

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 727**

51 Int. Cl.:

A61L 31/14 (2006.01)

B29C 55/24 (2006.01)

B29C 47/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2009** **E 09791304 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014** **EP 2331160**

54 Título: **Mejora de la tenacidad a la rotura de dispositivos médicos con un estereocomplejo como agente de nucleación**

30 Prioridad:

12.08.2008 US 190497

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

04.03.2015

73 Titular/es:

ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.
(100.0%)
3200 Lakeside Drive
Santa Clara, CA 95054-2807, US

72 Inventor/es:

WANG, YUNBING y
OBERHAUSER, JAMES

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 530 727 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

Mejora de la tenacidad a la rotura de dispositivos médicos con un estereocomplejo como agente de nucleación

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a métodos para fabricar dispositivos médicos poliméricos, en concreto, estents.

Descripción del estado de la técnica

- 10 **[0002]** La presente invención se refiere a endoprótesis expandibles radialmente, que se adaptan para implantarse en un lumen del cuerpo. Una "endoprótesis" corresponde a un dispositivo artificial que se coloca dentro del cuerpo. Un "lumen" se refiere a una cavidad de un órgano tubular tal como un vaso sanguíneo. Un estent es un ejemplo de dicha endoprótesis. Los estents son dispositivos con forma cilíndrica generalmente que sirven para mantener abierto, y a veces expandir, un segmento de un vaso sanguíneo u otro lumen anatómico tal como las vías urinarias o los conductos biliares. Los estents se utilizan a menudo en el tratamiento de estenosis aterosclerótica en vasos sanguíneos. "Estenosis" se refiere a un estrechamiento o constricción de un conducto u orificio del cuerpo. En dichos tratamientos, los estents refuerzan los vasos del cuerpo y evitan la reestenosis tras una angioplastia en el sistema vascular. "Reestenosis" se refiere a la reaparición de estenosis en un vaso sanguíneo o válvula cardíaca después de que haya sido tratada (por ejemplo mediante angioplastia con balón, colocación de estents o valvuloplastia) con éxito aparente.

- 20 **[0003]** Los estents se componen normalmente de una armadura que incluye un patrón o red de elementos estructurales de interconexión o sostenes (*struts*), formado a partir de alambres, tubos o láminas de material enrollado en una forma cilíndrica. Esta armadura recibe su nombre porque mantiene físicamente abierto y, si se desea, expande la pared del conducto. Normalmente, los estents son capaces de comprimirse o plegarse en un catéter de manera que puedan distribuirse y desplegarse en una zona de tratamiento.

- 25 **[0004]** La distribución incluye insertar el estent a través de pequeños lúmenes utilizando un catéter y transportarlo a la zona de tratamiento. El despliegue incluye expandir el estent a un diámetro mayor una vez que está en la localización deseada. La intervención mecánica con estents ha reducido el índice de reestenosis en comparación con la angioplastia con balón. No obstante, la reestenosis sigue siendo un problema significativo. Cuando la reestenosis ocurre en el segmento donde se encuentra el estent, su tratamiento puede ser desafiante, puesto que las opciones clínicas son más limitadas que para aquellas lesiones que se trataron únicamente con un balón.

- 35 **[0005]** Los estents se utilizan no sólo para intervenciones mecánicas, sino también como vehículos para proporcionar terapia biológica. La terapia biológica utiliza estents medicados para administrar localmente una sustancia terapéutica. Las concentraciones efectivas en la zona tratada requieren la administración sistémica de fármacos que a menudo produce efectos secundarios adversos o incluso tóxicos. La administración local es un método de tratamiento preferido, puesto que administra niveles de medicación totales más pequeños que los métodos sistémicos, pero concentra el fármaco en una zona específica. La administración local produce, por lo tanto, menos efectos secundarios y logra mejores resultados.

- 40 **[0006]** Un estent medicado puede fabricarse recubriendo la superficie de una armadura metálica o polimérica con un portador polimérico que incluye un fármaco o agente activo o bioactivo. La armadura polimérica también puede servir como un portador de un fármaco o agente activo.

- 45 **[0007]** El estent debe ser capaz de satisfacer varios requisitos mecánicos. El estent debe ser capaz de soportar las cargas estructurales, es decir, las fuerzas de compresión radiales, impuestas sobre el estent, ya que éste soporta las paredes de un vaso. Por lo tanto, un estent debe poseer una fuerza radial adecuada. La fuerza radial, que es la capacidad de un estent de soportar fuerzas de compresión radiales, se debe a la fuerza y la rigidez alrededor de una dirección circunferencial del estent. Por lo tanto, la fuerza radial y la rigidez se pueden también describir como fuerza y rigidez tangencial o circunferencial.

- 50 **[0008]** Una vez expandido, el estent debe mantener su tamaño y forma de manera adecuada a lo largo de su vida útil a pesar de las diversas fuerzas que pueden empujar sobre el mismo, incluyendo la carga cíclica inducida por el corazón cuando late. Por ejemplo, una fuerza dirigida radialmente puede tender a causar que un estent retroceda hacia el interior. Además, el estent debe poseer suficiente flexibilidad para permitir el plegado, la expansión y la carga cíclica.

- 55 **[0009]** Algunos tratamientos con dispositivos médicos implantables requieren la presencia del dispositivo sólo durante un periodo de tiempo limitado. Una vez finaliza el tratamiento, que puede incluir apoyo de tejido estructural y/o administración de fármacos, puede ser conveniente retirar o eliminar el estent de la zona de tratamiento. Una manera de eliminar un dispositivo puede ser fabricar el dispositivo en su totalidad o en parte a partir de materiales que se erosionan o desintegran mediante la exposición a condiciones del interior del cuerpo.

De esta manera, partes erosionables del dispositivo pueden desaparecer o desaparecer sustancialmente de la región de implante después de que finalice el régimen de tratamiento. Tras finalizar el proceso de desintegración, no quedará ninguna parte del dispositivo o ninguna parte erosionable del dispositivo. En algunos modos de realización, pueden quedar restos o residuos muy insignificantes. Los estents fabricados a partir de materiales biodegradables, bioabsorbibles y/o bioerosionables tales como polímeros bioabsorbibles se pueden diseñar para que se erosionen por completo sólo después de que haya terminado la necesidad clínica de los mismos.

[0010] En *J. Polymer Science*. Polymer Physics Edition, John Wiley and Sons, Nueva York, EE.UU.; vol. 39.1 enero 2001, pp. 300-313, se menciona el efecto de nucleación de las cristalitas de estereocomplejo de PLLA/PDLA en PLLA.

[0011] No obstante, existen limitaciones potenciales en la utilización de polímeros, tales como tenacidad a la rotura insuficiente, como material para dispositivos médicos implantables, tales como estents.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0012] Varios modos de realización de la presente invención incluyen un método de fabricación de un estent que comprende: procesar por fundición una mezcla de polímeros de PLLA y PDLA para permitir la formación de cristalitas de estereocomplejo de PLLA/PDLA en la mezcla durante el procesamiento; formar un tubo a partir de la mezcla procesada por fundición que comprende las cristalitas de estereocomplejo, en el que la mezcla procesada se enfría a una temperatura inferior a la T_g del PLLA durante la formación del tubo; deformar radialmente el tubo de polímero enfriado; y formar un estent a partir del tubo deformado.

[0013] Más métodos de realización de la presente invención incluyen un método de fabricación de un estent que comprende: procesar por fundición una mezcla de polímeros de PLLA y PDLA para permitir la formación de cristalitas de estereocomplejo de PLLA/PDLA en la mezcla durante el procesamiento; formar un tubo a partir de la mezcla procesada por fundición que comprende las cristalitas, en el que la mezcla procesada se enfría a una temperatura inferior a la T_g del PLLA durante la formación del tubo; templar el tubo enfriado a una temperatura superior a la T_g del PLLA; y formar un estent a partir del tubo templado.

[0014] Métodos de realización adicionales de la presente invención incluyen un método de fabricación de un estent que comprende: procesar por fundición una mezcla de polímeros de PLLA y PDLA para permitir la formación de cristalitas de estereocomplejo de PLLA/PDLA en la mezcla durante el procesamiento; formar un tubo a partir de la mezcla procesada por fundición que comprende las cristalitas; reducir una temperatura del tubo por debajo de la T_m del PLLA de manera que permita el crecimiento de cristalitas de PLLA alrededor de las cristalitas de estereocomplejo; deformar el tubo de polímero a una temperatura inferior a la T_m del PLLA; y formar un estent a partir del tubo deformado.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0015]

La FIG. 1 representa un estent.

La FIG. 2 representa una gráfica esquemática del índice de nucleación del cristal y el índice de crecimiento del cristal de un polímero.

La FIG. 3A representa un sostén de un estent polimérico fabricado sin estereocomplejo como agente de nucleación.

