes longitudinales de solapamiento como se muestra en la Fig. 1. Cada elemento cilíndrico comprende al menos dos regiones 42 y 44 espaciadas circunferencialmente alrededor del elemento cilíndrico y que se extienden desde el borde lateral 34 que define el primer extremo abierto del elemento cilíndrico al borde lateral 36 que define el segundo extremo abierto del elemento cilíndrico, como se muestra en la Fig. 1. Al menos una de las regiones tiene un tiempo de vida en organismos vivos, conocido en lo sucesivo como el "primer tiempo de vida en organismos vivos", que es más corto que el tiempo de vida en organismos vivos, conocido en lo sucesivo como el "segundo tiempo de vida en organismos vivos" de las otras regiones.

25 Preferiblemente, el estent comprende una pluralidad de regiones separadas que tienen el primer tiempo de vida en organismos vivos y una pluralidad de regiones separadas que tienen el segundo tiempo de vida en organismos vivos de manera que el estent se rompe en una pluralidad de fragmentos dentro de un periodo de tiempo predeterminado, más preferiblemente durante el primer tiempo de vida en organismos vivos, siguiente al despliegue. Para estents intravasculares, particularmente aquéllos usados en arterias coronarias, se prefiere que el primer tiempo de vida en organismos vivos sea de alrededor de 8 a 12 semanas, y que el segundo tiempo de vida en organismos vivos se extienda desde alrededor de 16 a 52 semanas, más preferiblemente desde alrededor de 20 a 28 semanas.

Las regiones que tienen el primer tiempo de vida en organismos vivos pueden tener cualquier forma o incluso una pluralidad de formas.

30 Siempre y cuando las regiones que tienen un primer tiempo de vida en organismos vivos se extiendan desde un extremo abierto al otro extremo abierto del elemento cilíndrico, el camino definido por tales regiones puede ser aleatorio o definido. De esta manera, las regiones que tienen un primer tiempo de vida en organismos vivos pueden ser en forma de una tira que se extiende a lo largo del eje longitudinal del elemento cilíndrico o que se extiende diagonalmente desde un borde lateral al otro borde del elemento cilíndrico. Preferiblemente, la anchura de cada región que tiene un primer tiempo de vida en organismos vivos es menor que la anchura de las regiones que tienen un segundo tiempo de vida en organismos vivos. Preferiblemente, el área de la superficie total de las regiones que tienen un primer tiempo de vida en organismos vivos es menor que el área de la superficie de las regiones que tienen un segundo tiempo de vida en organismos vivos.

35 Los estents de la presente invención están formados de un polímero biodegradable, biocompatible, biorreabsorbible, preferiblemente un polímero termoplástico. Como se usa en la presente memoria, un polímero biorreabsorbible es uno cuyos productos de degradación se metabolizan en organismos vivos o se excretan del cuerpo a través de caminos naturales. Tales polímeros incluyen, por ejemplo, un polímero de la familia de los poliésteres alifáticos lineales, tales como el ácido poliláctico, ácido poliglicólico, o policaprolactona y sus copolímeros asociados.

Polímeros tales como el polioctoéster, polianhídrido, polidioxanona y polihidroxitbutirato también se pueden emplear.

Preferiblemente, el estent está formado de una capa delgada de uno o más polímeros biorreabsorbibles, amorfos, es decir, los polímeros usados para formar el estent preferiblemente son no cristalinos. También se prefiere que los polímeros usados para formar el estent no generen residuos cristalinos tras la degradación en organismos vivos.

5 En una realización preferida, el estent comprende un estérecopolímero de ácido poliláctico producido de láctidos L y DL. El polímero se designa en la presente memoria como "PLAX" donde X representa el porcentaje de unidades ácido láctico L en la mezcla de los monómeros usados para preparar los láctidos. Preferiblemente X está en el intervalo de 10 a 90, más preferiblemente 25 a 75. En otra realización preferida, el estent comprende un copolímero de ácido poliláctico, ácido glicólico producido de láctidos L y DL y glicólidos. El polímero se indica en la presente memoria como "PLAXGAY" donde Y representa el porcentaje de unidades de ácido glicólico en la mezcla de los monómeros usados para preparar los copolímeros. Preferiblemente los copolímeros no contienen unidades de repetición de glicolil dado que tales unidades se sabe que son más inflamatorias que las unidades de repetición de lactil. Preferiblemente, los polímeros se preparan usando metal de Zn o lactato de Zn como iniciador. Para asegurar buenas propiedades mecánicas iniciales del estent, el peso molecular del polímero en la región que tiene el segundo tiempo de vida en organismos vivos es alrededor de 20.000 dalton, preferiblemente 100.000 dalton. La polidispersidad, $I = M_w/M_n$, debe estar por debajo de 2 y no debería reflejar la presencia de oligómeros de peso molecular bajo menor de 2.000 dalton como se determina por una cromatografía de exclusión de tamaño. Opcionalmente, la capa polimérica usada para hacer el estent se puede impregnar con un agente anticoagulante, tal como heparina, antioxidantes, tales como vitamina E, componentes que regulan la proliferación celular, o fármacos antiinflamatorios, tales como corticosteroides, para proporcionar una descarga de fármaco localizada. Tales fármacos se incorporan en la capa polimérica usando técnicas conocidas en la técnica. Para estents intravasculares, se prefiere que la película tenga un espesor de desde alrededor de 0,05 mm a 0,2 mm.

Los estents que tienen una pluralidad de regiones con diferentes tiempos de vida en organismos vivos se pueden hacer de una variedad de formas. Preferiblemente, tales estents se hacen produciendo regiones que tienen un primer tiempo de vida en organismos vivos, es decir, un tiempo de vida en organismos vivos más corto, en una capa polimérica que tiene un segundo tiempo de vida predeterminado, o más largo, en organismos vivos. Las regiones que tienen el primer tiempo de vida en organismos vivos se producen calentando las regiones respectivas de la capa polimérica que tiene un segundo tiempo de vida en organismos vivos durante un tiempo y a una temperatura suficiente para causar la degradación parcial local de las cadenas poliméricas. Tal tratamiento, que se puede consumir usando una aguja caliente pilotada, haz láser, o flujo de aire caliente, hace al polímero en la región calentada más sensible a la degradación hidrolítica. Alternativamente, las regiones que tienen un primer tiempo de vida en organismos vivos se pueden producir en una capa polimérica que tienen un segundo tiempo de vida en organismos vivos incorporando un número suficiente de iones ácidos en las regiones respectivas de la capa polimérica. Preferiblemente, los iones ácidos se proporcionan mediante componentes que no son solubles en sangre.

