



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: 2 533 724

61 Int. Cl.:

A61L 31/12 (2006.01) **A61L 31/14** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 24.09.2008 E 08835625 (8)
 (97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 31.12.2014 EP 2203197
- (54) Título: Dispositivos médicos implantables fabricados a partir de copolímeros en bloque
- (30) Prioridad:

28.09.2007 US 864729

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 14.04.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

WANG, YUNBING

4 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

DESCRIPCIÓN

Dispositivos médicos implantables fabricados a partir de copolímeros en bloque.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la invención

10

15

30

35

50

[0001] Esta invención hace referencia a dispositivos médicos implantables fabricados a partir de compuestos de polímero-polímero que incluyen copolímeros en bloque y métodos para fabricar tales dispositivos médicos implantables.

Descripción del estado de la técnica

[0002] Esta invención hace referencia a endoprótesis expandibles de manera radial, que se adaptan para implantarse en un lumen corporal. Una "endoprótesis" corresponde a un dispositivo artificial que está situado dentro del cuerpo. Un "lumen" hace referencia a una cavidad de un órgano tubular como un vaso sanguíneo.

[0003] Un *stent* es un ejemplo de dichas endoprótesis. Los *stents* son generalmente dispositivos de forma cilíndrica, que funcionan manteniendo abierto y a veces expandiendo un segmento de vaso sanguíneo u otro lumen anatómico como tractos urinarios y conductos biliares. Los *stents* a menudo se usan en el tratamiento de estenosis aterosclerótica en vasos sanguíneos. La "estenosis" hace referencia a un estrechamiento o constricción del diámetro de un conducto u orificio corporal. En dichos tratamientos, los *stents* refuerzan los vasos corporales y evitan la reestenosis tras la angioplastia en el sistema vascular. La "reestenosis" hace referencia a la repetición de estenosis en un vaso sanguíneo o válvula del corazón una vez que ha sido tratada (como mediante angioplastia con globo, *stent* o valvuloplastia) con aparente éxito.

[0004] El tratamiento de un sitio afectado o lesión con un stent implica tanto la administración como la implementación del stent. La "administración" hace referencia a la introducción y transporte del stent a través de un lumen corporal a una región, como una lesión, en un vaso que requiera tratamiento. La "implementación" corresponde a la expansión del stent en el lumen en la región de tratamiento. La administración e implementación de un stent se logra situando el stent en un extremo de un catéter, insertando el extremo del catéter a través de la piel en un lumen corporal, haciendo avanzar el catéter en el lumen corporal hasta una ubicación de tratamiento deseada, expandiendo el stent en la ubicación de tratamiento y extrayendo el catéter del lumen.

[0005] En el caso de un *stent* expandible por globo, el *stent* se monta alrededor de un globo dispuesto en el catéter. Montar el *stent* implica normalmente comprimir o engastar el *stent* sobre el globo. A continuación, el *stent* se expande mediante el hinchado del globo. A continuación, puede deshincharse el globo y extraerse el catéter. En el caso de un *stent* autoexpandible, el *stent* puede fijarse al catéter mediante un elemento limitante como una envoltura retráctil o una funda. Cuando el *stent* está en una ubicación corporal deseada, la envoltura puede extraerse, lo que permite que el *stent* se autoexpanda.

[0006] El *stent* debe ser capaz de satisfacer una variedad de requisitos mecánicos. En primer lugar, el *stent* debe ser capaz de soportar las cargas estructurales, a saber, fuerzas de compresión radiales, impuestas sobre el *stent* puesto que soporta las paredes de un vaso. Por 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*. La rigidez y resistencia radial, por tanto, pueden describirse también como, rigidez y resistencia circunferencial o tangencial.

[0007] Una vez que se expande, el stent debe mantener de manera adecuada su tamaño y forma a lo largo de su vida útil a pesar de las diversas fuerzas que pueda llegar a soportar sobre él, incluyendo las carga cíclica inducida por el corazón latiendo. Por ejemplo, una fuerza dirigida radialmente puede tender a provocar que un stent retroceda hacia dentro. Generalmente, es deseable minimizar el retroceso. Además, el stent debe poseer suficiente flexibilidad para permitir el engaste, la expansión y la carga cíclica. La flexibilidad longitudinal es importante para permitir que el stent pueda maniobrarse a través de un recorrido vascular tortuoso y para permitir que se ajuste a un sitio de implementación que puede no ser lineal o puede estar sometido a flexión. Finalmente, el stent debe ser biocompatible de manera que no desencadene ninguna respuesta vascular adversa.