La FIG. 3B es una microestructura esquemática de una sección del sostén de la FIG. 3A.

La FIG. 4A representa un sostén de un estent polimérico fabricado con estereocomplejo como agente de nucleación.

La FIG. 4B es una microestructura esquemática de una sección del sostén de la FIG. 4A.

La FIG. 5 representa una sección transversal axial de un tubo de polímero dispuesto sobre un mandril con un diámetro interior del tubo igual o sustancialmente igual que un diámetro exterior del mandril.

La FIG. 6A representa una sección transversal axial de un tubo de polímero dispuesto sobre un mandril con un diámetro interior del tubo mayor que un diámetro exterior del mandril.

La FIG. 6B muestra el tubo de la FIG. 6A tubo de diámetro reducido debido al calentamiento.

La FIG. 7A representa una sección transversal axial de un tubo polimérico situado dentro de un molde.

La FIG. 7B representa el tubo polimérico de la FIG. 7A en un estado deformado radialmente.

La FIG. 8 representa un diagrama de flujo de un procesamiento de una mezcla de PLLA/PDLA que implica el enfriamiento de una mezcla procesada por fundición.

La FIG. 9 representa un ejemplo de un perfil de temperatura del proceso representado en la FIG. 8.

La FIG. 10 representa un diagrama de flujo de un procesamiento de una mezcla de PLLA/PDLA que implica la refrigeración gradual de una mezcla procesada por fundición.

La FIG. 11 representa un ejemplo de un perfil de temperatura del proceso representado en la FIG. 10.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0016] Varios modos de realización de la presente invención se refieren a la fabricación de dispositivos médicos implantables poliméricos. En concreto, los modos de realización incluyen la utilización de un estereocomplejo como agente de nucleación en la formación de un constructo de polímero para aumentar la tenacidad a la rotura de un dispositivo fabricado a partir del constructo. Los métodos descritos en el presente documento se aplican generalmente a dispositivos médicos implantables poliméricos. En concreto, los métodos pueden aplicarse a dispositivos médicos implantables tubulares tales como estents autoexpandibles, estents expandibles con balón, estents recubiertos y sondas de marcapasos.

[0017] Un estent puede incluir un patrón o red de elementos estructurales de interconexión o sostenes. La Figura 1 representa una vista de un estent 100. En algunos modos de realización, un estent puede incluir un cuerpo, estructura central o armadura con un patrón o red de elementos estructurales de interconexión 105. El estent 100 puede formarse a partir de un tubo (no se muestra). El patrón estructural del dispositivo puede tener prácticamente cualquier diseño. Los modos de realización descritos en el presente documento no se limitan a los estents o al patrón de estent ilustrado en la Figura 1. Los modos de realización son fácilmente aplicables a otros patrones y a otros dispositivos. Las variaciones en la estructura de los patrones son prácticamente ilimitadas. Un estent tal como el estent 100 se puede fabricar a partir de un tubo formando un patrón con una técnica tal como corte por láser o grabado químico.

[0018] Un estent tal como el estent 100 se puede fabricar a partir de un tubo polimérico o una lámina enrollando y uniendo la lámina para formar el tubo. Un tubo o lámina se puede formar por extrusión o moldeo por inyección. Un patrón de estent, tal como el representado en la Figura 1, se puede formar en un tubo o lámina con una técnica tal como corte por láser o grabado químico. El estent puede entonces plegarse en un balón o catéter para distribuirlo en un lumen del cuerpo.

[0019] Un dispositivo médico implantable puede fabricarse parcialmente o en su totalidad a partir de un polímero biodegradable, bioabsorbible o bioestable. Un polímero para utilizarse en la fabricación de un dispositivo médico implantable puede ser bioestable, bioabsorbible, biodegradable o bioerosionable. Bioestable se refiere a polímeros que no son biodegradables. Los términos biodegradable, bioabsorbible y bioerosionable se utilizan indistintamente y se refieren a polímeros que son capaces de degradarse por completo y/o erosionarse cuando se exponen a fluidos corporales, tales como la sangre, y el cuerpo los puede reabsorber, absorber y/o eliminar gradualmente. Los procesos de descomposición y absorción del polímero pueden estar causados, por ejemplo, por hidrólisis y procesos metabólicos.

[0020] Un estent hecho de un polímero biodegradable está destinado a permanecer en el cuerpo durante un periodo de tiempo hasta que termina su función pretendida, por ejemplo, mantener la permeabilidad vascular y/o la administración de fármacos. Después de que finalice el proceso de degradación, erosión, absorción y/o reabsorción, no quedará ninguna parte del estent biodegradable, o quedará una parte biodegradable del estent. En algunos modos de realización, pueden quedar restos o residuos muy insignificantes.

[0021] La duración de un periodo de tratamiento depende del desorden del cuerpo que se esté tratando. En tratamientos de enfermedades cardíacas coronarias que implican la utilización de estents en vasos enfermos, la duración puede comprender un intervalo desde aproximadamente un mes hasta unos pocos años. No obstante, la duración es normalmente de hasta aproximadamente seis meses, doce meses, dieciocho meses o dos años. En algunas situaciones, el periodo de tratamiento se puede extender más de dos años.

[0022] Como se indica anteriormente, un estent tiene ciertos requisitos mecánicos tales como alta fuerza radial, alto módulo y alta tenacidad a la rotura. Un estent que cumple dichos requisitos facilita en gran medida la distribución, el despliegue y el tratamiento de un vaso enfermo. Con respecto a la fuerza radial, un estent debe tener suficiente fuerza radial para soportar las cargas estructurales, es decir, las fuerzas de compresión radiales, impuestas sobre el estent, ya que éste soporta las paredes de un vaso. Además, el estent debe poseer suficiente flexibilidad para permitir el plegado, la expansión y la carga cíclica. Un estent polimérico con una fuerza radial inadecuada puede provocar un fallo mecánico o un retroceso hacia el interior después de la implantación en un vaso.

[0023] La relación fuerza/peso de los polímeros es más pequeña que la de los metales. Para compensar el módulo relativamente bajo, un estent polimérico puede requerir sostenes significativamente más gruesos, lo que da como resultado un perfil indeseablemente grande. Una manera de abordar el déficit de fuerza de los polímeros es fabricar un estent a partir de un constructo de polímero deformado. Deformar polímeros tiende a aumentar la fuerza a lo largo de la dirección de deformación. Por lo tanto, un proceso de fabricación de un estent puede incluir deformar radialmente un tubo de polímero y cortar un estent a partir del tubo deformado.

[0024] Con respecto a la tenacidad, un estent de polímero debería también tener una alta resistencia a la rotura. Los polímeros semicristalinos tales como poli(L-lactida) (PLLA) que son adecuados como materiales para estents tienden a ser quebradizos bajo condiciones biológicas o condiciones en el interior de un cuerpo humano. Concretamente, dichos polímeros pueden tener una temperatura de transición vítrea (Tg) por encima de la temperatura del cuerpo humano que es de aproximadamente 37 °C. Estos sistemas de polímeros muestran un mecanismo de rotura frágil en el que hay poca o ninguna deformación plástica antes del fallo. Como consecuencia, un estent fabricado a partir de dichos polímeros puede tener una tenacidad insuficiente para el

intervalo de utilización de un estent. En concreto, es importante que un estent sea resistente a la rotura a lo largo del intervalo de utilización de un estent, es decir, el plegado, la distribución, el despliegue y durante un periodo de tratamiento deseado.

[0025] Se pueden emplear varias estrategias para mejorar la tenacidad a la rotura de los polímeros semicristalinos tales como PLLA. Por ejemplo, se puede incorporar una fase elástica (o agente de endurecimiento) en el polímero rígido, tal como policaprolactona o politrimetilcarbonato mediante reacción química o mezcla física. No obstante, esto provoca una disminución de la fuerza y el módulo.

[0026] De manera alternativa, la tenacidad a la rotura se puede mejorar reduciendo el tamaño de los cristales o cristalitas del polímero y aumentando la densidad de los núcleos desde los que crecen los cristales. Los polímeros semicristalinos pueden contener tanto dominios amorfos como cristalinos a temperaturas por debajo del punto de fusión. Las regiones amorfas son aquellas en las que las cadenas de polímero están en configuraciones relativamente desordenadas. Los dominios cristalinos o cristalitas son aquellos en los que las cadenas de polímero están en configuraciones ordenadas con segmentos de cadenas de polímero esencialmente paralelos entre sí.

[0027] Generalmente, en la cristalización de los polímeros, ocurren dos eventos separados. El primer evento es la formación de núcleos en la matriz polimérica. El segundo evento es el crecimiento de la cristallita alrededor de estos núcleos. El índice total de cristalización del polímero depende, por lo tanto, de la concentración de equilibrio de los núcleos en la matriz polimérica, y del índice de crecimiento de cristallitas alrededor de estos núcleos.

