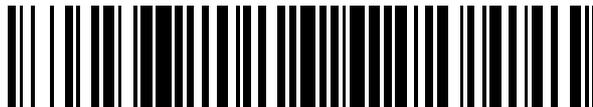


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 915**

51 Int. Cl.:

A61L 31/06 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2008 E 08743777 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2134381**

54 Título: **Dispositivos médicos implantables fabricados a partir de copolímeros en bloque**

30 Prioridad:

28.03.2007 US 729506

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2015

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.
(100.0%)
3200 LAKESIDE DRIVE
SANTA CLARA, CA 95054-2807, US**

72 Inventor/es:

**WANG, YUNBING y
GALE, DAVID C.**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 532 915 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivos médicos implantables fabricados a partir de copolímeros en bloque

ANTECEDENTES DE LA INVENCIONCampo de la invención

5 [0001] La presente invención hace referencia a dispositivos médicos implantables fabricados a partir de copolímeros en bloque.

Descripción del estado de la técnica

10 [0002] La presente invención hace referencia a endoprótesis expandibles de forma radial, que se adaptan para ser implantadas en un lumen corporal. Una "endoprótesis" corresponde a un dispositivo artificial que se coloca dentro del cuerpo. Un "lumen" hace referencia a una cavidad de un órgano tubular tal como un vaso sanguíneo.

15 [0003] Un *stent* es un ejemplo de dicha endoprótesis. Los *stents* son dispositivos de forma generalmente cilíndrica, que funcionan para mantener abierto y a veces expandir un segmento de un vaso sanguíneo u otro lumen anatómico tal como tractos urinarios y conductos biliares. Los *stents* se utilizan normalmente en el tratamiento de estenosis aterosclerótica en vasos sanguíneos. "Estenosis" hace referencia al estrechamiento o constricción del diámetro de una vía u orificio corporal. En tales tratamientos, los *stents* refuerzan los vasos sanguíneos del cuerpo e impiden la reestenosis tras la angioplastia en el sistema vascular. "Reestenosis" hace referencia a la recurrencia de estenosis en un vaso sanguíneo o válvula cardíaca después de haber sido tratada (como mediante angioplastia de balón, colocación de un *stent* o valvuloplastia) con un éxito aparente.

20 [0004] El tratamiento de un lugar enfermo o lesión con un *stent* implica tanto la administración como el despliegue del *stent*. "Administración" hace referencia a la introducción y transporte del *stent* por un lumen corporal hacia una región, tal como una lesión, en un vaso sanguíneo que requiera tratamiento. "Despliegue" se corresponde con la expansión del *stent* dentro del lumen en la región de tratamiento. La administración y despliegue de un *stent* se consiguen mediante la colocación del *stent* sobre un extremo de un catéter, la inserción del extremo del catéter por la piel en un lumen corporal, el avance del catéter en el lumen corporal
25 hacia una ubicación de tratamiento deseada, la expansión del *stent* en la ubicación de tratamiento y la extracción del catéter del lumen.

[0005] En el caso de un *stent* expandible con balón, el *stent* se monta sobre un balón dispuesto en el catéter. El montaje del *stent* implica normalmente la compresión o pliegue del *stent* en el balón. A continuación, el *stent* se expande mediante el hinchado del balón. A continuación, se puede desinflar el balón y retirar el catéter. En caso de un *stent* autoexpandible, se puede fijar el *stent* al catéter mediante un elemento de constricción tal como una funda o una envoltura retráctil. Cuando el *stent* está en una ubicación corporal, se puede retirar la envoltura lo que permite que el *stent* se autoexpanda.
30

[0006] El *stent* debe ser capaz de satisfacer determinados requisitos mecánicos. En primer lugar, el *stent* debe ser capaz de soportar cargas estructurales, concretamente fuerzas de compresión radiales, impuestas sobre el *stent* cuando soporta las paredes de un vaso sanguíneo. Por lo tanto, un *stent* debe poseer una resistencia radial adecuada. La resistencia radial, que es la capacidad de un *stent* de resistir fuerzas de compresión radiales, se debe a la resistencia y rigidez alrededor de una dirección circunferencial del *stent*. Por lo tanto, la resistencia radial y la rigidez pueden también describirse como rigidez y resistencia tangencial o circunferencial.
35

[0007] Una vez se ha expandido, el *stent* debe mantener su tamaño y forma de manera adecuada durante su utilización a pesar de las diferentes fuerzas que puede que tenga que soportar, incluyendo la carga cíclica inducida por el bombeo del corazón. Por ejemplo, una fuerza dirigida de forma radial puede hacer que un *stent* retroceda hacia dentro. En general, se recomienda minimizar el retroceso. Además, el *stent* debe poseer suficiente flexibilidad para permitir el pliegue, la expansión y la carga cíclica. La flexibilidad longitudinal es importante para permitir que el *stent* sea manipulado por una trayectoria vascular tortuosa y para capacitarlo para que se adapte a un sitio de despliegue que puede no ser lineal o estar sujeto a flexión. Finalmente, el *stent* debe ser biocompatible para que no desencadene ninguna respuesta vascular adversa.
40
45

[0008] La estructura de un *stent* está normalmente compuesta de andamiaje que incluye un patrón o red de elementos estructurales interconectados a los que se hace referencia normalmente en la técnica como puntales o brazos. El andamiaje puede formarse a partir de cables, tubos o láminas de material enrollado en forma cilíndrica. El andamiaje está diseñado para que el *stent* pueda estar comprimido de forma radial (para permitir el pliegue) y expandido de forma radial (para permitir el despliegue). Se permite que un *stent* convencional se expanda y se contraiga por el movimiento de elementos estructurales individuales de un patrón con respecto al
50

otro.

[0009] De forma adicional, un *stent* liberador de fármacos puede fabricarse mediante el recubrimiento de la superficie bien de un andamiaje metálico o polimérico con un portador polimérico que incluye un fármaco o agente activo o bioactivo. El andamiaje polimérico puede también servir como portador de un fármaco o agente activo.

[0010] Además, puede ser recomendable que un *stent* sea biodegradable. En muchas aplicaciones de tratamiento, la presencia de un *stent* en un cuerpo puede ser necesaria durante un periodo de tiempo limitado hasta que se complete su función prevista, por ejemplo, mantener la permeabilidad vascular y/o liberación de fármacos. Por lo tanto, los *stents* fabricados a partir de materiales biodegradables, bioabsorbibles y/o bioerosionables tal como polímeros bioabsorbibles deberían configurarse para que se erosionen completamente después de que su utilidad clínica haya terminado.