[0008] La estructura de un *stent* normalmente está compuesta por andamiaje que incluye un patrón o red de elementos estructurales interconectados a menudo denominados en la técnica como brazos de barra o puntales. El andamiaje puede formarse a partir de cables, tubos, o láminas de material enrollado en una forma cilíndrica. El andamiaje se diseña de manera que el *stent* puede comprimirse de manera radial (para permitir el engaste) y expandirse radialmente (para permitir su implantación). Se permite que un *stent* convencional se expanda y contraiga a través del movimiento de elementos estructurales individuales de un patrón con respecto a otro.

[0009] Además, un stent medicado puede fabricarse mediante revestimiento de la superficie de un andamiaje metálico o polimérico con un portador polimérico que incluye un fármaco o agente activo o bioactivo. El andamiaje polimérico puede servir también como portador de un fármaco o agente activo.

[0010] Además, puede ser deseable que el stent sea biodegradable. En numerosas aplicaciones de tratamiento, la presencia de un stent en el cuerpo puede ser necesaria durante un periodo de tiempo limitado hasta que se cumpla su función prevista, por ejemplo, mantener la permeabilidad vascular y/o administrar un fármaco. Por tanto, los stents fabricados de materiales biodegradables, bioabsorbibles y/o bioerosionable como polímeros bioabsorbibles deben configurarse para erosionarse completamente únicamente después de la finalización de la necesidad clínica de los mismos.

10 [0011] Los posibles problemas con stents poliméricos incluyen que pueden tener una tenacidad inadecuada y pueden presentar una velocidad de degradación que es más lenta de lo deseable para determinados tratamientos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0012] La presente invención hace referencia a un cuerpo de stent fabricado al menos en parte de un compuesto polimérico según se define en las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013]

5

15

20

25

30

35

40

45

La FIG. 1A representa un stent.

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

La FIG. 2 representa las curvas de carga-elongación para un polímero típico sometido a ensayo a cuatro temperaturas que muestran regiones de comportamiento mecánico.

La FIG. 3 representa una vista de cerca esquemática de la sección representada en la FIG. 1B.

La FIG. 4 representa una ilustración esquemática de formación de una mezcla binaria de polímeros.

La FIG. 5 representa una vista de cerca esquemática de una interfaz entre una fase polimérica

discreta y una fase polimérica continua.

La FIG. 6 representa una ilustración esquemática de formación de una mezcla ternaria de polímeros.

La FIG. 7 muestra la vida media de copolímeros y homopolímeros de PLLA y PGA implantados en tejido.

Las FIG. 8A-E representan diversos modos de realización de copolímeros en bloque que tienen bloques elastoméricos con bloques vítreos largos.

La FIG. 9 representa una vista de cerca esquemática de una sección de la FIG. 3 de una región de frase discreta y la interfaz entre región de fase discreta y una fase continua.

La FIG. 10 representa una ruta sintética de copolímero en bloque PDO-b-PLLA.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0014] Según su uso aquí, un "dispositivo médico implantable" incluye, sin carácter limitativo, stents autoexpandibles, stents expandibles por globo, stents-injertos, y dispositivos médicos generalmente tubulares.

[0015] Un dispositivo médico implantable puede diseñarse para la administración localizada de un agente terapéutico. Un dispositivo médico implantable medicado puede construirse mediante el revestimiento del dispositivo o sustrato con un material de revestimiento que contiene un agente terapéutico. El sustrato del dispositivo puede contener también un agente terapéutico.

La FIG. 1A representa una vista de un stent 100. En algunos modos de realización, un stent puede incluir un cuerpo o andamiaje que tiene 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 110 puede incorporar una variedad de patrones. El patrón estructural del dispositivo puede ser de prácticamente cualquier diseño. Los modos de realización revelados aquí no se limitan a los stents o al patrón de stent ilustrado en la FIG. 1A. Los modos de realización son fácilmente aplicables a otros patrones y otros dispositivos. Las variaciones en la estructura de patrones son prácticamente ilimitadas. Un stent como el stent 100 puede fabricarse a partir de un tubo formando un patrón con una técnica como corte por láser o grabado químico.