[0028] En general, la cristalización tiende a ocurrir en un polímero a temperaturas entre la T_g y la T_m del polímero. La Figura 2 muestra un esquema de la dependencia del índice de nucleación (A) y el índice de crecimiento de cristal (B) en una temperatura entre la temperatura de transición vítrea (T_g) y la temperatura de fusión (T_m) bajo condiciones estáticas. A temperaturas superiores a la T_g pero muy inferiores a la T_m en las que la movilidad de la cadena de polímero es limitada, se favorece considerablemente la nucleación por encima del crecimiento, puesto que el último proceso requiere una movilidad de cadena mucho más amplia. Estos núcleos permanecen presentes en el polímero hasta que su temperatura se eleva por encima de la T_m durante un periodo de tiempo. Una consecuencia del comportamiento ilustrado en la Figura 2 es que a altas temperaturas se forman relativamente pocas cristallitas grandes, mientras que a bajas temperaturas se forman relativamente más cristallitas más pequeñas. Los valores de literatura (*Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, marzo 1998) de los intervalos de la T_m y la T_g de PLLA son 173 °C - 178 °C y 60 °C - 65 °C.

[0029] La densidad de nucleación se puede aumentar mediante la adición de agentes de nucleación, tales como etilenbis(12-hidroxiestearilamida) (EBSA), ciclohexanodicarboxílico dianilida, tetrametilendicarboxílico disaliciloilhidrazida, y talco silicato de magnesio hidratado). No obstante, estos materiales de moléculas pequeñas no han mostrado buena compatibilidad con polímeros tales como PLLA. Además, la adición de estos materiales puede causar deterioro de las propiedades mecánicas de un polímero y ser potencialmente un problema de seguridad debido a la lixiviación de estos materiales de la matriz de PLLA.

[0030] Métodos de realización de la presente invención implican el procesamiento de un polímero con un estereocomplejo para aumentar la densidad de nucleación y disminuir el tamaño de los cristales para aumentar la tenacidad a la rotura de un estent formado a partir del polímero. En concreto, los modos de realización incluyen el procesamiento por fundición de PLLA con un estereocomplejo de PLLA y poli(D-ácido láctico). El poli(ácido láctico) (PLA) tiene tres estereoisómeros: poli(L-ácido láctico) (PLLA), poli(D-ácido láctico) (PDLA), y poli(DL-ácido láctico) (PDLLA). El PDLLA es un polímero amorfo. PLLA y PDLA son estereoisómeros, puesto que son imágenes especulares entre sí en cuanto a estructura. Ambos estereoisómeros son isotácticos y semicristalinos con una temperatura de fusión (T_m) de aproximadamente 180 °C y tienen propiedades mecánicas idénticas. En las publicaciones científicas se ha demostrado que tras la mezcla, el PLLA y el PDLA co-cristalizan para formar cristales de estereocomplejo con una temperatura de fusión de aproximadamente 230 °C, que es aproximadamente 50 °C más alta que la T_m del PLLA o del PDLA. Se cree que el considerable aumento de la temperatura de fusión se debe a las fuertes interacciones de van der Waals en la estructura cristalina del estereocomplejo.

[0031] Los modos de realización de la presente invención se aplican generalmente al procesamiento de un constructo de polímero que se puede modificar para formar un dispositivo médico implantable. Un constructo de polímero puede ser un polímero o material de polímero formado en forma geométrica, tal como un tubo o una lámina. La forma se elige de manera que se pueda aplicar un procesamiento adicional para formar un dispositivo médico implantable. Por ejemplo, un patrón de un estent se puede cortar en un tubo para formar un estent. El constructo de polímero se puede formar utilizando extrusión o moldeo por inyección. De manera alternativa, se puede formar un tubo de polímero a partir de una lámina que se enrolla y se une en un tubo.

[0032] Los modos de realización de la presente invención incluyen el procesamiento por fundición de un mezcla de polímero de PLLA y PDLA para permitir la formación de cristallitas de estereocomplejo de PLLA/PDLA en la mezcla durante el procesamiento. Se forma entonces un tubo a partir de la mezcla procesada que incluye las cristallitas de estereocomplejo que sirven como zonas de nucleación para el crecimiento de cristallitas de PLLA.

La concentración de PDLA es considerablemente menor que la de PLLA para dar lugar a una alta densidad de nucleación y un bajo tamaño de cristalita, lo cual proporciona alta tenacidad a la rotura.

[0033] La Figura 3A representa un sostén 100 de un estent polimérico fabricado sin un estereocomplejo como agente de nucleación y la Figura 3B es una microestructura esquemática 104 de una sección 102 del sostén 100 que muestra una pequeña cantidad de cristales grandes 106 dispersos en una región amorfa 108. La Figura 4A representa un sostén 110 de un estent polimérico fabricado sin un estereocomplejo como agente de nucleación. La Figura 4B representa la microestructura esquemática 114 de una sección 112 del sostén 110 que muestra una gran cantidad de cristales más pequeños 116 dispersos en una región amorfa 118.

[0034] El crecimiento de cristalitas de PLLA se puede realizar de más de una manera. En concreto, en el presente documento se describen dos conjuntos de modos de realización. El procesamiento por fundición de la mezcla de polímero es la misma para los dos conjuntos de modos de realización. Los conjuntos de modos de realización difieren en el procesamiento de la mezcla tras del procesamiento por fundición.

[0035] En un primer conjunto de modos de realización, el tubo se forma inicialmente a partir de una masa fundida de polímero de manera que reduzca o evite cristalitas de PLLA o PDLA. Esto se realiza enfriando el tubo tras el procesamiento por fundición. Las cristalitas de estereocomplejo actúan como zonas de nucleación en una etapa de crecimiento de cristalitas de PLLA posterior. El crecimiento de cristales se puede inducir mediante deformación del tubo, temple del tubo a temperatura de cristalización, o ambos. De manera adicional, el tubo puede someterse opcionalmente a una etapa de nucleación con el fin de aumentar en mayor medida la densidad de nucleación antes del crecimiento de cristales en la que el tubo se temple a una temperatura o intervalo de temperaturas que permite la formación de núcleos de PLLA sin crecimiento o sin crecimiento sustancial de cristalitas alrededor de los núcleos de PLLA o de las cristalitas de estereocomplejo.

[0036] En un segundo conjunto de modos de realización, la temperatura del tubo se reduce a partir de la temperatura de procesamiento por fundición de manera que permita el crecimiento de cristalitas de PLLA alrededor de las cristalitas de estereocomplejo.

[0037] Tanto en el primer conjunto de modos de realización como en el segundo, las cristalitas de PLLA se pueden hacer crecer alrededor de las cristalitas de estereocomplejo para obtener un grado de cristalización deseado. Se puede formar entonces un estent a partir de la mezcla procesada.

[0038] De manera adicional, tanto en el primer conjunto de modos de realización como en el segundo, la temperatura de la mezcla de PLLA/PDLA durante el procesamiento está por encima de la T_m del PLLA y por debajo de la T_m del estereocomplejo. El procesamiento en este intervalo de temperaturas permite que las cristalitas de estereocomplejo estén presentes en la mezcla sin cristalitas de PLLA o de PDLA. En algunos modos de realización, la temperatura del procesamiento por fundición está comprendida entre 180 °C y 225 °C.

[0039] Como se ha indicado anteriormente, la tenacidad a la rotura del tubo y el estent resultantes se mejora aumentando la densidad de nucleación y, por lo tanto, reduciendo el tamaño de las cristalitas. Una mezcla en la que la fracción de PDLA es considerablemente menor que la de PLLA puede proporcionar una alta densidad de nucleación y un tamaño de cristalitas pequeño. La baja fracción de PDLA permite la formación de pequeñas cristalitas de estereocomplejo. En algunos modos de realización, la fracción de peso de PDLA en la mezcla de PLLA/PDLA es menor que 0,25 por ciento en peso (wt%), 0,25-5 wt%, o 5-10 wt%. En otros modos de realización, la fracción de PDLA es aún mayor que 10 wt%.

[0040] El procesamiento por fundición se puede realizar mediante un procesamiento en lotes o mediante un procesamiento continuo, tal como extrusión. En general, extrusión se refiere al proceso de transportar una masa fundida de polímero a través de un barril de una extrusora en el que se mezcla la masa fundida, por ejemplo mediante la utilización husillos rotatorios. La masa fundida de polímero puede ser forzada a través de un cabezal que confiere una forma seleccionada al polímero que sale de la extrusora. En el caso de una extrusión en forma de tubo, la masa fundida de polímero (material extruido) forzada a través del cabezal forma una película cilíndrica en forma de tubo. La temperatura de la película se reduce mediante refrigeración y puede estirarse axialmente para formar el producto de tubo final.