[0011] WO02/096967 A1 revela un artículo manufacturado no biodegradable que comprende una prótesis implantable o implante formado de un copolímero en bloque ramificado arborescente de una poliisoolefina y un areno polimonoalilideno caracterizado por presentar propiedades elastoméricas termoplásticas donde el mencionado copolímero en bloque ramificado arborescente comprende un bloque de polímero de poliisoolefina ramificado arborescente y algunas ramas de dicho bloque de poliisoolefina ramificado arborescente terminan en bloque final plástico de areno polimonoalilideno.

[0012] Asplund Basse *et al.* (Asplund Basse *et al.*, "Effects of hydrolysis on a new biodegradable co-polymer", *Journal of Biomaterials Science*. Polymer Edition, VSP, Utrecht, vol. 17, 01 enero 2006) expone un elastómero termoplástico que consiste en PLLA, PTMC y PCL. Dicho elastómero se aplica en forma de película sobre un *stent*.

[0013] Entre los problemas potenciales con dispositivos médicos implantables poliméricos, tal como *stents*, se encuentran la insuficiente tenacidad y la lenta velocidad de degradación.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0014] Diferentes formas de realización de la presente invención incluyen un dispositivo médico implantable que comprende un elemento estructural, elemento estructural fabricado a partir de un material polimérico que incluye un copolímero en bloque con un bloque de fase continua que es inmiscible con un bloque de fase discreta, elemento estructural que comprende una pluralidad de regiones de fase discreta dispersadas dentro de una fase continua, donde una mayoría de la fase continua comprende bloques de fase continua del copolímero en bloque, regiones de fase discreta que comprenden bloques de fase discreta del copolímero en bloque.

[0015] Determinadas formas de realización de la presente invención incluyen un *stent* que comprende un elemento estructural, elemento estructural fabricado a partir de un material polimérico que incluye un copolímero en bloque con bloques vítreos y bloques elásticos, donde los bloques elásticos forman regiones de fase discreta elásticas y los bloques vítreos forman una fase continua vítrea, estando las regiones de fase discreta elásticas dispersas en la fase continua vítrea.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

[0016]

La fig. 1A representa una vista de un *stent*.

La fig. 1B representa una sección de un elemento estructural del *stent* representado en la fig. 1A.

La fig. 2 representa una vista en primer plano esquemática de la sección representada en la fig. 1B.

Las figs. 3A-E representan diferentes formas de realización de copolímeros en bloque.

La fig. 4 representa una vista en primer plano esquemática de una fase de polímero discreta dispersada en una fase de polímero continua.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0017] Diferentes formas de realización de la presente invención incluyen un dispositivo médico implantable fabricado a partir de copolímeros en bloque con bloques de fase continua que son inmiscibles con bloques de fase discreta. Los bloques de fase discreta forman regiones de fase discreta dispersas en una fase continua compuesta de bloques de fase continua.

[0018] Según su uso en el presente documento, un "dispositivo médico implantable" incluye, sin carácter limitativo, *stents* autoexpandibles, *stents* expandibles con balón, injertos por *stent*, otros dispositivos tubulares expandibles para diferentes orificios corporales o lumen, desfibriladores y marcapasos cardíacos implantables,

cables y electrodos para los anteriores, injertos vasculares, injertos, válvulas cardíacas artificiales y derivaciones de líquido cefalorraquídeo. Un dispositivo médico implantable puede diseñarse para la liberación localizada de un agente terapéutico. Un dispositivo médico implantable liberador de fármacos puede crearse mediante el revestimiento del dispositivo o sustrato con un material de revestimiento que contiene un agente terapéutico. El sustrato del dispositivo puede también contener un agente terapéutico.

[0019] La fig. 1A representa una vista de un *stent* 100. En algunas formas de realización, un *stent* puede incluir un patrón o red de elementos estructurales interconectados 105. El *stent* 100 puede formarse a partir de un tubo (no mostrado). El patrón de elementos estructurales 105 puede adoptar una variedad de modelos. El patrón estructural del dispositivo puede ser prácticamente de cualquier diseño. Las formas de realización expuestas en el presente documento no están limitadas a *stents* o al modelo de *stent* ilustrado en la fig. 1A. Las formas de realización se aplican fácilmente a otros modelos y otros dispositivos. Las variaciones en la estructura de modelos son prácticamente ilimitadas. Un *stent* tal como el *stent* 100 puede fabricarse a partir de un tubo mediante la formación de un patrón con una técnica tal como el corte por láser o el grabado químico.

[0020] Un dispositivo médico implantable se realiza completamente a partir de un polímero bioestable, bioabsorbible, biodegradable o una combinación de estos. Los términos biodegradable, bioabsorbible y bioerosionable se utilizan indistintamente y hacen referencia a polímeros que son capaces de degradarse y/o erosionarse completamente cuando se exponen a fluidos corporales tal como sangre y pueden ser reabsorbidos, absorbidos y/o eliminados de forma gradual por el cuerpo. Los procesos de destrucción y absorción del polímero pueden provocarse, por ejemplo, mediante hidrólisis y procesos metabólicos.

[0021] Las formas de realización de la presente invención abordan determinadas limitaciones de polímeros biodegradables ya que hacen referencia a su aplicación en dispositivos médicos implantables. Por ejemplo, algunos polímeros biodegradables presentan una velocidad de degradación que es más lenta de lo deseado para determinados tratamientos con *stent*. Como resultado, el tiempo de degradación de un *stent* realizado a partir de tales polímeros puede ser mayor que el deseado. Por ejemplo, un *stent* realizado a partir de un polímero semicristalino tal como PLLA puede presentar un tiempo de degradación entre aproximadamente dos y tres años. En algunas situaciones de tratamiento, se recomienda un tiempo de degradación más corto, por ejemplo, menos de un año.

[0022] Una limitación adicional de algunos polímeros es que su tenacidad puede ser inferior a la deseada, en concreto, para utilizarse en aplicaciones de *stent*. Por ejemplo, los polímeros tal como PLLA tienden a ser quebradizos bajo condiciones fisiológicas. Las condiciones fisiológicas hacen referencia a condiciones a las que se expone un implante dentro de un cuerpo humano. Entre las condiciones fisiológicas se incluyen, pero sin carácter limitativo, la temperatura del cuerpo humano, aproximadamente 37 °C. Concretamente, determinados polímeros semicristalinos tal como PLLA pueden presentar una Tg por encima de la temperatura corporal. Estos polímeros pueden mostrar un mecanismo de rotura frágil con estas condiciones donde no existe deformación plástica antes del fallo o se da en menor medida. Como resultado, un *stent* fabricado a partir de tales polímeros puede presentar una tenacidad insuficiente para la gama de usos de un *stent*.