35 Las regiones que tienen un primer tiempo de vida en organismos vivos también se pueden producir en una película polimérica que tiene un segundo tiempo de vida en organismos vivos mediante la exposición de las regiones respectivas a radiación beta o radiación gamma durante un tiempo suficiente para inducir una escisión parcial de las cadenas poliméricas dentro de las regiones respectivas.

40 A condición de que la capa polimérica tenga un espesor de menos de 0,3 mm, las regiones que tienen un primer tiempo de vida en organismos vivos también se pueden producir en una película polimérica que tiene un segundo tiempo de vida en organismos vivos reduciendo el espesor del polímero en la región respectiva o formando agujeros en el mismo. Las regiones que tienen un primer tiempo de vida en organismos vivos también se pueden producir en una película polimérica que tiene un segundo tiempo de vida en organismos vivos aplicando tensión mecánica a la región respectiva. No obstante, este último proceso es difícil de controlar y, de esta manera, es menos preferido.

45 Otro método para producir una capa polimérica en la cual una región o una pluralidad de regiones separadas tiene un primer tiempo de vida en organismos vivos y otras regiones tienen un segundo tiempo de vida en organismos vivos es incorporar tiras o fibras de un polímero biorreabsorbible de degradación más rápida en una película hecha de un polímero de degradación más lenta. Por ejemplo, una malla o un grupo paralelo de fibras o tiras de PGA o cualquier otro polímero biorreabsorbible de degradación más rápida se puede integrar en las regiones respectivas de una película polimérica de PLA que se puede diseñar que sea de degradación más lenta. La integración se puede lograr insertando la malla o las fibras entre dos láminas fundidas del polímero de degradación más lenta. A condición de que las solubilidades relativas sean compatibles, las fibras o la malla se pueden colocar en una solución orgánica del polímero de degradación más lenta y la película polimérica deseada se forma por evaporación del disolvente orgánico. Un ejemplo de un método para integrar una malla hecha de un polímero en una capa polimérica hecha de un segundo polímero se describe en la Patente de EE.UU. N° 4.279.249 expedida a Vert et al. el 21 de julio de 1981. Un estent que tiene la forma y orientación deseadas de las regiones se forma entonces a partir de la capa polimérica mediante técnicas estándar tales como estampado, empleando un haz láser, o cualquier otra técnica usada en la técnica para estampar una película polimérica.

Primera realización

Las Fig. 2A y B ilustran una realización preferida de un estent polimérico que incorpora de manera general rasgos de la presente invención. En esta realización el estent comprende una banda polimérica biorreabsorbible 12 con suficiente flexibilidad para formar un anillo cuando se calienta la banda a una temperatura por encima de la temperatura de transición del cristal del polímero biorreabsorbible y la banda se enrolla alrededor de un balón. La banda 12 comprende una lengüeta 14 y una cabeza 16. La banda 12 además comprende un primer borde longitudinal 30, un segundo borde longitudinal 32, un primer borde lateral 34 y un segundo borde lateral 36. Cuando se forma en un cilindro, como se representa en la Fig. 1, la banda 12 también tiene una superficie interna 38 y una superficie externa 40. La cabeza 16 tiene una ranura 20 configurada para recibir la región de la lengüeta 14 próxima al primer borde longitudinal 30 cuando el estent está formado en un cilindro. Preferiblemente, la banda 12 comprende una región 42 que tiene un primer y más corto tiempo de vida en organismos vivos que el segundo y más largo tiempo de vida en organismos vivos de las regiones 44 y 46 que forman el resto de la banda 12.

Un mecanismo de captura, mostrado generalmente como 50, para evitar el retroceso o colapso del estent siguiente al despliegue está presente en la lengüeta 14 próximo al primer borde longitudinal 30. Preferiblemente, el mecanismo de captura comprende un ensanchamiento en la parte distal de la lengüeta de manera que la distancia entre bordes laterales 34 y 36 de la banda 12 en la parte distal de la lengüeta es mayor que la longitud de la ranura. Más preferiblemente, el mecanismo de captura está en forma de salientes opuestos en la parte distal de la lengüeta. Tales salientes desde la punta a la base deben tener suficiente tamaño y rigidez para bloquear el cilindro discontinuo resultante en su tamaño expandido siguiente al despliegue. Tales salientes deben tener suficiente tamaño, capacidad de adaptación, y orientación para permitir el paso de los salientes a través de la ranura cuando se inserta la lengüeta a través de la ranura y de nuevo cuando el estent se expande en el balón.

En la realización representada en la Fig. 2A, el mecanismo de captura es en forma de un ensanchamiento de la lengüeta 14 desde la cabeza 16 al borde longitudinal 30 y un par de ranuras opuestas presentes en los bordes laterales 34 y 36 de la lengüeta 14. En la realización representada en la Fig. 2B, el mecanismo de captura está en forma de una serie de dientes opuestos en los bordes laterales 34 y 36 y próximos al primer borde longitudinal 30.

Preferiblemente, la anchura de la ranura 20 es solamente ligeramente mayor que el espesor de la lengüeta 14. La ranura 20 se puede cortar en la cabeza 16 usando estampado o cualquier otro método que permita la estampación de la película de polímero. Alternativamente, la ranura 20 se puede formar uniendo los bordes de una banda delgada separada de polímero a la cabeza próxima a los bordes laterales de la misma.

Segunda realización

En una segunda realización, el estent de la presente invención comprende una pluralidad de bandas como se describió en la primera realización, donde las bandas están interconectadas, preferiblemente en las cabezas de las mismas.