[0041] Una extrusora incluye generalmente un barril a través del que se transporta una masa fundida de polímero desde una entrada a una abertura de salida. El polímero puede introducirse en el barril de la extrusora en forma de masa fundida o en forma sólida por debajo de su temperatura de fusión. El polímero sólido se funde a medida que se transporta a través del barril. El polímero en el barril de la extrusora se calienta a temperaturas por encima de la temperatura de fusión (T_m) del polímero y se expone a presiones por encima de la temperatura ambiental. El polímero de dentro del barril se mezcla, por ejemplo, mediante la utilización de husillos rotatorios. Ejemplos representativos de extrusoras para utilizarse con la presente invención pueden incluir extrusoras de un solo husillo, extrusoras de doble husillo que engranan rotando en el mismo sentido y en sentido inverso y otras extrusoras trituradoras de múltiples husillos.

[0042] En los modos de realización de la presente invención, el PLLA y el PDLA se pueden mezclar en una extrusora. La temperatura de la masa fundida de polímero en el barril se puede mantener en un intervalo de

temperatura comprendido entre la T_m del PLLA y la T_m del estereocomplejo para que se formen cristalitas de estereocomplejo en una masa fundida de PLLA. La mezcla que incluye las cristalitas de estereocomplejo se fuerza entonces a través de un cabezal para formar un tubo que incluye cristalitas de estereocomplejo dispersas en una matriz de PLLA.

5 **[0043]** En otros modos de realización de la invención, se puede formar un tubo formado a partir de la mezcla procesada por fundición utilizando moldeo por inyección. En general, el “moldeo por inyección” se refiere a una técnica de fabricación para fabricar piezas a partir de polímeros o material plástico. Se inyecta a alta presión plástico fundido en un molde, que es el inverso de la forma deseada. El molde puede estar hecho de metal, normalmente de acero o de aluminio, y mecanizarse con precisión para formar las características de la pieza
10 deseada. En los modos de realización de la presente invención, se puede inyectar en un molde tubular una mezcla de PLLA/PDLA procesada por fundición con cristalitas de estereocomplejo.

[0044] En el primer conjunto de modos de realización mencionado anteriormente, el tubo se forma de manera que reduzca o evite cristalitas de PLLA o PDLA. Las cristalitas de estereocomplejo actúan como zonas de nucleación en una etapa de crecimiento de cristalitas de PLLA posterior. El crecimiento de cristales se puede
15 inducir mediante deformación del tubo, temple del tubo a temperatura de cristalización, o ambos.

[0045] En dichos modos de realización, la película tubular del cabezal de la extrusora se puede enfriar o refrigerar rápidamente desde la temperatura de procesamiento por fusión hasta una temperatura por debajo de la T_g del PLLA. La película tubular se puede enfriar, por ejemplo, mediante inmersión de la película en un lote de fluido frío tal como agua a una temperatura inferior a 25 °C o inferior a 0 °C. El tubo resultante puede estar
20 compuesto de cristalitas de estereocomplejo dispersas en una matriz de PLLA amorfa.

[0046] Con el moldeo por inyección, la mezcla del molde se puede enfriar desde la temperatura de procesamiento por fundición hasta una temperatura inferior a la T_g del PLLA para reducir o evitar la cristalización del PLLA. La temperatura del molde se puede controlar, por ejemplo, mediante un baño de agua de recirculación. En un modo de realización, el molde puede ser sumergido o rodeado por una cámara que contiene agua a una
25 temperatura que refrigera el molde a una temperatura deseada. En un modo de realización, los canales para el agua refrigerante se pueden hacer circular a través de los canales dentro del molde. Como se ha mencionado anteriormente, el tubo resultante puede estar compuesto de cristalitas de estereocomplejo dispersas dentro de una matriz de PLLA amorfa o considerablemente amorfa.

[0047] En este primer conjunto de modos de realización, tras la formación del tubo compuesto de cristalitas de estereocomplejo en la matriz de PLLA amorfa o considerablemente amorfa, el tubo se procesa para que crezcan cristales de PLLA alrededor de las cristalitas de estereocomplejo. Estas cristalitas sirven de zonas de nucleación para el crecimiento de cristalitas. Un grado de cristalización deseado puede ser al menos 10 %-20 %, 20 %-30 %, 30 %-55 %, o superior a 55 %. Como se indica anteriormente y se describe en detalle a continuación, el crecimiento de cristalitas se puede inducir mediante un aumento de la temperatura, deformación, o ambas.
30

[0048] En algunos modos de realización, se pueden hacer crecer cristales de PLLA alrededor de las cristalitas de estereocomplejo a partir del procesamiento por fundición templando el tubo a una temperatura que permite el crecimiento de cristalitas de PLLA alrededor de cristalitas de estereocomplejo. El intervalo de temperaturas para el crecimiento de cristales puede ser cualquier temperatura comprendida entre la T_g y la T_m que permita el crecimiento de cristalitas de PLLA alrededor de cristalitas de estereocomplejo. Por ejemplo, el intervalo de
40 temperaturas puede ser de al menos $T_g + Z \times (T_m - T_g)$, en el que Z es 0,2 - 0,4, 0,4 - 0,8, o 0,8 - 0,9. Las cristalitas de PLLA se pueden dejar crecer durante un tiempo de crecimiento de cristalitas seleccionado a la temperatura seleccionada. El tiempo de crecimiento de cristales depende de la velocidad de cristalización (que depende de la temperatura, como se muestra en la Figura 2) y del grado de cristalización deseado. Por consiguiente, cuanto más rápida sea la velocidad de crecimiento de los cristales, más corto será el tiempo de crecimiento de los cristales para conseguir un grado de cristalización deseado. Los núcleos de PLLA también se pueden formar durante este periodo de tiempo y las cristalitas pueden crecer alrededor de dichos núcleos. El tiempo de temple puede ser de hasta 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos, o superior a 30 minutos.
45

[0049] El calentamiento y el mantenimiento de una temperatura de un tubo a una temperatura de temple o a una temperatura de crecimiento de cristalitas se pueden realizar mediante varios métodos. Por ejemplo, el tubo se puede calentar en un horno de vacío. De manera alternativa, se puede inyectar en el tubo un gas caliente como nitrógeno, oxígeno, aire, argón, u otro gas. La temperatura del tubo se puede mantener mediante métodos de control conocidos.
50

[0050] Un constructo de un polímero puede tener una tendencia a cambiar de forma tras el calentamiento. En concreto, un tubo polimérico puede tender a reducir el diámetro o encogerse tras el calentamiento. En algunos modos de realización, la reducción del diámetro de un tubo de polímero durante la etapa de temple o la etapa de crecimiento de cristales inducido por temperatura se puede reducir o evitar. La reducción del diámetro se puede reducir o evitar disponiendo un tubo polimérico sobre un mandril durante el calentamiento. El encogimiento del tubo está limitado al diámetro exterior del tubo. Para evitar la reducción del diámetro, el diámetro interior del tubo puede ser el mismo o sustancialmente el mismo que el diámetro exterior del mandril. La Figura 5 ilustra esto con
55

una sección transversal axial de un tubo de polímero 120 dispuesto sobre un mandril 122. Un diámetro interior del tubo 120 es el mismo o sustancialmente el mismo que un diámetro exterior Dm del mandril 122.

[0051] Para reducir el encogimiento, el mandril tiene un diámetro exterior inferior al diámetro interior del tubo de polímero. La Figura 6A representa esto con una sección transversal axial de un tubo de polímero 130 dispuesto sobre un mandril 132. Un diámetro interior Dt del tubo 130 es mayor que un diámetro exterior Dm del mandril 132. La Figura 6B muestra que conforme se calienta el tubo 130 durante el temple o el crecimiento de cristalitas, el tubo 130 puede reducir el diámetro, pero que la reducción del diámetro está limitada al diámetro exterior Dm del mandril.

[0052] En modos de realización adicionales, el encogimiento se puede reducir o evitar manteniendo una presión aumentada en el tubo. Por ejemplo, el tubo de polímero se puede disponer en un molde, por ejemplo, de cristal, y la presión interna se aumenta durante el calentamiento inyectando un gas en el tubo.

[0053] Después de la etapa de crecimiento de cristalitas, el tubo puede entonces someterse a etapas de procesamiento adicionales en el proceso de fabricación del dispositivo. Por ejemplo, se puede cortar un patrón de un estent en el tubo. De manera alternativa o adicional, el tubo de polímero se puede deformar para aumentar la fuerza (como se describe más adelante) antes de cortar un patrón de estent.