[0023] En general, una forma de aumentar la tenacidad a la fractura de un polímero es incorporar una fase discreta con una tenacidad a la fractura más alta o relativamente alta dentro del polímero. La fase discreta puede ser otro polímero que sea inmiscible con el polímero original. Por ejemplo, la fase discreta puede ser un polímero elastomérico o gomoso. Respecto a las aplicaciones de dispositivos médicos implantables, la fase discreta debería presentar una alta tenacidad a la fractura como condiciones fisiológicas. Se aumenta la tenacidad a la fractura de un dispositivo ya que la fase discreta puede absorber energía que surge de la tensión impartida sobre un dispositivo. Con el fin de asegurar una buena transferencia de energía entre las interfaces de las fases, es importante que exista suficiente adhesión o unión entre las fases. Véase, Y. Wang, etc. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 39, 2001, 2755-2766.

[0024] Las formas de realización de la presente invención reducen o eliminan las limitaciones de los polímeros biodegradables detalladas anteriormente. Entre las diferentes formas de realización se puede incluir la modificación química de polímeros, tal como polímeros semicristalinos, vítreos, que aumentan la velocidad de degradación, aumentan la tenacidad a la fractura o ambas. "Vítreo" hace referencia a un polímero que muestra un mecanismo de rotura frágil. En algunas formas de realización, tales polímeros se pueden modificar mediante la adición al polímero original de bloques o segmentos que sean inmiscibles con el polímero original. Los bloques añadidos forman regiones de fase discreta dentro de una fase continua compuesta de segmentos del polímero original. Los bloques añadidos pueden erosionarse de forma más rápida, más tenaz, o ambas, con respecto al polímero original. Como resultado, el polímero modificado presenta una velocidad de degradación más alta, es más tenaz o ambos, con respecto al polímero no modificado.

[0025] La presente invención está dirigida a un dispositivo médico implantable fabricado a partir de un material polimérico que incluye un copolímero en bloque con un bloque en fase continua que es inmiscible con un bloque de fase discreta. El elemento estructural incluye una pluralidad de regiones de fase discreta dispersas dentro de

una fase continua. Una mayoría de la fase continua incluye o está compuesta de bloques de fase continua del copolímero en bloque. Las regiones de fase discreta están compuestas de bloques de fase discreta del copolímero en bloque. Los bloques de fase continua son considerablemente más largos que los bloques de fase discreta. En determinadas formas de realización, la relación del peso molecular de los bloques de fase continua con los bloques de fase discreta está entre aproximadamente 2:1 a 10:1.

[0026] En algunas formas de realización, la fase continua presenta una alta rigidez y una tenacidad a la fractura relativamente baja en condiciones fisiológicas. La alta rigidez y la fuerza son importantes, por ejemplo, para aplicaciones de *stent* de forma que un *stent* pueda soportar las paredes de un vaso sanguíneo. La fase discreta puede presentar una tenacidad a la fractura más alta que la fase continua en condiciones fisiológicas. La fase discreta tiende a aumentar la tenacidad del material polimérico y, por tanto, del elemento estructural. La adhesión entre las fases continua y discreta se mejora mediante la unión química entre los bloques de fase continua y los bloques de fase discreta. El alto grado de adhesión proporcionado por el enlace químico facilita la transferencia de energía entre las fases.

[0027] La fig. 1B representa una sección de un segmento 110 de un puntal 105 del *stent* representado en la fig. 1A. La fig. 2 representa un vista esquemática microscópica de una parte 140 del segmento 110 de un puntal tal y como se representa en la fig. 1B. La parte 140 incluye una pluralidad de regiones de fase discreta 200 dispersas dentro de una fase continua 210.

[0028] Existen diferentes formas de modificar un polímero semicristalino vítreo con los bloques añadidos tal como se describe en el presente documento. Las figs. 3A-E representan diferentes formas de realización de copolímeros en bloque en las que un polímero puede modificarse para que incluya bloques de fase discreta. La fig. 3A representa un copolímero dibloque 150 en el que un primer extremo presenta un bloque de fase discreta 152 (mostrado como una línea discontinua) y un segundo extremo presenta un bloque de fase continua 154 (mostrado como una línea sólida). La fig. 3B representa un copolímero tribloque 156 que presenta un bloque de fase discreta 158 entre los bloques de fase continua 160 y 162. La fig. 3C representa un copolímero tribloque 164 con un bloque de fase continua 166 entre los bloques de fase discreta 168 y 170.

[0029] En otras formas de realización, el copolímero en bloque puede ser un copolímero en bloque de estrella con al menos tres brazos. La fig. 3D representa un copolímero en bloque de estrella 172 con cuatro brazos 174. Los brazos 174 son segmentos internos 176 (mostrados como líneas discontinuas) y segmentos externos 178. Los segmentos internos 176 son bloques de fase discreta y los segmentos externos 178 son bloques de fase continua. La fig. 3E representa un copolímero en bloque de estrella 180 con cuatro brazos 182. Los brazos 182 son segmentos internos 184 y segmentos externos 186. Los segmentos internos 184 son bloques de fase continua y los segmentos externos 186 son bloques de fase discreta.

[0030] La fig. 4 representa una vista esquemática en primer plano de la sección 250 de la fig. 2 de una región de fase discreta 200 y la interfaz entre la región de fase discreta 200 y de fase continua 210. La sección 250 incluye un copolímero en bloque de estrella de la fig. 3D con segmentos internos 310 y segmentos externos 320. La línea 330 indica una barrera aproximada entre la región de fase discreta 200 y de fase continua 210. L_D es una dimensión característica de la región de fase discreta 200.

[0031] Se cree que cuando se coloca un dispositivo bajo tensión, la fase discreta tiende a absorber energía cuando una fractura se empieza a propagar por un elemento estructural. La propagación de grietas por la fase continua puede entonces reducirse o inhibirse. Como resultado, la tenacidad a la fractura del material polimérico y, por tanto, de los elementos estructurales tiende a aumentar. Las regiones de fase discreta se fijan dentro de la fase continua mediante unión química, lo que aumenta la adhesión entre la fase discreta y la fase continua. Se cree que sin la fijación o adhesión proporcionada por la unión química una grieta que se propague puede ir por las regiones de fase discreta, lo que reduce la efectividad de la fase discreta a la hora de absorber energía impartida a un dispositivo.