Volviendo ahora a las Fig. 3A y 3B que muestran dos ejemplos representativos de esta realización, el estent comprende tres bandas interconectadas 112, 212 y 312. Las bandas 112, 212, y 312 están hechas de una película polimérica, biorreabsorbible, expandible que tiene suficiente flexibilidad para formar un anillo cuando se envuelve alrededor de un balón. Preferiblemente, cada banda comprende una región 142, 242, 342 que tiene un primer y más corto tiempo de vida en organismos vivos que el segundo y más largo tiempo de vida en organismos vivos de las regiones que forman el resto de cada banda. Cada banda comprende una cabeza que tiene una ranura y una lengüeta que comprende un mecanismo de captura para impedir el retroceso o colapso de los elementos cilíndricos interconectados que se forman cuando se despliega el estent.

El estent puede comprender además uno o una pluralidad de elementos de interconexión que interconectan la cabeza de cada banda respectiva. Preferiblemente, los elementos de interconexión también están formados de un polímero biorreabsorbible. Los elementos de interconexión y las bandas se pueden formar como una estructura unitaria como se muestra en la Fig. 3A mediante el estampado, corte de una película polimérica empleando un haz de láser, o cualquier otra técnica usada en la técnica para estampar una película polimérica. Alternativamente, los elementos de interconexión y la banda se pueden formar independientemente, como se muestra en la Fig. 3B, y entonces conectar mediante un medio adecuado tal como mediante el uso de un adhesivo polimérico, biorreabsorbible, fusión parcial local, o presión en caliente. Por ejemplo, cada una de las bandas se puede conectar a un único troncal 70 como se muestra en la Fig. 3A. En este último caso, los elementos de interconexión y las bandas se pueden formar del mismo o diferentes polímeros. Los elementos de interconexión o regiones de los mismos se pueden diseñar para tener un tiempo de vida en organismos vivos comparable a o menor que el primer tiempo de vida en organismos vivos. Los elementos de interconexión o regiones de los mismos se pueden diseñar para tener un tiempo de vida en organismos vivos comparable a o mayor que el segundo tiempo de vida en organismos vivos. Finalmente los elementos de interconexión o regiones de los mismos se pueden diseñar para tener un tiempo de vida en organismos vivos intermedio del primer y segundo tiempos de vida en organismos vivos.

Esta segunda realización es la realización preferida para uso en caminos tortuosos tales como arterias coronarias. Esta segunda realización también es la realización más preferida cuando la región para poner los estents es

relativamente larga.

Montaje

5 Los estents de la primera y segunda realización se montan en un sistema de entrega de la misma manera. Anterior a colocar en un balón, la región distal de la lengüeta de cada banda se inserta en su ranura correspondiente para formar un cilindro. La lengüeta se inserta a una distancia suficiente de modo que el mecanismo de captura en los bordes laterales del mismo pase a través de la ranura. El estent entonces se calienta a una temperatura por encima de la temperatura de transición del cristal del polímero usado para formar el estent.

10 El estent se calienta durante un tiempo suficiente para hacer el estent más maleable. Para bandas preparadas de PLA, se prefiere una temperatura de desde alrededor de 60 a 70°C. Preferiblemente, la lengüeta se inserta en la ranura de manera que el primer borde longitudinal de cada elemento cilíndrico discontinuo resultante esté en contacto con la superficie exterior del mismo. La región de la lengüeta tendida en el exterior del cilindro entonces se envuelve alrededor del cilindro y el cilindro se comprime en una primera configuración de diámetro, preferiblemente mientras que se coloca en un balón montado en un catéter. El estent entonces se enfría a temperatura ambiente. Tal procedimiento da al estent polimérico una primera memoria de esta configuración de diámetro reducido que ayuda a mantener el estent en el lugar en el balón. Opcionalmente, se puede aplicar una membrana delgada a la superficie exterior entera del estent para asegurar que cada uno de los cilindros resultantes permanece en su primera configuración de diámetro y colocar en el balón durante el movimiento del estent a través del vaso al sitio de la lesión estenótica. El sistema, que comprende el estent, catéter, y balón, y, opcionalmente la membrana, entonces se esteriliza por procedimientos estándar tales como, por ejemplo, exposición a peróxido de hidrógeno vaporizado, radiación gamma, haz de electrones, o, preferiblemente, óxido de etileno.

20 Se prefiere el montaje en una atmósfera estéril. El montaje estéril entonces está listo para la introducción en un vaso.

Entrega y despliegue

25 Para la entrega al sitio deseado, un montaje que comprende el estent de la presente invención montado en un catéter expandible, preferiblemente un catéter de balón, se introduce percutáneamente en un vaso. Opcionalmente, si el estent está dotado con un mecanismo tal como por ejemplo una membrana que mantiene el estent asegurado al catéter de balón, el estent se puede calentar durante un tiempo y temperatura suficientes para proporcionar mayor maleabilidad al estent anterior a la introducción en el vaso. El catéter se avanza con la ayuda de un hilo guía y bajo control fluoroscópico al sitio de la lesión estenótica. El balón y el estent entonces se disponen dentro de la parte constreñida del vaso.

30 Después de que el estent y el balón se entregan en la posición de la lesión estenótica, se quita la membrana opcional. El balón se calienta primero y luego se infla para expandir el estent desde la primera configuración que tiene un diámetro reducido a una segunda configuración que tiene un diámetro agrandado mayor o igual al interior del paso de modo que el estent se apoya en la pared del vaso. De esta manera los elementos cilíndricos del estent tienen una primera configuración con un diámetro reducido anterior al despliegue, como se representa en la Fig. 5A y una segunda configuración con un diámetro expandido siguiente al despliegue, como se representa en la Fig. 5B. Los diámetros del elemento cilíndrico dependen del tamaño del paso en el cual se introduce el estent. Típicamente, para arterias coronarias, el diámetro reducido del elemento cilíndrico anterior al despliegue es desde alrededor de 0,5 mm a alrededor de 1 mm y el diámetro expandido después del despliegue es desde alrededor de 3 mm a alrededor de 5 mm.