[0054] En algunos modos de realización, el crecimiento de cristalitas de PLLA se puede inducir directamente mediante la deformación del tubo. Puede ser deseable incluir una etapa de deformación radial de un tubo en el proceso de fabricación de un estent para aumentar la fuerza a lo largo de la dirección de deformación, así como la tenacidad. En concreto, el tubo se puede deformar radialmente para aumentar su fuerza radial, seguido de la formación de un estent a partir del tubo deformado. De manera adicional, el tubo se puede deformar axialmente para aumentar la fuerza en la dirección axial.

[0055] La deformación radial y/o axial induce el crecimiento de cristales de cristalitas de PLLA alrededor de cristalitas de estereocomplejo a partir del procesamiento por fundición. De esta manera, en algunos modos de realización, el tubo de polímero se puede deformar después del procesamiento por fundición y el enfriamiento del tubo. En dichos modos de realización, la deformación causa el crecimiento de cristales alrededor de cristalitas de estereocomplejo. El tubo se puede deformar radialmente utilizando métodos conocidos tales como el moldeo por soplado, que se describe más adelante.

[0056] En algunos modos de realización, la temperatura del tubo de polímero durante la deformación puede ser inferior o igual a la temperatura durante la etapa de temple. El proceso de deformación puede inducir el crecimiento de cristalitas alrededor de cristalitas de estereocomplejo formadas durante el procesamiento por fundición. El crecimiento de cristalitas durante la deformación puede ocurrir incluso a temperaturas en las que hay poco o no hay crecimiento de cristalitas en condiciones estáticas. Como se menciona anteriormente, la curva esquemática (B) para el índice de crecimiento de cristales de la Figura 2 corresponde a condiciones estáticas, y, por lo tanto, no se aplica al crecimiento de cristalitas durante la deformación. La temperatura del tubo de polímero está deseablemente por encima de la Tg durante la deformación, puesto que, como se describe más adelante, la Tg representa una transición de un estado vítreo a un estado sólido deformable o dúctil. Por lo tanto, una temperatura superior a la Tg facilita la deformación del polímero.

[0057] En otros modos de realización, la temperatura del tubo durante la deformación puede ser incluso inferior que el intervalo de temperatura del temple. En dichos modos de realización, el crecimiento de cristalitas puede deberse tanto a la deformación como al aumento de la temperatura. Ejemplos de intervalos de temperatura del tubo durante la deformación pueden ser $T_g + Y \times (T_m - T_g)$, en la que Y puede ser 0 - 0,2, 0,2 - 0,4, 0,4 - 0,8.

[0058] En más modos de realización adicionales, se pueden llevar a cabo secuencialmente una etapa de crecimiento de cristalitas de PLLA inducido por temperatura y una etapa de deformación. Por ejemplo, la temperatura se puede aumentar para hacer crecer cristalitas de PLLA, seguido de una etapa de deformación a una temperatura seleccionada. De manera alternativa, se puede llevar a cabo una etapa de deformación, seguida de un equilibrado del constructo deformado a una temperatura aumentada que permite el crecimiento de cristalitas de PLLA.

[0059] Las Figuras 7A-B ilustran un modo de realización para deformar un tubo polimérico utilizando moldeo por soplado. La Figura 7A representa una sección transversal axial de un tubo polimérico 150 con un diámetro exterior 155 situado dentro de un molde 160. El molde 160 limita la deformación radial del tubo polimérico 150 a un diámetro 165, el diámetro interior del molde 160. El tubo de polímero 150 puede estar cerrado en un extremo distal 170 que puede estar abierto en etapas de fabricación posteriores. Se transporta un fluido, como se indica mediante una flecha 175, a un extremo proximal abierto 180 del tubo polimérico 150. Se puede aplicar una fuerza de tracción 195 en un extremo proximal 180 y en un extremo distal 170.

[0060] El tubo polimérico 150 se puede calentar calentando el fluido a una temperatura superior a la temperatura ambiente antes de transportar el fluido en el tubo polimérico 150. De manera alternativa, el tubo polimérico se puede calentar calentando el exterior del molde 160 inyectando un gas caliente en el molde. El tubo también se puede calentar mediante un elemento calefactor en el molde. El aumento de la presión en el interior del tubo de

polímero 150 facilitado por el aumento de temperatura del tubo polimérico causa deformación radial del tubo de polímero 150, como se indica mediante una flecha 185. La Figura 7B representa el tubo polimérico 150 en un estado deformado con un diámetro exterior 190 dentro del molde 160.

- 5 [0061] Además, el tubo se puede expandir a un diámetro objetivo. En un modo de realización, el diámetro objetivo puede ser el diámetro en el que se forma un patrón de estent mecanizando con láser el tubo. El diámetro objetivo puede también corresponder con el diámetro de un estent antes de plegarse. El grado de deformación radial se puede cuantificar mediante una relación de soplado o una relación de estiramiento radial:

$$\frac{\text{Diámetro exterior del tubo deformado}}{\text{Diámetro exterior original del tubo}}$$

- 10 [0062] En algunos modos de realización, la relación de estiramiento radial de un tubo polimérico para utilizarse en la fabricación de un estent puede estar comprendida entre aproximadamente 1 y 10, o más específicamente entre aproximadamente 2 y 6. De manera similar, el grado de deformación axial se puede cuantificar mediante una relación de estiramiento axial.

$$\frac{\text{Longitud del tubo deformado}}{\text{Longitud original del tubo}}$$

- 15 [0063] De manera adicional, en el primer conjunto de modos de realización, el tubo puede someterse opcionalmente a una etapa de nucleación antes del crecimiento de cristales. En la etapa de nucleación, el tubo se temple a una temperatura o intervalo de temperaturas que permite la formación de núcleos de PLLA sin crecimiento o sin crecimiento sustancial de cristalitas alrededor de los núcleos de PLLA o de las cristalitas de estereocomplejo. El temple esparce los núcleos de PLLA a lo largo del constructo de polímero. El intervalo de temperaturas puede estar comprendido entre la Tg y 3 °C, 5 °C, 7 °C, 10 °C, 12 °C, 15 °C o 18 °C por encima de la Tg. De manera alternativa, el intervalo de temperatura puede ser Tg a 0,15 x (Tm - Tg). El tiempo de temple puede ser de hasta 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos, o superior a 30 minutos.

- 25 [0064] La Figura 8 representa un diagrama de flujo del primer conjunto de modos de realización para procesar la mezcla de PLLA/PDLA. La Figura 9 representa un ejemplo de un perfil de temperatura. En la etapa 200, la mezcla se procesa por fundición a una temperatura de procesamiento por fundición Tmp, que está comprendida entre la Tm del PLLA y la Tm del estereocomplejo. Se forma un tubo a partir de la mezcla en la etapa 202 y se enfría a una temperatura Tq que es menor que la Tg del PLLA. El enfriamiento se ilustra mediante la brusca bajada de temperatura que se muestra en la Figura 9. El tubo enfriado se puede deformar 204 a una temperatura Td que es superior a la Tg del PLLA. De manera alternativa, el tubo enfriado se puede templar 206 a una temperatura Ta que es superior a la Tg del PLLA. El tubo enfriado se puede someter opcionalmente a una etapa de nucleación 203 antes de la deformación 204 o del temple de crecimiento de cristales 206 en el que el tubo se temple a una temperatura de nucleación Tn > Tg. La Figura 9 muestra Ta > Td, no obstante, la Ta puede ser la misma o inferior a la Td. Como se muestra en la Figura 8, una etapa de deformación 204 puede ir seguida de una etapa de temple 206 y una etapa de temple 206 puede ir seguida de deformación 204. Tras la deformación, el temple, o ambos, se puede formar un patrón de estent 208 en el tubo.

- 40 [0065] Como se menciona anteriormente, en el segundo conjunto de modos de realización, la temperatura del tubo se reduce desde la temperatura del procesamiento por fundición de manera que permita el crecimiento de cristalitas de PLLA alrededor de las cristalitas de estereocomplejo. En dichos modos de realización, la temperatura del tubo se reduce desde la temperatura del procesamiento por fundición hasta una temperatura inferior a la Tm del PLLA. Las cristalitas de PLLA crecen alrededor de las cristalitas de estereocomplejo durante la reducción de temperatura. La temperatura se puede reducir finalmente a por debajo de la Tg del PLLA. No obstante, el crecimiento de las cristalitas de PLLA se facilita antes de alcanzar la Tg. Esto está en contraste con el primer conjunto de modos de realización en el que el crecimiento de cristalitas de PLLA se reduce o se evita enfriando el tubo desde la temperatura del procesamiento por fundición hasta una temperatura inferior a la Tg.