[0032] Generalmente, se recomienda que las regiones de fase discreta se dispersen de forma uniforme o considerablemente uniforme a través de la fase de polímero continua con el fin de facilitar el aumento de la tenacidad. Cuanto más dispersas estén las regiones de fase discreta, mayor es el aumento de la tenacidad. De forma adicional, el aumento de la tenacidad está relacionado con el tamaño de la fase discreta. Tanto el grado de dispersión como el tamaño de la fase discreta pueden controlarse mediante la longitud o el peso molecular de los bloques de fase discreta. La longitud característica de una fase discreta puede ser de 1 a 100 nm, de 100 nm a 500 nm, de 500 nm a 1000 nm, de 1000 nm a 10 000 nm, o superior a 10 000 nm. El peso molecular de los bloques de fase discreta está entre el intervalo de 1 kg/mol a 50 kg/mol con el fin de obtener una longitud característica deseada de las regiones de fase discreta mientras que el peso molecular del bloque de fase continua está entre el intervalo de 50 kg/mol a 1000 kg/mol.

[0033] En algunas formas de realización, los bloques de fase discreta del copolímero en bloque incluyen unidades que forman polímeros con una tenacidad a la fractura superior en condiciones fisiológicas con respecto

a un polímero semicristalino, vítreo, tal como PLLA. Los bloques de fase discreta pueden formar una fase discreta que sea más flexible y presente un módulo inferior a los bloques de fase continua de la fase continua. Los bloques de fase continua pueden elegirse para que tengan una Tg por encima de la temperatura corporal, de forma que el dispositivo permanezca rígido tras la implantación. En general, los bloques de fase discreta pueden elegirse para que tengan una Tg por debajo de la temperatura corporal. En una forma de realización, los bloques de fase discreta del polímero en bloque pueden ser un polímero elastomérico o gomoso. Un polímero "elastomérico" o "gomoso" hace referencia a un polímero que muestra una deformación elástica durante toda la deformación o parte de ella. En algunas formas de realización, la fase discreta puede ser considerable o completamente amorfa.

5
10 **[0034]** Los polímeros biodegradables con una tenacidad a la fractura relativamente alta a temperatura corporal incluyen, sin carácter limitativo, policaprolactona (PCL) poli(tetrametil carbonato) (PTMC) y polidioxanona. Algunas formas de realización de los bloques de fase discreta del polímero en bloque pueden incluir caprolactona (CL), tetrametil carbonato (TMC), unidades dioxanona o una combinación de estos.

15 **[0035]** Además, un dispositivo fabricado a partir de formas de realización del material polimérico puede afrontar problemas relacionados con la velocidad de degradación de los dispositivos médicos implantables de polímeros. Tal y como se ha indicado anteriormente, un polímero semicristalino, vítreo, tal como PLLA, puede presentar una velocidad de degradación que sea más lenta de lo deseado para determinados tratamientos con *stent*. La velocidad de degradación lenta se debe al menos en parte a la cristalinidad del polímero vítreo. En algunas formas de realización, los bloques de fase discreta del copolímero en bloque pueden degradarse de forma más rápida que los bloques de fase continua. La degradación más rápida puede deberse al menos en parte a la estructura amorfa de la fase discreta puesto que la velocidad de difusión de fluidos por una estructura amorfa es generalmente más rápida que por una estructura cristalina. Las regiones de fase discreta que se degradan más rápido aumentan el contenido y la penetración de agua en la fase discreta y en la fase continua. El contenido y la penetración de agua aumentados provocan un aumento en la velocidad de degradación del material polimérico y, por tanto, del dispositivo.

20
25 **[0036]** En formas de realización adicionales, el copolímero en bloque puede incluir unidades en los bloques de fase discreta con características que tienen a aumentar la velocidad de degradación del material polimérico. Por ejemplo, los bloques de fase discreta pueden incluir unidades que sean más hidrófilas que las unidades en los bloques de fase continua. Los bloques de fase discreta pueden también presentar unidades que son más activas hidrolíticamente que los bloques de fase continua. Estas dos características aumentan el contenido de humedad del material polimérico que aumenta la velocidad de degradación. De forma adicional, los bloques de fase discreta pueden también presentar unidades que presentan productos de degradación hidrófilos y ácidos. Puesto que la tasa de la reacción de hidrólisis tiende a aumentar cuando el pH disminuye, los productos de degradación ácidos pueden aumentar la velocidad de degradación del material polimérico y el dispositivo. Las unidades de glicólido (GA), por ejemplo, presentan productos de degradación ácidos que pueden aumentar la velocidad de degradación de un material polimérico cuando se incluye en un bloque discreto.

30
35 **[0037]** En algunas formas de realización, los bloques de fase discreta pueden incluir unidades que aumenten la tenacidad a la fractura (unidades de mejora de la tenacidad) del material polimérico y unidades que presenten una o más características que aumentan la velocidad de degradación mencionada anteriormente (unidades de degradación rápida). En formas de realización de ejemplo, los bloques de fase discreta pueden incluir unidades GA y unidades CL o TMC. En otras formas de realización de ejemplo, los bloques de fase discreta pueden incluir unidades GA, CL y TMC. Por ejemplo, los bloques de fase discreta pueden ser P(GA-co-CL) o P(GA-co-TMC) o P(GA-co-TMC-co-CL). Estos bloques de fase discreta pueden presentar unidades GA, CL y TMC alternas o aleatorias.

40
45 **[0038]** En algunas formas de realización, la flexibilidad y velocidad de degradación de los bloques de fase discreta pueden regularse mediante la relación de las unidades de degradación rápida y de mejora de la tenacidad. Cuando la relación de CL, por ejemplo, aumenta en P(GA-co-CL), el copolímero en bloque se vuelve más flexible y tenaz. La Tg de los bloques de fase discreta puede ajustarse para presentar un valor deseado mediante el ajuste de la relación de los monómeros componentes. Por ejemplo, la Tg de la fase discreta puede diseñarse para que sea inferior a una temperatura corporal con el fin de proporcionar una fase discreta más flexible bajo condiciones fisiológicas. De forma adicional, la velocidad de degradación de los bloques de fase discreta y, por tanto, el material polimérico, puede aumentarse mediante el aumento de la fracción de GA en los bloques de fase discreta. En formas de realización de ejemplo, los segmentos P(GA-co-CL) o P(GA-co-TMC) pueden presentar unidades GA mayores que 1 % peso, 5 % peso, 20 % peso, 50 % peso, 70 % peso u 80 % peso.

50
55 **[0039]** En formas de realización de ejemplo, un copolímero en bloque del dispositivo médico implantable puede presentar bloques PLLA de fase continua. Los bloques PLLA pueden estar unidos de forma química con bloques de fase discreta que incluyen, sin carácter limitativo, P(GA-co-CL), P(GA-co-TMC), P(GA-co-CL-co-TMC) o P(CL-co-TMC). En formas de realización de ejemplo, el material polimérico puede incluir 1-30 % peso o, de forma más

específica, 2-20 % peso de los bloques de fase discreta y aproximadamente 80-98 % peso de los bloques de fase continua. El enlace químico entre los bloques PLLA y los bloques de fase discreta une la fase discreta con la fase continua, lo que facilita el aumento de la tenacidad a la fractura.