35 La fractura de la placa y el despliegue del estent se pueden hacer concurrentemente. En tales casos, el balón se infla a una presión de alrededor de 0,81 a 1,22 MPa (8 a 12 atmósferas) para agrietar la placa y expandir el estent. Alternativamente, el vaso puede ser predilatado usando angioplastia PTC sin el estent. A partir de entonces, el estent se introduce en el sitio deseado en un catéter expandible separado, preferiblemente un catéter de balón.

40 Después de que el estent se coloca en el sitio pero antes de la expansión, el estent se calienta a una temperatura mayor que la temperatura de transición del cristal de los polímeros usados para formar el estent. El calentamiento es durante menos de 30 segundos, preferiblemente menos de 10 segundos. El calentamiento del estent anterior a la expansión del mismo hace el estent más maleable y evita el desarrollo de rupturas no programadas en el estent. El calentamiento anterior a la expansión también permite a la lengüeta ir a través de la ranura sin romperse, evitando por ello daño al mecanismo de bloqueo. Tal calentamiento también da al estent polimérico una segunda memoria de la segunda configuración de diámetro expandido. Tal segunda memoria ayuda en evitar el colapso radial del estent antes del periodo de tiempo definido por el primer tiempo de vida en organismos vivos.

45 Métodos adecuados para calentar el estent durante o después de la expansión incluyen, por ejemplo, el uso de un balón láser o un balón de radiofrecuencia.

50 Una vez expandidos, los estents de la presente invención se retienen en la posición mediante fricción con la pared interior del vaso y la segunda memoria impartida calentando el estent anterior a la expansión.

El colapso radial se evita en primer lugar enganchando el mecanismo de captura en la lengüeta con la superficie interior de la cabeza. Eventualmente, cuando se degradan las regiones que tienen el primer tiempo de vida en organismos vivos, el estent se fragmenta y las regiones que tienen el segundo tiempo de vida en organismos vivos se atrapan dentro de la íntima arterial.

- 5 Se ha encontrado que los estents diseñados según la presente invención, es decir los estents programados para fragmentarse de una manera predeterminada y un tiempo deseado después del despliegue en un paciente, permiten un soporte estructural agudo de la arteria y de esta manera evita la restenosis retráctil que normalmente ocurre dentro de los tres meses del despliegue del estent en la posición de la lesión estenótica. También se ha descubierto que los estents diseñados según la presente invención permiten a las arterias dañadas por angioplastia PTC reestructurarse o remodelarse ellas mismas y, de esta manera, mantener un lumen normal del área de sección transversal incluso en presencia de proliferación de células de músculo liso íntimas. También se ha encontrado que cuando se despliegan estents diseñados según la presente invención en un sitio barotraumatizado por angioplastia, las regiones que tienen un tiempo de vida en organismos vivos más largo se incorporan en la pared de la arteria, evitando por ello la migración distal de tales segmentos y la probabilidad de embolización.
- 10
- 15 Los siguientes ejemplos son para propósitos de ilustración solamente y no se pretende que limiten el alcance de la invención que se define en las reivindicaciones que se adjuntan a ésta.

Ejemplo 1

- Una película de PLA 92 se usó para preparar un estent que comprende un único elemento sustancialmente cilíndrico que comprende regiones con diferentes tiempos de vida en organismos vivos. PLA 92 fue sintetizado a partir de una mezcla de lactido L/lactido DL 84/16 (PLA 92). El monómero fue introducido en un reactor con 0,05% de polvo de cinc como iniciador. La polimerización fue hecha a 145°C bajo vacío durante 8 días. Los polímeros resultantes fueron purificados mediante disolución y precipitación usando acetona o cloroformo como disolvente y etanol como no disolvente. La cromatografía de exclusión de tamaño fue hecha usando un aparato WATERS, equipado con dos columnas de styragel jn y detector refractométrico, la fase móvil que es dioxano. Los termogramas DSC fueron tomados usando un calorímetro Dupont, Serie 99, equipado con una pila, el aumento de temperatura que es 10°C/min.
- 20
- 25

- El polímero fue formado en una película de alrededor de 0,1 a 0,2 mm de espesor por medio de moldeo por compresión. Entonces fue hecho un estent que tiene la forma representada en la Fig. 2B a partir de la película mediante estampado con un punzón de metal. Para tener un estent de tres configuraciones de diámetro expandido diferentes, fueron situados tres pares de dientes opuestos a lo largo de los bordes laterales de la lengüeta. La longitud total era 15 mm, la altura del cilindro siendo de 9 mm al nivel de la lengüeta y 15 mm al nivel de la cabeza. La ranura era de 8,5 mm de longitud, los dientes medidos de 0,1 mm desde la base a la punta. La longitud total de la lengüeta era 13 mm, la longitud del cuerpo 7 mm, el cuerpo combinado y la lengüeta medida de 20 mm. El volumen fue reducido disminuyendo el espesor de la película de polímero usada a alrededor de 0,15 mm.
- 30

- La lengüeta fue insertada en la ranura y el estent fue situado entonces en un baño de agua a temperatura de 50 a 60°C y enrollado en un cilindro que tiene una primera configuración de diámetro reducida. El enrollamiento fue hecho alrededor de una guía de metal de 3,5 mm (0,014 pulgadas). La guía entonces fue introducida en el lumen de un catéter de balón y el estent entonces fue deslizado desde la guía y avanzado sobre el balón desinflado.
- 35

- El montaje entero fue colocado en el baño a una temperatura de entre 50 a 60°C y el estent se aseguró firmemente al balón apretando fuertemente el cilindro alrededor del balón. Se mostró que las tensiones mecánicas aplicadas al estent durante el montaje generaron defectos visualmente detectables en el estent. Se cree que tales defectos provocaron la deformación en el estent de regiones que tienen un tiempo de vida en organismos vivos más corto.
- 40

Ejemplo 2

- Un estent que tiene la forma mostrada en la Fig. 2A fue cortado a partir de una capa polimérica de PLA 50 y montado como se describe en el ejemplo 1. La película de PLA 50 fue hecha a partir de polimerización en masa de lactido DL y moldeo por compresión.
- 45