- 50 [0066] En algunos modos de realización, el tubo se puede templar a una temperatura comprendida entre la Tg y la Tm del PLLA tras la reducción de temperatura. En dichos modos de realización, la temperatura se puede reducir a una temperatura o intervalo de temperatura comprendida entre la Tg y la Tm del PLLA y se puede mantener a esta temperatura o intervalo de temperatura durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, la temperatura puede ser al menos Tg + Z x (Tm - Tg), en la que Z es 0,2 - 0,4, 0,4 - 0,8, o 0,8 - 0,9. Las cristalitas de PLLA se pueden dejar crecer durante un tiempo de crecimiento de cristalitas seleccionado a la temperatura seleccionada. También se pueden formar los núcleos de PLLA y pueden crecer cristalitas alrededor de dichos núcleos. El tiempo de temple puede ser de hasta 5 minutos, 10 minutos, 30 minutos o superior a 30 minutos.

- 55 [0067] De manera adicional, el tubo de polímero se deforma durante la reducción de temperatura, el templado, o ambos. En dichos modos de realización, el tubo de polímero se puede deformar mientras que está en un intervalo de temperatura comprendido entre la Tg y la Tm del PLLA. En estos modos de realización, el tubo se

puede deformar radialmente, axialmente, o tanto radialmente como axialmente. Se puede formar entonces un estent a partir del tubo deformado.

[0068] Como se menciona anteriormente, el tubo se puede formar utilizando extrusión o moldeo por inyección. En algunos modos de realización, se puede refrigerar una película tubular forzada a través de un cabezal con un fluido que proporciona un índice de refrigeración deseado de la película tubular a partir de la temperatura de procesamiento por fusión. El fluido puede ser un gas inyectado dentro o sobre la película tubular. La película tubular también se puede pasar por un baño de líquido tal como agua. La temperatura del fluido de refrigeración puede estar 10 °C, 20 °C, 30 °C, o más de 30 °C por encima de la Tg del PLLA. Tras el periodo de refrigeración o temple, el tubo puede entonces enfriarse por debajo de la Tg del PLLA.

[0069] Un tubo extruido se puede deformar radialmente utilizando, por ejemplo, extrusión de película soplada. El polímero fundido se extruye a través de un cabezal sobre un mandril y el tubo se expande alrededor de una burbuja de aire que se sella en ambos extremos. De manera alternativa, el tubo extruido se puede expandir utilizando moldeo por soplado, como se describe anteriormente.

[0070] La Figura 10 representa un diagrama de flujo del segundo conjunto de modos de realización para procesar la mezcla de PLLA/PDLA. La Figura 11 representa un ejemplo de un perfil de temperatura. Al igual que en el primer conjunto de modos de realización, la mezcla se procesa por fundición 220 a una temperatura de procesamiento por fundición Tmp, que está comprendida entre la Tm del PLLA y la Tm del estereocomplejo. En la etapa 222, se forma un tubo a partir de la mezcla y la temperatura se reduce a por debajo de la Tm del PLLA. La reducción de la temperatura se ilustra mediante la bajada gradual de temperatura que se muestra en la Figura 11. Como muestra el perfil de temperatura de la Figura 11, la temperatura se puede reducir a por debajo de la Tg. El tubo se puede templar opcionalmente 226 a una temperatura Ta que es superior a la Tg del PLLA. El tubo se deforma radial y/o axialmente 224 durante la reducción de temperatura, el temple, o ambos. Tras la deformación, se puede formar un patrón de estent 228 en el tubo.

[0071] A los efectos de la presente invención, se aplican los siguientes términos y definiciones:

La “temperatura de transición vítrea”, Tg, es la temperatura a la que los dominios amorfos de un polímero cambian de un estado vítreo quebradizo a un estado sólido deformable o dúctil a presión atmosférica. Es decir, la Tg corresponde a la temperatura en la que ocurre el inicio del movimiento segmental en las cadenas del polímero. Cuando un polímero amorfo o semicristalino se expone a un aumento de la temperatura, tanto el coeficiente de expansión como la capacidad calorífica del polímero aumentan a medida que se eleva la temperatura, indicando el movimiento molecular aumentado. A medida que se eleva la temperatura, el volumen molecular real de la muestra se mantiene constante, y, por tanto, un mayor coeficiente de expansión indica un aumento en el volumen libre asociado al sistema y, por lo tanto, una mayor libertad para que se muevan las moléculas. La capacidad calorífica creciente corresponde a un aumento de la disipación de calor a través del movimiento. La Tg de un polímero dado puede depender de la velocidad de calentamiento y puede ser influida por la historia térmica del polímero. Además, la estructura química del polímero influye en gran medida en la transición vítrea afectando a la movilidad. Como se utiliza en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, la “Tg” se refiere a la Tg del PLLA.

“Fuerza” se refiere a la tensión máxima a lo largo de un eje que soportará un material antes de romperse. La fuerza máxima se calcula a partir de la carga máxima aplicada durante la prueba dividida por el área de la sección transversal original.

“Módulo” se puede definir como la relación de un componente de tensión o fuerza por unidad de área aplicada a un material dividido por la deformación a lo largo de un eje de fuerza aplicada que resulta de la fuerza aplicada. Por ejemplo, un material tiene tanto un módulo de tracción como un módulo de compresión.

“Deformación” se refiere a la cantidad de expansión o compresión que tiene lugar en un material a una tensión o carga dada. La deformación se puede expresar como una fracción o porcentaje de la longitud original, es decir, el cambio de longitud dividido por la longitud original. Por lo tanto, la deformación es positiva para la expansión y negativa para la compresión.

[0072] La tensión de tracción de un material se puede aumentar hasta que alcanza una “tensión de rotura”, que se refiere a la tensión de tracción máxima que un material soportará antes de romperse. La tensión de rotura máxima se calcula a partir de la carga máxima aplicada durante una prueba dividida por el área de la sección transversal original. De manera similar, la “fuerza compresiva” es la capacidad de un material de soportar fuerzas de empuje dirigidas axialmente. Cuando se alcanza el límite de fuerza compresiva, un material se aplasta.

[0073] “Tensión” se refiere a fuerza por unidad de área, como en la fuerza que actúa a través de un área pequeña dentro de un plano. La tensión se puede dividir en componentes, normales y paralelos al plano, llamados tensión normal y tensión de corte, respectivamente. La tensión de tracción, por ejemplo, es un componente normal de tensión aplicada que produce expansión (aumento de longitud). Además, la tensión compresiva es un componente normal de tensión aplicada a materiales que produce su compactación (disminución de longitud). La tensión puede provocar la deformación de un material, que se refiere a un cambio en la longitud. “Expansión” o “compresión” se pueden definir como el aumento o la disminución de la longitud de una muestra de un material cuando la muestra se somete a tensión.

[0074] "Tenacidad" es la cantidad de energía absorbida antes de romperse, o lo que es lo mismo, la cantidad de esfuerzo requerido para romper un material. Una medida de tenacidad es el área bajo una curva tensión-deformación desde cero deformaciones hasta la deformación en la rotura. Las unidades de tenacidad en este caso son en energía por unidad de volumen de material. Véase, por ejemplo, L. H. Van Vlack, "*Elements of Materials Science and Engineering*," pp. 270-271, Addison-Wesley (Reading, PA, 1989).

Ejemplo

[0075] El ejemplo descrito a continuación tiene fines ilustrativos únicamente y no pretende de ninguna manera limitar la invención. El siguiente ejemplo se proporciona para ayudar a comprender la invención, pero ha de entenderse que la invención no se limita al ejemplo en particular. El Ejemplo que aparece a continuación se proporciona a modo de ilustración únicamente y no a modo de limitación. Los parámetros y los datos no deben interpretarse como limitación del alcance de los modos de realización de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de un estent de PLLA a partir de un tubo extrudido y expandido utilizando un estereocomplejo de PLLA/PDLA como agente de nucleación.

[0076] Etapa 1: (mezcla de material): se mezclan 20 g de PDLA ($P_m \approx 600$ kg/mol) con 1 kg de PLLA de alto peso molecular ($P_m \approx 600$ kg/mol) mediante una composición fundida utilizando una extrusora de doble husillo a 200 °C, o mediante una mezcla de soluciones disolviendo PLLA y PDLA en cloroformo y precipitándolos en metanol.

[0077] Etapa 2 (extrusión del tubo): El material de PDLA/PLLA mezclado se extrude en una extrusora de un solo husillo a 200 °C y se enfría directamente en agua fría. El tamaño del tubo extrudido se fija en aproximadamente 0,02" de diámetro interior (DI) y en 0,06" de diámetro exterior (DE).

[0078] Etapa 3 (expansión del tubo): El tubo extrudido se coloca en un molde de cristal y se expande a aproximadamente 200 °F para aumentar su grado de cristalización y su orientación biaxial. El DI y el DE finales del tubo expandido se fijan en 0,10" y 0,11", respectivamente.

[0079] Etapa 4 (preparación del estent): Se corta un estent a partir del tubo expandido utilizando un láser de femtosegundo, se pliega en un tamaño más pequeño (0,05") en un catéter con balón y se esteriliza mediante un haz de electrones con una dosis de 25 kGray.