5 **[0040]** Entre los copolímeros dibloque de ejemplo se incluyen PLLA- b-P(CL-co-TMC), PLLA-b-P(GA-co-TMC), PLLA-b- P(GA-co-CL) y PLLA-b-P(GA-co-CL-co-TMC), estando los bloques PLLA de fase continua largos unidos a un bloque de fase discreta más corto en el medio.

[0041] Entre los copolímeros tribloque de ejemplo se incluyen PLLA-b-P(CL-co-TMC)-b-PLLA, PLLA-b-P(GA-co-TMC)-b-PLLA, PLLA-b-P(GA-co-CL)-b-PLLA y PLLA-b-P(GA-co-CL-co-TMC)-b-PLLA, bloques PLLA de fase discreta largos en los dos extremos y bloques de fase discreta cortos en el medio.

10 **[0042]** Otros copolímeros tribloque de ejemplo incluyen P(CL-co-TMC)-b-PLLA-b-P(CL-co-TMC), P(GA-co-TMC)-b-PLLA-b-P(GA-co-TMC), (GA-co-CL)-b-PLLA- b-P(GA-co-CL) y (GA-co-TMC-co-CL)-b-PLLA-b- P(GA-co-TMC-co-CL), bloques PLLA de fase continua largos en el medio y bloques de fase discreta cortos en los dos extremos.

15 **[0043]** Entre los copolímeros en bloque de estrella de ejemplo se incluyen PL- LA-b-P(CL-co-TMC), PLLA-b-P(GA-co-TMC), PLLA-b- P(GA-co-CL) y PLLA-b-P(GA-co-CL-co-TMC) con bloques de fase discreta de núcleo interno cortos y bloques PLLA de fase continua largos como carcasa externa. De forma alternativa, el copolímero en bloque de estrella puede presentar bloques PLLA de fase continua largos como núcleo interno y bloques de fase discreta cortos como carcasa externa.

20 **[0044]** En algunas formas de realización, los copolímeros en bloque descritos en el presente documento pueden formarse mediante polimerización basada en solución. Se pueden utilizar otros métodos, tales como, sin limitación, polimerización en fase fundida. En la polimerización en solución, todos los componentes reactivos implicados en la reacción de polimerización se disuelven en un solvente.

25 **[0045]** En algunas formas de realización de la polimerización en solución, se utilizan las unidades de monómero de los bloques, un iniciador, un catalizador y un solvente. La primera etapa implica generalmente la formación de un bloque precursor, ya sea el bloque de fase discreta o el bloque de fase continua. Se añaden las unidades de monómero del bloque precursor, un iniciador adecuado y un catalizador adecuado a un solvente adecuado con el fin de formar una solución de polimerización. Tras la formación del bloque precursor, las unidades de monómero del segundo bloque y el catalizador se añaden a la solución con el fin de formar el copolímero en bloque con bloques de fase discreta y bloques de fase continua. El(Los) solvente(s) para formar los segundos bloques se puede(n) elegir de forma que el bloque precursor sea soluble en el(los) solvente(s) para permitir que los bloques precursores copolimericen con las unidades añadidas del segundo bloque.

30

35 **[0046]** En concreto, los segmentos de fase discreta se forman en primer lugar en la síntesis de un copolímero dibloque, un copolímero tribloque con bloques de fase continua en cada extremo y un bloque de fase discreta en el medio y un copolímero en bloque de estrella con un núcleo interno de segmentos de fase discreta. Además, los bloques de fase continua se forman en primer lugar en la síntesis de un copolímero tribloque con bloques de fase discreta en cada extremo y un bloque de fase continua en el medio y un copolímero en bloque de estrella con un núcleo interno de segmentos de fase continua.

40 **[0047]** El material polimérico puede formarse en una construcción de polímero, tal como un tubo u lámina que puede enrollarse o enlazarse para formar una construcción tal como un tubo. A continuación, puede fabricarse un dispositivo médico implantable a partir de la construcción. Por ejemplo, se puede fabricar un *stent* a partir de un tubo mediante el mecanizado por láser de un patrón en el tubo. En otra forma de realización, se puede formar una construcción de polímero a partir del material polimérico utilizando un aparato de moldeo por inyección.

45 **[0048]** En general, entre los ejemplos representativos de polímeros que pueden utilizarse para fabricar un dispositivo médico implantable tal y como se describe en el presente documento se incluyen, sin carácter limitativo, poli(N-acetilglucosamina) (quitina), quitosano, poli(hidroxiclivalerato), poli(láctico-co-glicólido), poli(hidroxiacetato), poli(hidroxiacetato-co-valerato), poliortoéster, polianhídrido, ácido poliglicólico, poliglicólido, ácido poli-L-láctico, poli(L-láctido), ácido poli-D,L-láctico, poli(L-láctido-co-glicólido), poli(D,L-láctido), poli(caprolactona), poli(carbonato de trimetileno), polietileno amida, polietileno acrilato, ácido poliglicólico-co-carbonato de trimetileno, co-poli(éter-ésteres) (p. ej., PEO/PLA), polifosfacenos, biomoléculas (tal como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliéster, poliolefinas, copolímeros de etilenoalfaolefina y poliisobutileno, copolímeros y polímeros acrílicos distintos a poliácridatos, polímeros de haluro de vinilo y copolímeros (tal como cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (tal como éter metilpolivinílico), haluros de polivinilideno (tal como cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo, aromáticos de polivinilo (tal como poliestireno), ésteres de polivinilo (tal como acetato de polivinilo), copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, poliamidas (tal como Nylon 66 y policaprolactama), policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, celulosa, acetato de

50

55

celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa y carboximetilcelulosa.

[0049] Entre los ejemplos representativos adicionales de polímeros que pueden ser especialmente adecuados para utilizarse en la fabricación de dispositivos médicos implantables de acuerdo con los métodos expuestos en el presente documento se incluyen copolímero de etileno alcohol vinílico (comúnmente conocido por el nombre genérico EVOH o por el nombre comercial EVAL), poli(metacrilato de butilo), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropeno) (p. ej., SOLEF 21508, disponible en Solvay Solexis PVDF, Thorofare, NJ), fluoruro de polivinilideno (también conocido como KYNAR, disponible en ATOFINA Chemicals, Philadelphia, PA), copolímeros de etileno-acetato de vinilo y polietilenglicol.