- Los estents hechos como se describe en el ejemplo 1 y 2 se desplegaron en las aortas de tres grupos diferentes de conejos para evaluación. El procedimiento de despliegue constó de tres inflados a 0,81 MPa (8 atmósferas) durante un minuto, usando un balón de 3,5 mm. Después de cada procedimiento de despliegue, fue realizado un angiograma para evaluar el resultado inmediato (buen resultado, espasmo u oclusión). A los 15, 30, 90, y 180 días fue sacrificado un grupo de animales supervivientes. Anterior al sacrificio, los animales fueron examinados por angiografía para detectar cualquier estenosis que ocurriese en el estent. Inmediatamente después del examen angiográfico y antes de matar al animal, fue realizada una laparatomía abdominal para permitir un examen macroscópico de la aorta en organismos vivos. El segmento aórtico que contiene el estent fue quitado después de la fijación en organismos vivos, examinado, y entonces preparado para una histología y/o evaluación bioquímica.
- 50
- 55

En aquellos casos donde hubo un despliegue satisfactorio y ningún enrollamiento del estent debido a fallo del

5 mecanismo de bloqueo o fractura prematura, los resultados de estas evaluaciones indicaron que el estent quedó patente a largo plazo. Hubo trombosis limitadas con organización de los trombos y su posterior endotelialización. En aquellos casos que fueron un éxito, la pared arterial no presentó ninguna reacción de hiperplasia neointimal y/o fenómeno inflamatorio en el área de los medios. Cuando el estent fue desplegado con éxito, no hubo ninguna prótesis intacta al final del periodo de seis meses. En dos casos hubo una degradación casi completa de la prótesis, dejando atrás solamente residuos dentro de una neo íntima de tamaño moderado y un lumen sin estrechamiento.

10 Estos resultados demostraron que los estents habían sido capaces de degradarse. Estos resultados también indican que los estents habían permitido a la arteria ajustar su diámetro. Se cree que la reestructuración por agrandamiento ocurrió en gran parte debida a una fragmentación del estent en un momento adecuado después del despliegue. De esta manera, durante los primeros 3 meses después de la angioplastia, los estents de la presente invención resistieron la reestructuración constreñida, como un estent de metal. Entre 3 y 6 meses después del despliegue, una fragmentación del estent por biorreabsorción diferenciada permitió la remodelación de la pared arterial y el agrandamiento del lumen, que fue observado a través de histología y angiografía. Esta segunda función no se puede cumplir por un estent de metal.

15 Además de las arterias coronarias, el presente estent se puede usar en otras arterias tales como por ejemplo, arterias femoroilíacas, la arteria carótida, arterias vertebro basilares, así como en el interior de otros pasos huecos tales como por ejemplo venas, uréteres, la uretra, los bronquios, sistemas de conductos biliares y pancreáticos, el intestino, los conductos oculares, y tubos espermáticos y de Falopio. Por consiguiente, las dimensiones y las tasas de degradación expuestas para las realizaciones anteriores que se describen como que son adecuadas para uso en
20 arterias coronarias no están destinadas a y no deberían limitar el estent solamente a esas dimensiones y tasas de degradación.

Aunque la invención se ha descrito con algún grado de particularidad, se pueden hacer diversas adaptaciones y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