50 [0017] Un dispositivo médico implantable puede fabricarse parcialmente o completamente de un polímero biodegradable, bioabsorbible o bioestable. Un polímero para su uso 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 o bioerosionable se usan de manera intercambiable y se refieren a polímeros que son capaces de ser completamente degradados y/o 5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

erosionados al exponerse a fluidos corporales como la sangre y pueden reabsorberse, absorberse y/o eliminarse gradualmente por el cuerpo. Los procesos de rotura y absorción del polímero pueden provocarse mediante, por ejemplo, hidrólisis y procesos metabólicos.

[0018] Algunos polímeros que pueden ser adecuados para dispositivos médicos implantables como *stents* tienen posibles deficiencias. Por ejemplo, algunos polímeros cristalinos o semicristalinos pueden seleccionarse principalmente sobre la base de la resistencia y rigidez en condiciones fisiológicas de manera que el andamiaje o sustrato de *stent* puede proporcionar un soporte adecuado para un lumen. Las condiciones fisiológicas hacen referencia a las condiciones en un paciente humano incluyendo, sin carácter limitativo, la temperatura corporal. Dichos polímeros pueden ser vítreos o tener una Tg por encima de la temperatura corporal haciéndolos rígidos y resistentes a la temperatura corporal que es aproximadamente de 37 °C. Un "polímero vítreo" hace referencia a un polímero que tiene Tg por encima de la temperatura corporal. Una de dichas deficiencia de dichos polímeros cristalinos o semicristalinos es que su tenacidad es menor de la deseada, en concreto, para su uso en aplicaciones de *stent*. Por ejemplo, los polímeros como poli(L-láctido) (PLLA), poliglicólido (PGA), o copolímeros de los mismos, poli(L- Láctido-co-glicólido) (PLGA), tienden a ser frágiles en condiciones fisiológicas o condiciones en el cuerpo humano.

[0019] El PGA, en comparación con otros polímeros biodegradables, es altamente cristalino, con un intervalo de cristalinidad observado en el intervalo de 35-75%. La estructura molecular y cristalina posterior de PGA permite un empaquetamiento ajustado de la cadena y, por ello, da al material algunas propiedades químicas, físicas y mecánicas muy singulares (véase Tabla 1 más adelante). Por ejemplo, su densidad relativa es de alrededor de 1,5-1,7 la cual es muy alta para un material polimérico. También tiene un punto de fusión elevado y baja solubilidad en la mayoría de solventes orgánicos. El PGA, que es el poliéster alifático lineal más simple, se degrada mediante hidrólisis de los enlaces éster-alifáticos fácilmente accesibles e inestables hidrolíticamente. El tiempo de degradación, normalmente unos meses, depende de múltiples factores como el peso molecular, grado de cristalinidad, morfología del cristal y características psicoquímicas del entorno.

[0020] Aunque estructuralmente es muy similar al PGA, el PLLA tiene algunas propiedades físicas, mecánicas y químicas bastante diferentes debido a la presencia de un grupo metilo pendiente en el carbono alfa. Esto hace al PLA una molécula quiral y son posibles los isómeros D, L y DL. PLLA son polímeros semicristalinos, mientras que D,L-PLA es un material completamente amorfo. El grupo metilo en PLA hace el carbonilo del enlace éster menos accesible estéricamente al ataque hidrolítico, el cual, según determinados factores como el tipo de PLLA, su peso molecular y su grado de cristalinidad, hace el PLLA normalmente más estable hidrolíticamente que el PGA cuando se exponen al mismo entorno.