[0050] A efectos de la presente invención, se aplican los siguientes términos y definiciones:

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

La "temperatura de transición vítrea", Tg, es la temperatura a la que las áreas amorfas de un polímero cambian de un estado vítreo quebradizo a un estado dúctil o deformable sólido a presión atmosférica. En otras palabras, la Tg se corresponde con la temperatura donde se da el inicio del movimiento de segmentos en las cadenas del polímero. Cuando se expone un polímero semicristalino o amorfo a una temperatura creciente, tanto el coeficiente de expansión como la capacidad calorífica del polímero aumentan cuando se eleva la temperatura, lo que indica movimiento molecular aumentado. Al tiempo que se eleva la temperatura, el volumen molecular real en la muestra permanece constante y, por lo tanto, un coeficiente más alto de expansión indica un aumento en volumen libre asociado con el sistema y, por consiguiente, libertad aumentada para que las moléculas se muevan. La capacidad calorífica creciente se corresponde con un aumento en la disipación térmica a través del movimiento. La Tg de un polímero determinado puede depender de la velocidad de calentamiento y puede verse influida por la historia térmica del polímero. Además, la estructura química del polímero influye fuertemente en la transición vítrea afectando a la movilidad.

"Tensión" hace referencia a fuerza por unidad de superficie, como la fuerza que actúa a través de una pequeña área en un plano. La tensión puede dividirse en componentes, normal y paralela al plano, denominada tensión normal y tensión de cizalladura, respectivamente. La tensión verdadera indica la tensión donde se mide el área y la fuerza al mismo tiempo. La tensión convencional, aplicada en pruebas de compresión y tracción, es la fuerza dividida por la longitud de referencia original.

"Resistencia" se refiere a la tensión máxima a lo largo de un eje que soportará un material antes de su fractura. La resistencia final se calcula a partir de la carga máxima aplicada durante el ensayo dividida por el área transversal original.

"Módulo" puede definirse como la relación de un componente de tensión o fuerza por unidad de superficie 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 presenta tanto un módulo de elasticidad como de compresión. Un material con un módulo relativamente alto tiende a ser firme o rígido. En cambio, un material con un módulo relativamente bajo tiende a ser flexible. El módulo de un material depende de la estructura y la composición molecular, la temperatura del material, la cantidad de deformación y la velocidad de deformación. Por ejemplo, por debajo de su Tg, un polímero tiende a ser quebradizo con un módulo alto. Cuando se aumenta la temperatura de un polímero de por debajo a por encima de su Tg, su módulo disminuye.

"Deformación" se refiere a la cantidad de elongación o compresión que tiene lugar en un material con una tensión o carga determinada.

"Elongación" puede definirse como el aumento en longitud en un material que tiene lugar cuando está sujeto a tensión. Normalmente se expresa como porcentaje de la longitud original.

"Tenacidad" es la cantidad de energía absorbida antes de romperse, o de forma equivalente, la cantidad de trabajo requerido para romper un material. Una medición de la tenacidad es el área bajo una curva tensión-deformación desde deformación cero a la deformación con fractura. Por lo tanto, un material quebradizo tiende a presentar una tenacidad relativamente baja.

"Solvente" se define como una sustancia capaz de disolver o dispersar una o más sustancias o capaz de al menos disolver o dispersar de forma parcial la(s) sustancia(s) con el fin de formar una solución dispersada de forma uniforme con el nivel iónico o molecular con una temperatura o presión elegida. El solvente debería ser capaz de disolver al menos 0,1 mg del polímero en 1 ml del solvente y de forma más concreta 0,5 mg en 1 ml con la temperatura y presión elegidas, por ejemplo, temperatura ambiente y presión ambiente.

Ejemplos

[0051] Los ejemplos detallados a continuación deben considerarse a título de ejemplo únicamente y no pretenden limitar la invención de ningún modo. Los siguientes ejemplos proféticos se proporcionan para ayudar a comprender la invención, pero ha de entenderse que la invención no está limitada a los materiales o procedimientos concretos de los ejemplos.

[0052] Los ejemplos 1, 2a y 3a-b ilustran la síntesis de diferentes copolímeros en bloque con un bloque PLLA de fase continua más largo y un bloque elástico que se erosiona rápidamente de fase discreta más corto.

Ejemplo 1

Síntesis del copolímero dibloque PLLA-b-P(GA-co-TMC) con bloque PLLA largo y bloque P(GA-co-TMC) corto

[0053] En el presente esquema de síntesis, se emplea dodecanol como iniciador, GA, TMC y L-láctido (LLA) como monómeros; octoato de estaño como catalizador y xileno como solvente.

Etapa 1: Se añaden 20 g de GA, 20 g de TMC, 372 mg de dodecanol y 80 ml de xileno en un reactor libre de humedad y oxígeno con el fin de formar una solución de polimerización. Se mezclan todas las sustancias químicas mediante agitación mecánica y se calienta la solución a 90 °C. A continuación, se añaden 140 mg de octoato de estaño en la solución de polimerización y se mezcla la solución a 120 °C durante 72 h con el fin de formar un bloque P(GA-co-TMC) corto.

Etapa 2: A continuación, se añaden 200 g de LLA, 30 ml de xileno y 562 mg de octoato de estaño en el reactor para formar un bloque PLLA largo. Etapa 3: Aproximadamente 48 h más tarde, se precipita el producto final en metanol y se seca en una estufa de vacío a 95 °C durante 48 h o hasta el peso constante.

Ejemplo 2a

Síntesis del copolímero tribloque PLLA-b-P(GA-co-TMC)-b-PLLA con bloque PLLA largo en los dos extremos y bloque P(GA-co-TMC) corto en el medio

[0054] En el presente esquema de síntesis, se emplea etilenglicol como iniciador, GA, TMC y LLA como monómeros; octoato de estaño como catalizador y xileno como solvente.

Etapa 1: Se añaden 20 g de GA, 20 g de TMC, 124 mg de etilenglicol y 80 ml de xileno en un reactor libre de humedad y oxígeno con el fin de formar una solución de polimerización. Se mezclan todas las sustancias químicas mediante agitación mecánica y se calienta la solución a 90 °C. A continuación, se añaden 140 mg de octoato de estaño en la solución de polimerización y se mezcla la solución a 120 °C durante 72 h con el fin de formar un bloque P(GA-co-TMC) corto.

Etapa 2: Se añaden 200 g de LLA, 300 ml de xileno y 562 mg de octoato de estaño en el reactor para formar un bloque PLLA largo en los dos extremos.