25

REIVINDICACIONES

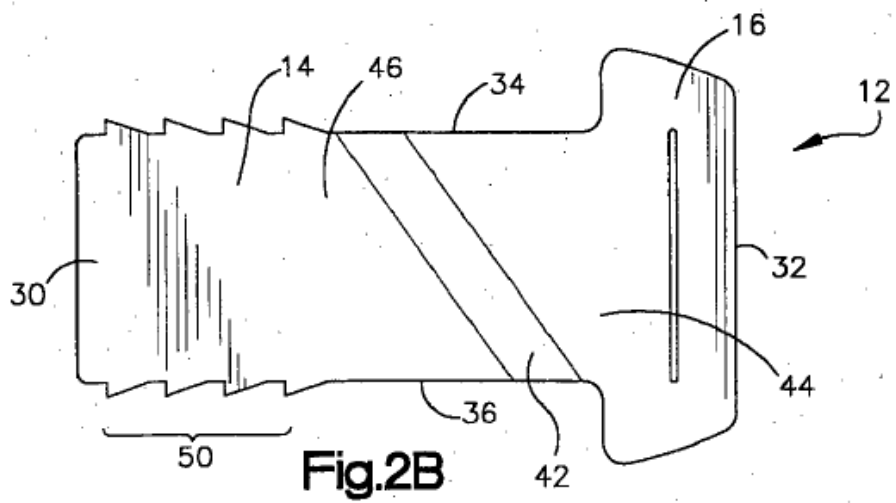
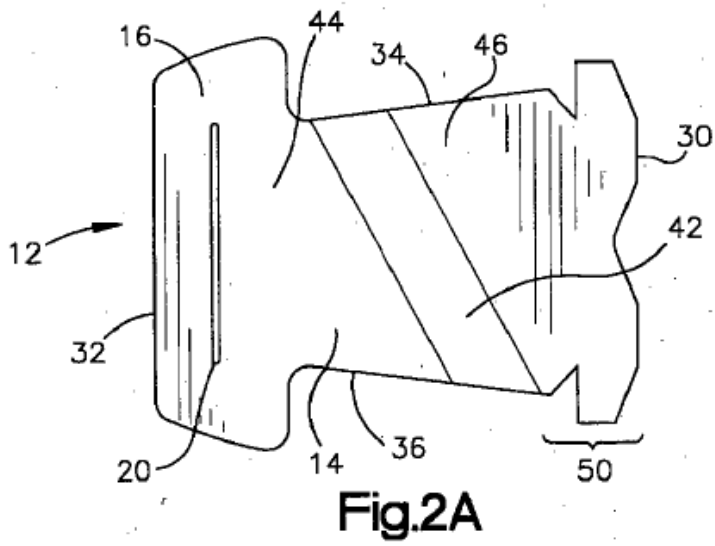
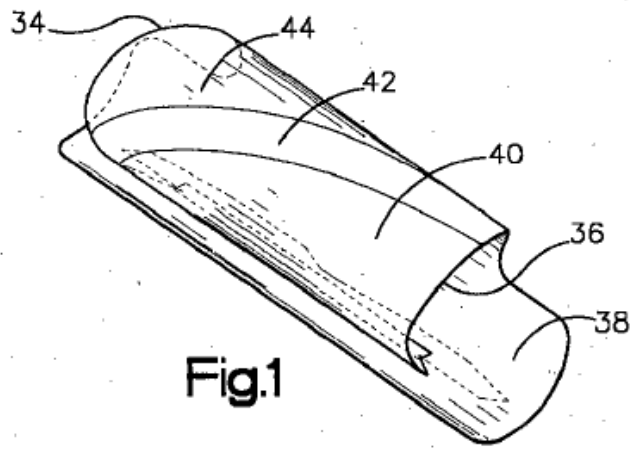
1. Un estent polimérico biodegradable que tiene un patrón programado de degradación *en organismos vivos*, dicho estent que comprende:
- 5 un elemento sustancialmente cilíndrico (12, 112, 212, 312) que tiene dos extremos abiertos y que comprende una pluralidad de regiones espaciadas circunferencialmente alrededor de dicho elemento cilíndrico, cada región de dicha pluralidad de regiones que se extiende desde un extremo abierto al otro extremo abierto de dicho elemento cilíndrico, cada región de dicha pluralidad de regiones que está configurada para tener un tiempo de vida *en organismos vivos* predeterminado, en donde:
- 10 una primera región (42, 142, 242, 342) de dicha pluralidad de regiones tiene un primer tiempo de vida *en organismos vivos*; y
- una segunda región (44) de dicha pluralidad de regiones tiene un segundo tiempo de vida *en organismos vivos*;
- 15 el primer tiempo de vida *en organismos vivos* de dicha primera región que es más corto que el segundo tiempo de vida *en organismos vivos* de dicha segunda región de modo que se forma una fisura que se extiende desde un extremo abierto al otro extremo abierto de dicho elemento cilíndrico en dicha primera región durante el primer tiempo de vida *en organismos vivos* siguiente al despliegue del estent en un vaso de un paciente.
2. Un estent según la reivindicación 1, en donde el estent comprende una pluralidad de primeras regiones separadas que tienen un primer tiempo de vida *en organismos vivos* y una pluralidad de segundas regiones separadas que tienen un segundo tiempo de vida *en organismos vivos*.
- 20 3. Un estent según la reivindicación 1 o 2, en donde el estent comprende una pluralidad de elementos sustancialmente cilíndricos, dicha pluralidad de elementos sustancialmente cilíndricos que están interconectados.
4. Un estent según la reivindicación 3, en donde dicha pluralidad de elementos cilíndricos están interconectados mediante un elemento de interconexión, y en donde dicho elemento de interconexión o región del mismo tiene un tiempo de vida *en organismos vivos* que es diferente del primer tiempo de vida *en organismos vivos*.
- 25 5. Un estent según la reivindicación 3, en donde dicha pluralidad de elementos cilíndricos están interconectados mediante un elemento de interconexión, y en donde dicho elemento de interconexión o una región del mismo tiene un tiempo de vida *en organismos vivos* sustancialmente el mismo que el segundo tiempo de vida *en organismos vivos*.
- 30 6. Un estent según la reivindicación 3, en donde dicha pluralidad de elementos cilíndricos están interconectados mediante un elemento de interconexión, y en donde dicho elemento de interconexión o región del mismo está configurado para tener un tiempo de vida *en organismos vivos* intermedio del primer tiempo de vida *en organismos vivos* de dicha primera región y el segundo tiempo de vida *en organismos vivos* de dicha segunda región.
7. Un estent según la reivindicación 1, en donde dicho estent además comprende:
- una cabeza (16); y
- una lengüeta (14);
- 35 dicha cabeza que tiene una ranura (20) para recibir una parte distal de dicha lengüeta cuando dicho estent se forma en un cilindro, dicho estent que tiene una superficie interior (38) y una superficie exterior (40) cuando dicho estent se forma en el cilindro;
- dicha parte distal de dicha lengüeta que comprende un mecanismo de captura (50) para contactar la superficie interna de dicho estent y evitar el colapso radial de dicho estent siguiente al despliegue de dicho estent.
- 40 8. Un estent según la reivindicación 7, en donde dicho elemento cilíndrico se fragmenta por la formación de una fisura que se extiende desde un extremo abierto al otro extremo abierto de dicho elemento cilíndrico en dicha primera región.
9. Un estent según la reivindicación 7, en donde dicho mecanismo de captura comprende salientes opuestos de los bordes laterales de dicha lengüeta.
- 45 10. Un estent según la reivindicación 7, en donde dicho estent comprende una pluralidad de bandas poliméricas, dicha pluralidad de bandas poliméricas que está interconectada, cada una de dichas bandas que comprende una cabeza que tiene una ranura y una lengüeta que tiene un mecanismo de captura.
11. Un estent según la reivindicación 10, en donde dicho mecanismo de captura en cada lengüeta comprende salientes opuestos de los bordes laterales de la lengüeta.