Ejemplo 2: Preparación de un estent de PLLA a partir de un tubo extrudido utilizando un estereocomplejo de PLLA/PDLA como agente de nucleación.

[0080] Etapa 1 (mezcla de material): se mezclan 60 g de PDLA ($P_m \approx 600$ kg/mol) con 1 kg de PLLA de alto peso molecular ($P_m \approx 600$ kg/mol) mediante una composición fundida en una extrusora de doble husillo a 200 °C.

[0081] Etapa 2 (extrusión del tubo): La mezcla de PDLA/PLLA se extrude en una extrusora de un solo husillo o de doble husillo a 200 °C y se refrigera lentamente en agua templada/caliente antes de enfriarla finalmente en agua fría. El tamaño del tubo extrudido se fija en aproximadamente 0,07" de DI y en 0,08" de DE.

[0082] Etapa 3 (preparación del estent): Se corta un estent directamente a partir del tubo extrudido utilizando un láser de femtosegundo, se pliega en un tamaño más pequeño (0,05") en un catéter con balón y se esteriliza mediante un haz de electrones con una dosis de 25 kGray.

[0083] Aunque se han mostrado y descrito modos de realización concretos de la presente invención, resultará evidente para los expertos en la materia que se pueden realizar cambios y modificaciones sin alejarse de la presente invención en sus aspectos más amplios. Por lo tanto, las reivindicaciones adjuntas incluyen en su alcance tales cambios y modificaciones comprendidos en el alcance de la presente invención.

Reivindicaciones

1. Método de fabricación de un estent que comprende:

procesar por fundición una mezcla de polímeros de PLLA y PDLA para permitir la formación de cristalitas de estereocomplejo de PLLA/PDLA en la mezcla durante el procesamiento;
 formar un tubo a partir de la mezcla procesada por fundición que comprende las cristalitas de estereocomplejo, en el que la mezcla procesada se enfría a una temperatura inferior a la Tg del PLLA durante la formación del tubo;
 deformar radialmente el tubo de polímero enfriado; y
 formar un estent a partir del tubo deformado.

2. Método según la reivindicación 1, que comprende además templar el tubo enfriado a una temperatura que permite la formación de núcleos de PLLA sin crecimiento o sin crecimiento sustancial de cristalitas alrededor de los núcleos de PLLA o de las cristalitas de estereocomplejo antes de la deformación radial.

3. Método según la reivindicación 2, en el que la temperatura del temple del tubo enfriado está comprendida entre la Tg del PLLA y 18 °C por encima de la Tg del PLLA.

4. Método según la reivindicación 1, en el que la mezcla comprende de 0,25 a 15 wt% de PDLA.

5. Método según la reivindicación 1, en el que la deformación radial induce crecimiento de cristalitas de PLLA alrededor de las cristalitas de estereocomplejo.

6. Método según la reivindicación 1, en el que la temperatura del procesamiento por fundición es 180 °C-225 °C.

7. Método según la reivindicación 1, en el que la temperatura de la mezcla durante el procesamiento por fundición está comprendida entre la Tm del PLLA y la Tm del estereocomplejo.

8. Método según la reivindicación 1, en el que el estereocomplejo aumenta la densidad de nucleación del tubo de polímero.

9. Método según la reivindicación 1, en el que el grado de cristalización del tubo deformado radialmente está comprendido entre 25 % y 55 %.

10. Método de fabricación de un estent que comprende:

procesar por fundición una mezcla de polímeros de PLLA y PDLA para permitir la formación de cristalitas de estereocomplejo de PLLA/PDLA en la mezcla durante el procesamiento;
 formar un tubo a partir de la mezcla procesada por fundición que comprende las cristalitas, en el que la mezcla procesada se enfría a una temperatura inferior a la Tg del PLLA durante la formación del tubo;
 templar el tubo enfriado a una temperatura superior a la Tg del PLLA; y
 formar un estent a partir del tubo templado.

11. Método según la reivindicación 10, en el que el tubo enfriado se temple a una temperatura que permite la formación de núcleos de PLLA sin crecimiento o sin crecimiento sustancial de cristalitas alrededor de los núcleos de PLLA o de las cristalitas de estereocomplejo seguido del temple a una temperatura superior a la Tg del PLLA que permite el crecimiento de cristalitas de PLLA alrededor de los núcleos de PLLA y de las cristalitas de estereocomplejo.

12. Método según la reivindicación 11, en el que un intervalo de temperatura de la primera etapa de temple está comprendido entre la Tg del PLLA y 18 °C por encima de la Tg del PLLA.

13. Método según la reivindicación 10, en el que la mezcla comprende de 0,25 a 15 wt% de PDLA.

14. Método según la reivindicación 10, que comprende además deformar radialmente el tubo templado.

15. Método según la reivindicación 10, en el que el intervalo de temperatura del temple está comprendido entre la Tg del PLLA y aproximadamente $0,2 \times (T_m - T_g \text{ del PLLA}) + T_g \text{ del PLLA}$.

16. Método según la reivindicación 10, en el que la temperatura del procesamiento por fundición es 180 °C-225 °C.

17. Método según la reivindicación 10, en el que la temperatura de la mezcla durante el procesamiento por fundición está comprendida entre la Tm del PLLA y la Tm del estereocomplejo.

18. Método según la reivindicación 10, en el que las cristalitas de estereocomplejo aumentan la densidad de nucleación del tubo de polímero.

19. Método según la reivindicación 10, en el que el temple aumenta además la densidad de nucleación del tubo de polímero.

20. Método de fabricación de un estent que comprende:

procesar por fundición una mezcla de polímeros de PLLA y PDLA para permitir la formación de cristalitas de estereocomplejo de PLLA/PDLA en la mezcla durante el procesamiento;
formar un tubo a partir de la mezcla procesada por fundición que comprende las cristalitas;
reducir una temperatura del tubo por debajo de la T_m del PLLA de manera que permita el crecimiento de cristalitas de PLLA alrededor de las cristalitas de estereocomplejo;
deformar el tubo de polímero a una temperatura inferior a la T_m del PLLA; y
formar un estent a partir del tubo deformado.

21. Método según la reivindicación 20, en el que la mezcla comprende de 0,25 a 15 wt% de PDLA.

22. Método según la reivindicación 20, en el que la temperatura del tubo se reduce desde la temperatura del procesamiento por fundición hasta una temperatura superior a la T_g del PLLA y se enfría a una temperatura inferior a la T_g del PLLA.

23. Método según la reivindicación 20, en el que el tubo de polímero se deforma radialmente, axialmente, o ambos a una temperatura superior a la T_g del PLLA.