Etapa 3: Aproximadamente 48 h más tarde, se precipita el producto final en metanol y se seca en una estufa de vacío a 95 °C durante 48 h o hasta el peso constante.

Ejemplo 2b

Síntesis del copolímero tribloque P(GA-co-TMC)-b-PLLA-b-p(GA-co-TMC) con bloque PLLA largo en el medio y bloque P(GA-co-TMC) corto en los dos extremos

[0055]

Etapa 1: Se añaden 20 g de LLA, 124 mg de etilenglicol y 300 ml de xileno en un reactor libre de humedad y oxígeno con el fin de formar una solución de polimerización. Se mezclan todas las sustancias químicas mediante agitación mecánica y se calienta la solución a 90 °C. A continuación, se añaden 562 mg de octoato de estaño en la solución de polimerización y se mezcla la solución a 120 °C durante 48 h con el fin de formar un bloque PLLA largo.

Etapa 2: Se añaden 20 g de GA, 20 g de CL, 80 ml de xileno y 140 mg de octoato de estaño al reactor con el fin de formar un bloque P(GA-co-TMC) corto en los dos extremos.

Etapa 3: Aproximadamente 72 h más tarde, se precipita el producto final en metanol y se seca en una estufa de vacío a 95 °C durante 48 h o hasta el peso constante.

Ejemplo 3a

Síntesis del copolímero de estrella P(GA-co-TMC)-b-PLLA con núcleo interno corto P(GA-co-TMC) y carcasa externa PLLA larga

[0056] En el presente esquema de síntesis, se emplea pentaeritritol como iniciador, GA, TMC y LLA como monómeros; octoato de estaño como catalizador y xileno como solvente.

Etapa 1: Se añaden 20 g de GA, 20 g de TMC, 136 mg de pentaeritritol, 80 ml de xileno en un reactor libre de humedad y oxígeno con el fin de formar una solución de polimerización. Se mezclan todas las sustancias

químicas mediante agitación mecánica y se calienta la solución a 90 °C. A continuación, se añaden 140 mg de octoato de estaño en la solución de polimerización y se mezcla la solución a 120 °C durante 72 h con el fin de formar bloques P(GA-co-TMC) cortos.

5 Etapa 2: A continuación, se añaden 200 g de LLA, 300 ml de xileno y 562 mg de octoato de estaño en el reactor para formar bloques PLLA largos.

Etapa 3: Aproximadamente 48 h más tarde, se precipita el producto final en metanol y se seca en una estufa de vacío a 95 °C durante 48 h o hasta el peso constante.

Ejemplo 3b

10 **Síntesis del copolímero de estrella PLLA-b-p(GA-co-TMC) con núcleo interno largo PLLA y carcasa externa P(GA-co-CL) larga**

[0057]

15 Etapa 1: Se añaden 20 g de LLA, 136 mg de pentaeritritol y 300 ml de xileno en un reactor libre de humedad y oxígeno con el fin de formar una solución de polimerización. Se mezclan todas las sustancias químicas mediante agitación mecánica y se calienta la solución a 90 °C. A continuación, se añaden 562 mg de octoato de estaño en la solución de polimerización y se mezcla la solución a 120 °C durante 72 h con el fin de formar bloques PLLA largos.

Etapa 2: A continuación, se añaden 20 g de GA, 20 g de TMC, 80 ml de xileno y 140 mg de octoato de estaño al reactor con el fin de formar bloques P(GA-co-TMC) cortos.

20 Etapa 3: Aproximadamente 72 h más tarde, se precipita el producto final en metanol y se seca en una estufa de vacío a 95 °C durante 48 h o hasta el peso constante.

Ejemplo 4

[0058] El ejemplo 4 ilustra la preparación de *stent* bioabsorbible a partir de los diferentes copolímeros que pueden sintetizarse según se ha descrito en los ejemplos 1, 2a-b y 3a-b.

25 Etapa 1: Se extrude el copolímero sintetizado con el bloque PLLA largo y el bloque elástico de rápida erosión corto en el tubo con los diámetros interno (DI) y externo (DE) determinados a partir de una extrusionadora de husillo de señal a 200 °C.

Etapa 2: Se expande el tubo extrudido para mejorar su propiedad mecánica a lo largo de las direcciones radial y axial.

30 Etapa 3: Se cortan los *stents* de los tubos expandidos mediante láser femtosegundo y se esterilizan todos los *stents* tras el pliegue.

Reivindicaciones

1. Un dispositivo médico implantable realizado completamente de un material polimérico biodegradable, material polimérico biodegradable que incluye un copolímero en bloque con un bloque de fase continua que es inmisible con un bloque de fase discreta, en el que
5 el bloque de fase continua presenta un peso molecular de 50 kg/mol a 1000 kg/mol; el bloque de fase discreta presenta un peso molecular de de 1 kg/mol a 50 kg/mol y los bloques de fase discreta forman regiones discretas que se dispersan dentro de una fase continua compuesta por bloques de fase continua.
2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dispositivo médico implantable es un *stent*.
- 10 3. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el copolímero en bloque comprende un copolímero dibloque, comprendiendo un primer extremo del copolímero dibloque un bloque de fase discreta y comprendiendo un segundo extremo del copolímero dibloque un bloque de fase continua.
4. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el copolímero en bloque comprende un copolímero tribloque, en el que el copolímero tribloque comprende un bloque de fase discreta entre dos bloques de fase
15 continua.
5. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el copolímero en bloque comprende un copolímero tribloque, en el que el copolímero tribloque comprende un bloque de fase continua entre dos bloques de fase discreta.
6. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el copolímero en bloque comprende un copolímero en bloque de estrella con al menos tres brazos, brazos que presentan segmentos internos y segmentos
20 externos, segmentos internos que comprenden bloques de fase discreta y segmentos externos que comprenden bloques de fase continua.
7. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el copolímero en bloque comprende un copolímero en bloque de estrella con al menos tres brazos, brazos que presentan segmentos internos y segmentos
25 externos, segmentos internos que comprenden bloques de fase continua y segmentos externos que comprenden bloques de fase discreta
8. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la relación del peso molecular de los bloques de fase continua y los bloques de fase discreta va de 2:1 a 100:1.
9. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los bloques de fase discreta y los bloques de fase
30 continua son polímeros biodegradables.
10. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los bloques de fase discreta se erosionan más rápido que los bloques de fase continua.
11. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los bloques de fase discreta presentan una Tg por
35 debajo de la temperatura corporal y los bloques de fase continua presentan una Tg por encima de la temperatura corporal.
12. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los bloques de fase discreta son elásticos y los bloques de fase continua son vítreos en condiciones fisiológicas.
13. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el bloque de fase continua es PLLA.
- 40 14. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el bloque de fase discreta se elige de entre el grupo consistente en P(GA- co-CL), P(GA-co-TMC), P(CL-co-TMC) y P(GA-co-CL-co-TMC).