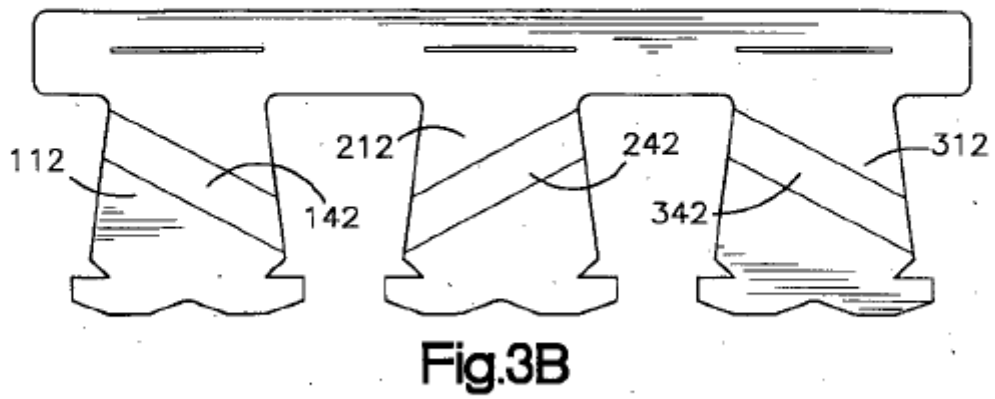
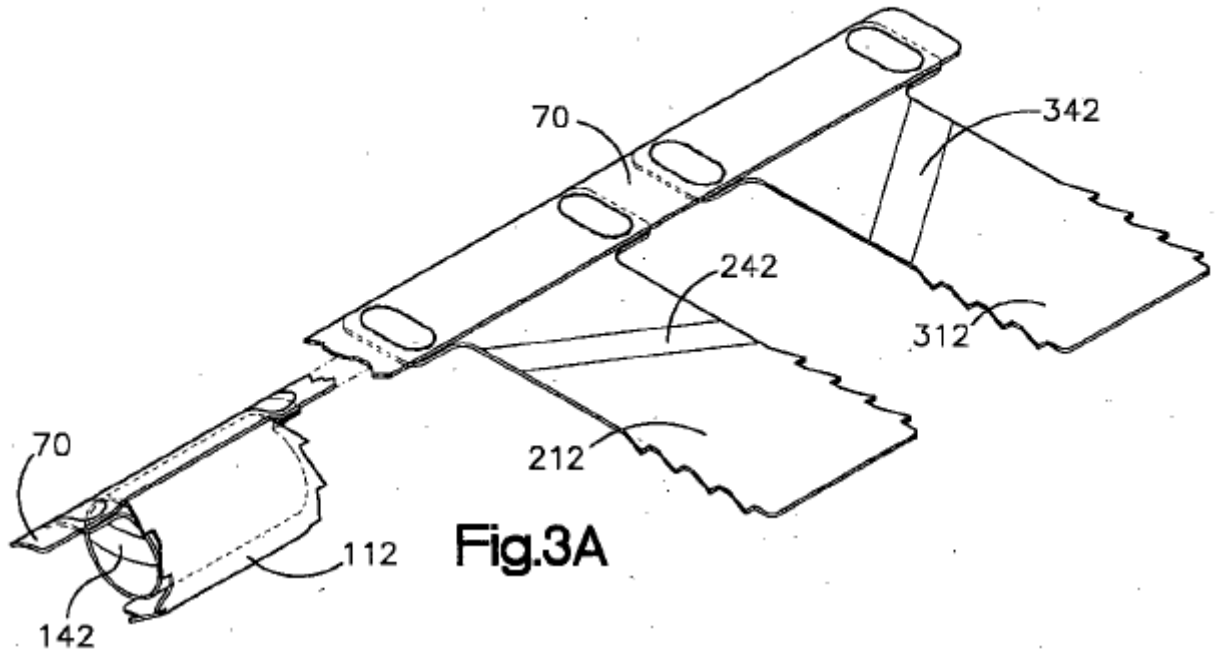
12. Un estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el estent es un estent intravascular; en donde el primer tiempo de vida en organismos vivos de dicha primera región es de alrededor de 8 a alrededor de 12 semanas; en donde el segundo tiempo de vida en organismos vivos de dicha segunda región es de alrededor de 16 a alrededor de 52 semanas.
- 5 13. Un estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la anchura de cada región que tiene un primer tiempo de vida en organismos vivos es menor que la anchura de las regiones que tienen un segundo tiempo de vida en organismos vivos.
14. Un estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el área de superficie total de las regiones que tienen un primer tiempo de vida en organismos vivos es menor que el área de superficie total de las regiones que tienen un segundo tiempo de vida en organismos vivos.
- 10 15. Un estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde dicho estent está formado de uno o más polímeros amorfos que están libres de residuos cristalinos tras la degradación en organismos vivos.
16. Un estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde dicho estent está formado de uno o más polímeros amorfos que no generan residuos cristalinos tras la degradación en organismos vivos.
- 15 17. Un estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde dicho estent está formado de un polímero de ácido poliláctico producido a partir de láctidos L y DL, y en donde el porcentaje de unidades de ácido láctico L en la mezcla de los monómeros usados para preparar dichos láctidos oscila desde alrededor del 10 a alrededor del 90%.
18. Un estent según la reivindicación 17, en donde el porcentaje de unidades de ácido láctico L en la mezcla de los monómeros usados para preparar dichos láctidos oscila desde alrededor del 25 a alrededor del 75%.
- 20 19. Un estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde dicho estent está formado de un copolímero de ácido poliláctico y ácido glicólico producido de láctidos L, láctidos DL, y glicólidos.
20. Un estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde las regiones que tienen un primer tiempo de vida en organismos vivos comprenden una capa polimérica que incorpora iones ácidos.
- 25 21. Un estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde las regiones que tienen un primer tiempo de vida en organismos vivos comprenden una capa polimérica que tiene cadenas poliméricas más cortas que en las regiones que tienen un segundo tiempo de vida en organismos vivos.
22. Un estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde las regiones que tienen un primer tiempo de vida en organismos vivos comprenden una capa polimérica que incorpora tiras o fibras de un polímero biorreabsorbible que se degrada más rápido que el polímero de las regiones que tienen un segundo tiempo de vida en organismos vivos.
- 30 23. Un estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde dicho estent se calienta a una temperatura por encima de la temperatura de transición del cristal del polímero anterior a la expansión de dicho estent para dotar dicho estent con una memoria de una configuración de diámetro expandido.
- 35 24. Un estent según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde dicho elemento sustancialmente cilíndrico se fragmenta selectivamente dentro de dicho primer tiempo de vida en organismos vivos para permitir la remodelación del vaso.
25. Un método para colocar el estent polimérico según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 24 en un balón que comprende los pasos de:
- 40 (a) insertar un extremo de dicha lengüeta en dicha ranura para formar un cilindro que tiene una superficie exterior;
- (b) calentar dicho cilindro a una temperatura por encima de la temperatura de transición del cristal del polímero usado para formar dicho estent;
- (c) colocar dicho cilindro en un balón desinflado montado en un catéter; y
- 45 (d) comprimir dicho estent a una primera configuración de diámetro para asegurar dicho estent a dicho balón.
26. Un sistema para inhibir la restenosis en un vaso en un ser vivo que comprende:
- (a) un balón desinflado montado en un catéter; y
- (b) el estent de la reivindicación 1 montado en el balón.