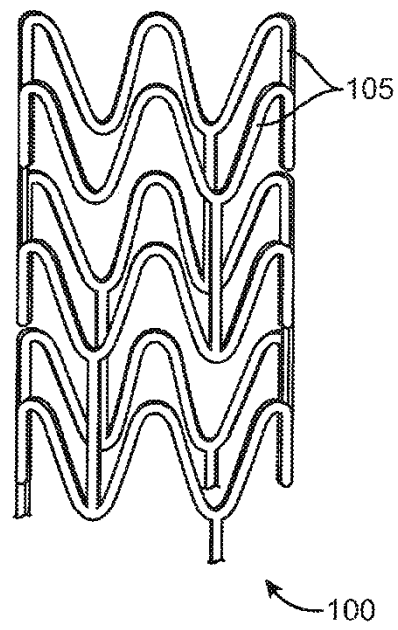


FIG. 1

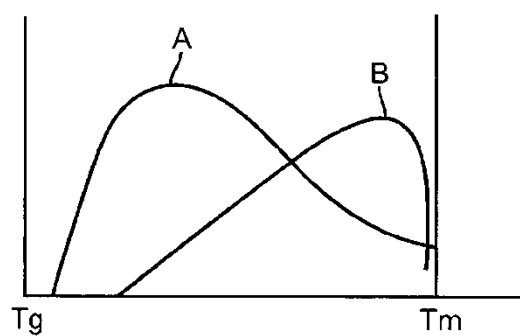


FIG. 2

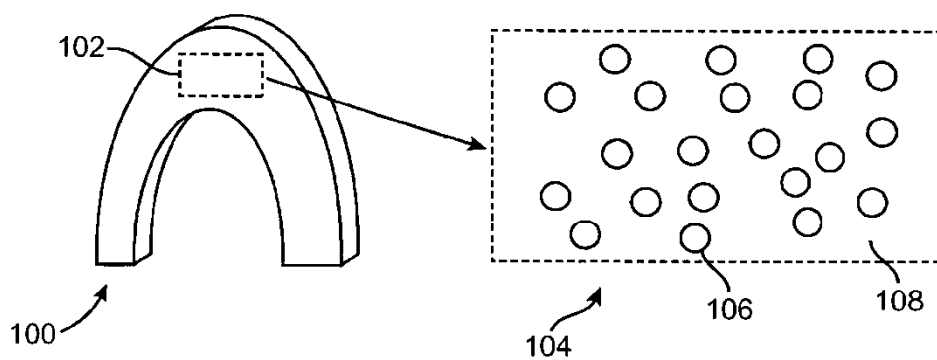


FIG. 3A

FIG. 3B

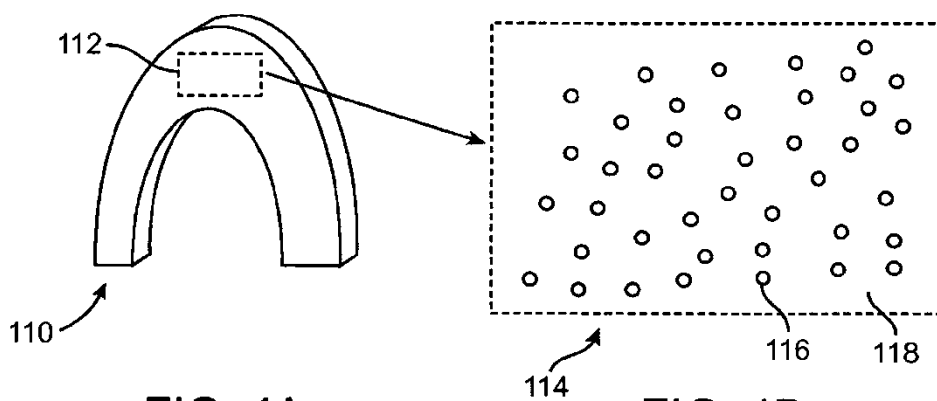


FIG. 4A

FIG. 4B

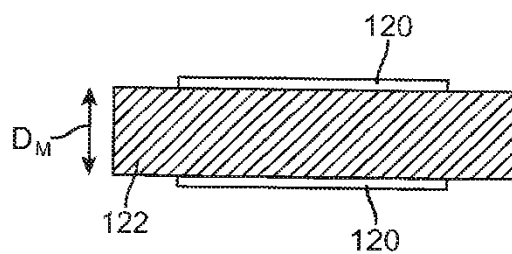


FIG. 5

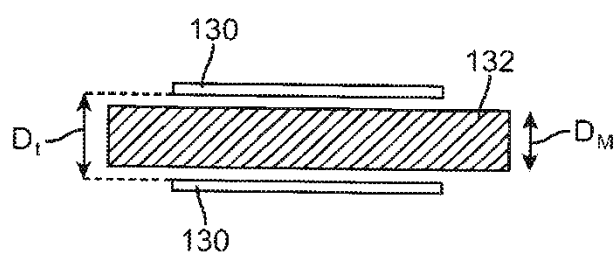


FIG. 6A

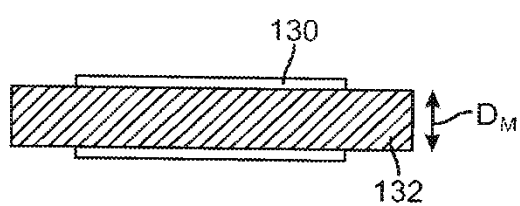


FIG. 6B

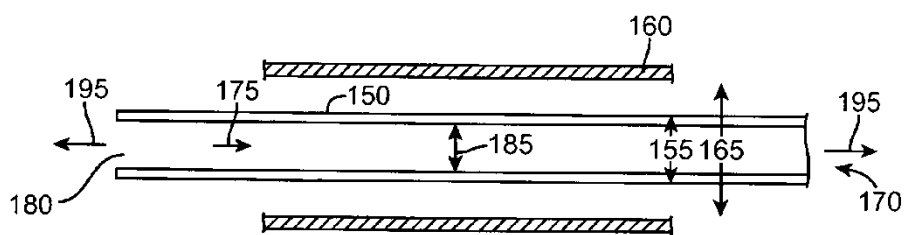


FIG. 7A

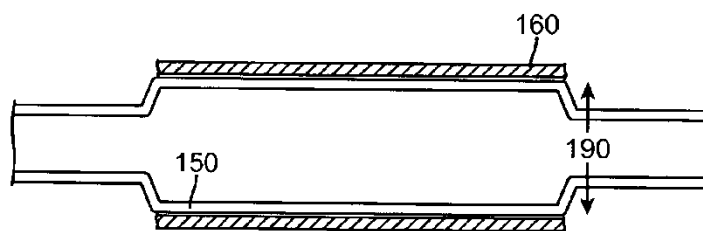


FIG. 7B

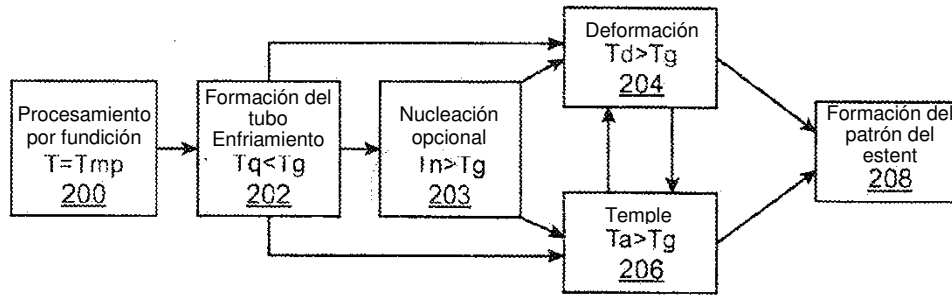


FIG. 8

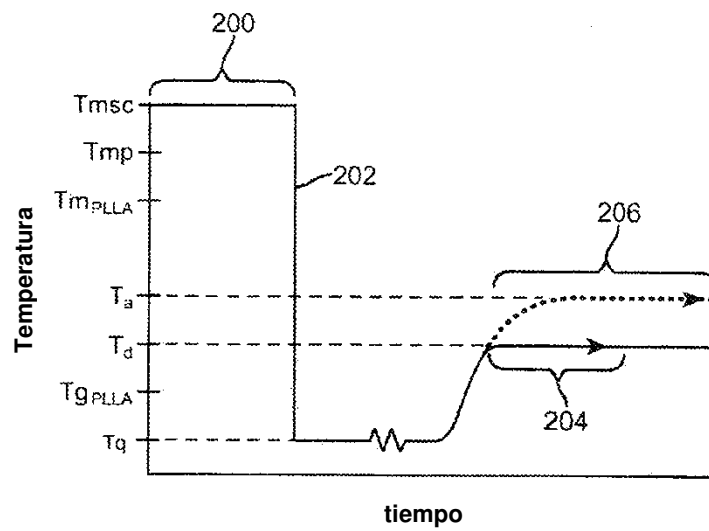


FIG. 9

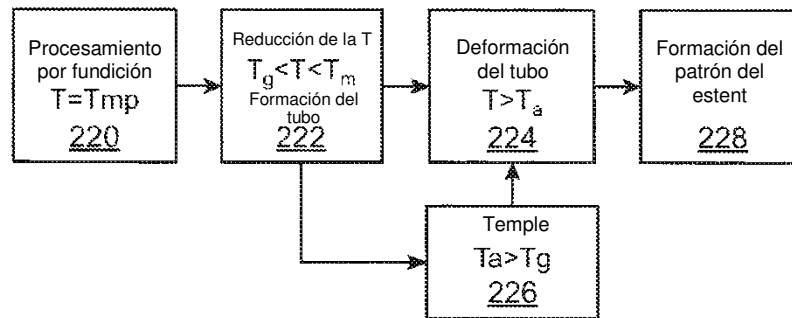


FIG. 10

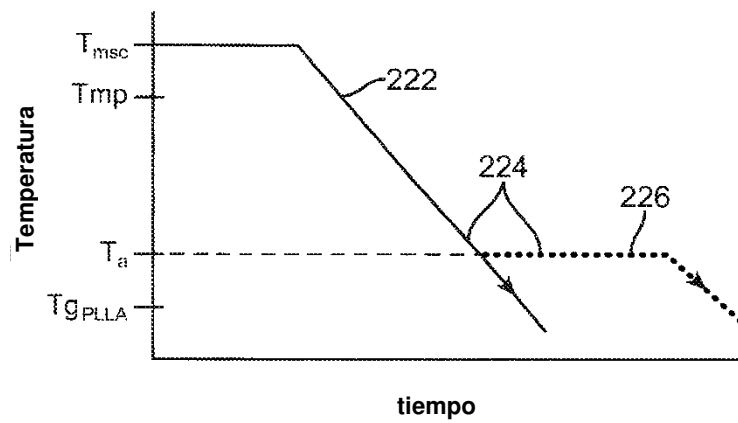


FIG. 11