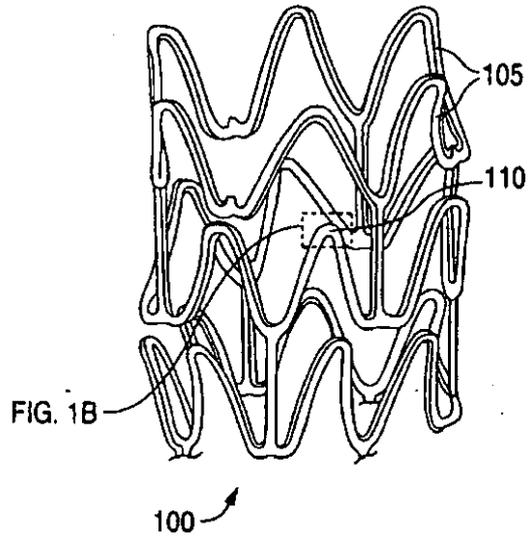


FIG. 1A

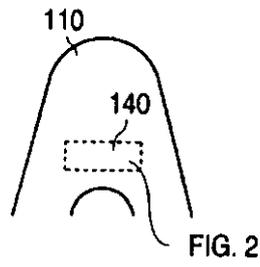


FIG. 1B

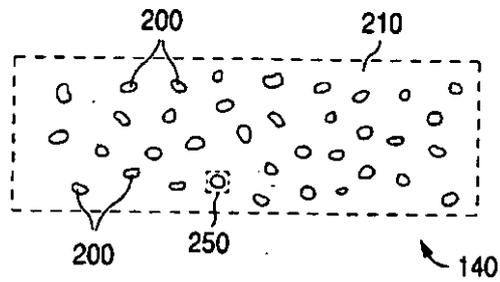


FIG. 2



FIG. 3A

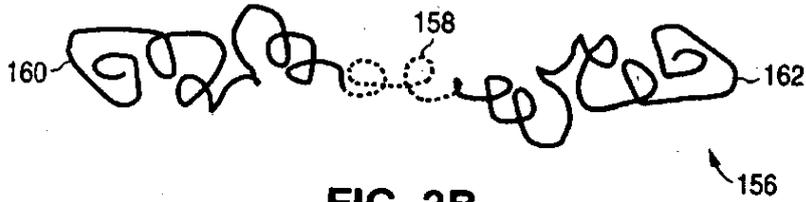


FIG. 3B

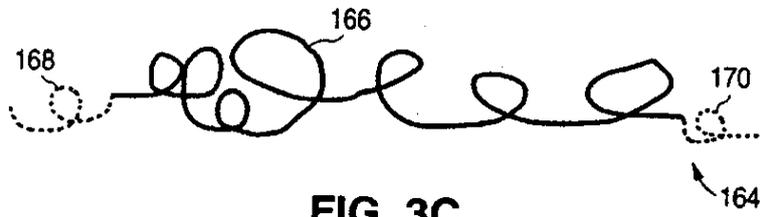


FIG. 3C

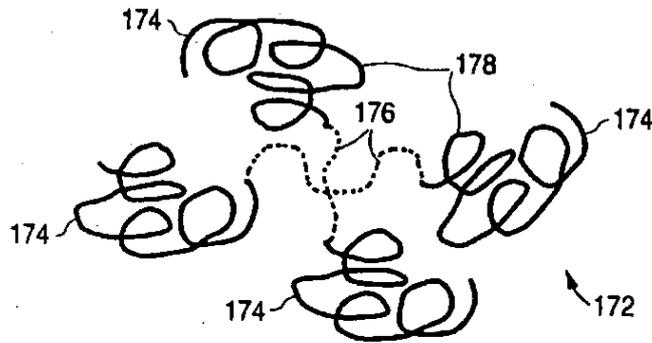


FIG. 3D

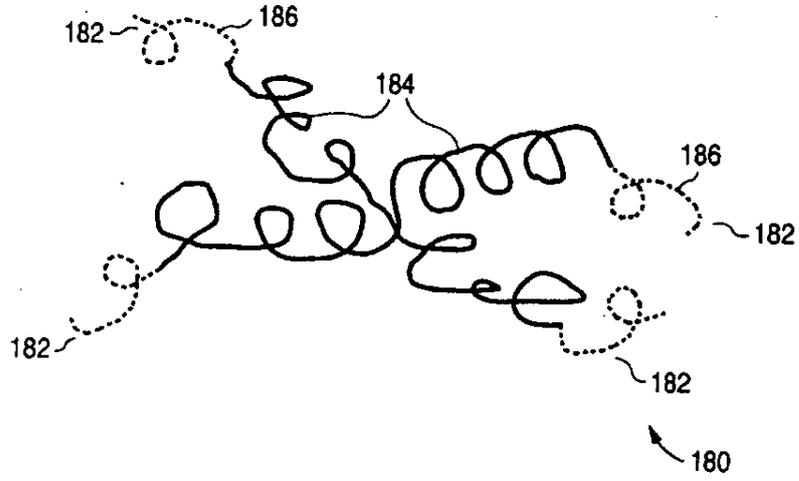


FIG. 3E

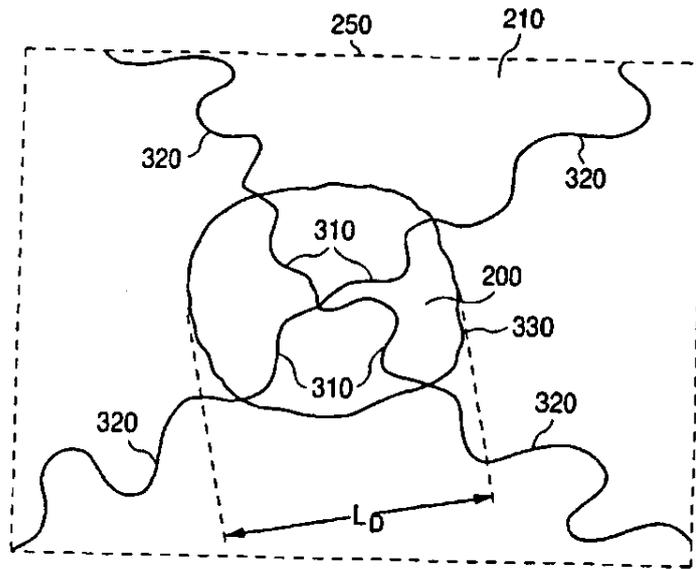


FIG. 4