27. Un método para preparar el estent para entrega en una posición deseada dentro de un lumen del cuerpo que comprende los pasos de:

(a) proporcionar el sistema de la reivindicación 26 en donde dicho estent además comprende una membrana dispuesta en la superficie exterior de dicho elemento cilíndrico para asegurar dicho estent a dicho balón; y

5 (b) calentar dicho estent a una temperatura por encima de la temperatura de transición del cristal del polímero usado para formar dicho estent.





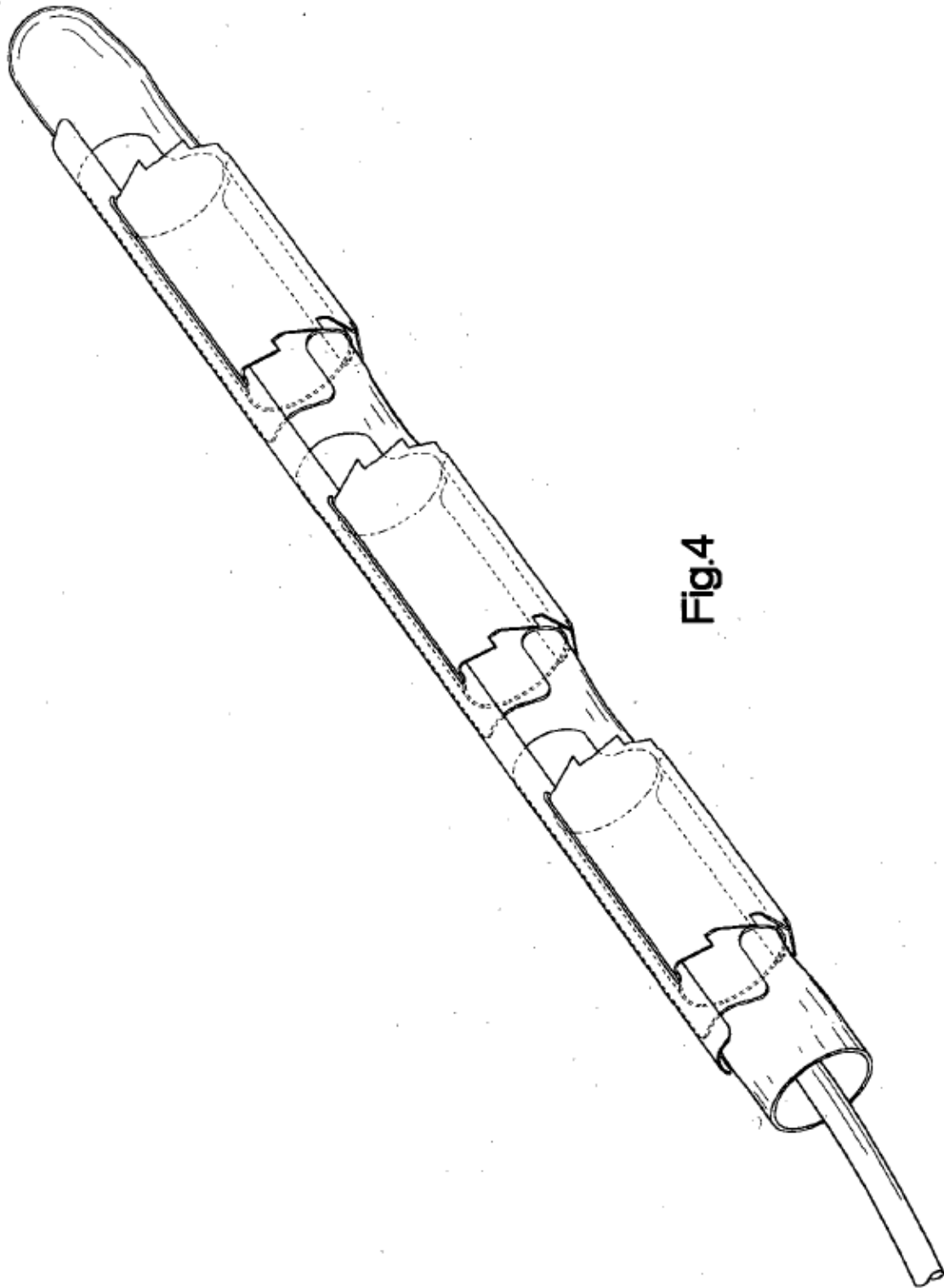


Fig.4

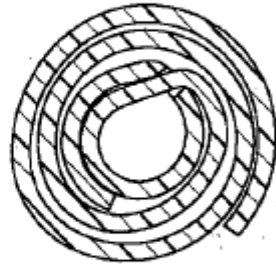


Fig.5A

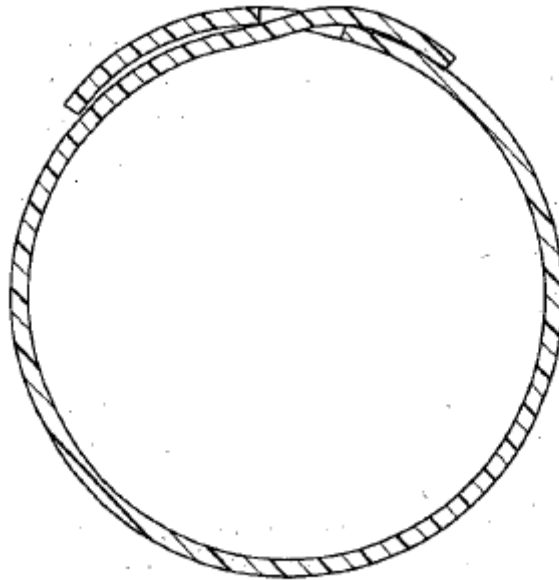


Fig.5B