La FIG. 2 representa las curvas de carga-elongación para un polímero típico sometido a ensayo a cuatro temperaturas que muestran regiones de comportamiento mecánico. La curva A es representativa de un mecanismo de rotura frágil que ocurre a bajas temperaturas (por debajo Tg). En la curva A, la carga asciende aproximadamente de manera lineal con elongación creciente hasta un punto de fallo o un punto de rotura en el extremo de la curva. La elongación en el punto de rotura es normalmente inferior al 5%. En el comportamiento en la curva A, hay poca deformación plástica o ninguna antes del fallo. La curva B representa un mecanismo de fractura dúctil a temperaturas más elevadas en las que se observa un límite elástico B1 tras el cual la carga cae antes del fallo, normalmente entre 10-20% de elongación. Los polímeros que presentan el comportamiento mostrado en las curvas A y B pueden ser muy rígidos (alto módulo) y tienen una resistencia relativamente alta (carga en el momento de fallo). Dichos polímeros tienen una tenacidad relativamente baja. La curva C representa el comportamiento de un polímero a temperaturas aún mayores a las que se produce el endurecimiento por deformación. Tras el límite elástico C1, el cuello se estabiliza y resulta en estirado en frío, como queda representado por la región llana C2, resultando a menudo en extensiones de hasta el 1000%. La curva D representa el comportamiento a temperaturas aún más elevadas a las que se produce deformación similar a la goma homogénea con una elongación muy elevada en la rotura. En un polímero amorfo, este comportamiento similar a la goma se produce por encima de la Tg, así que los niveles de tensión son muy bajos.

[0022] Como se indica a continuación, una medida de tenacidad es el área bajo una curva de tensióndeformación o carga-elongación de cero deformación hasta la deformación en fractura. Por lo tanto, el módulo, tensión en la fractura (resistencia) y elongación en la fractura son relevantes para la tenacidad de un polímero. Por ejemplo, un polímero con una resistencia más baja puede tener una tenacidad superior que un polímero frágil si tiene una elongación mayor en el momento de rotura y un módulo inferior.

[0023] Una forma de aumentar la tenacidad a la fractura de un polímero con tenacidad a la fractura baja en condiciones fisiológicas es formar un compuesto polímero-polímero que incluye el polímero con tenacidad a la fractura baja mezclado con un polímero que tiene una tenacidad a la fractura superior en condiciones fisiológicas. Un "compuesto" hace referencia generalmente a un material en el que dos o más sustancias complementarias estructuralmente distintas se combinan para producir propiedades estructurales o funcionales no presentes en los componentes individuales. Las dos o más sustancias distintas pueden ser combinaciones de diferentes clases de materiales como metales, cerámicas, vidrios y polímeros. Las dos o más sustancias pueden ser

también una combinación de dos o más polímeros diferentes que forman diferentes fases.

[0024] En dicho compuesto polímero-polímero, el polímero con tenacidad a la fractura baja se mezcla con otro polímero que tiene una tenacidad a la fractura superior o relativamente alta en condiciones fisiológicas. El polímero con tenacidad a la fractura superior también es inmiscible y forma una fase discreta o dispersa en el polímero de tenacidad a la fractura baja. La fase discreta puede absorber energía que surge de la tensión impartida a un dispositivo hecho del compuesto para aumentar la tenacidad a la fractura del dispositivo. Para asegurar la buena transferencia de energía entre interfaces de las fases, es importante que haya suficiente unión o adhesión entre las fases. Véase, Y. Wang, etc. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 39, 2001, 2755-2766.

10 [0025] Otra deficiencia de algunos polímeros biodegradables es que su velocidad de degradación puede ser más lenta o más rápida que la deseada para determinados tratamientos de stent. Por ejemplo, la velocidad de degradación puede ser demasiado lenta. Como resultado, el tiempo de degradación de un stent hecho de dicho polímero puede ser más largo que el deseado. La reducción del tiempo de degradación permite que otra cirugía o intervención, en caso de ser necesaria, en un vaso tratado ocurra más pronto. Además, la disminución del 15 tiempo de degradación ayuda a reducir los casos de trombosis del stent tardía, una afección en la que se forman coágulos sobre la superficie del stent meses o años tras su implantación. Por ejemplo, un stent hecho de PLLA puede tener un tiempo de degradación de entre aproximadamente dos y tres años o más (véase Tabla 1). El "tiempo de degradación" hace referencia al tiempo que tarda un stent implantado en un vaso en absorberse completamente. El "tiempo de degradación" también puede referirse al tiempo que tarda un stent en absorberse 20 completamente en condiciones in vitro. En algunas situaciones de tratamiento, puede ser deseable un tiempo de degradación inferior a un año, por ejemplo, entre tres y 12 meses, o de manera más ajustada, entre cuatro y ocho meses.

[0026] La degradación de un polímero degradable hidrolíticamente sigue una secuencia que incluye la penetración de agua en el polímero seguido por hidrólisis de enlaces en el polímero. De este modo, la degradación de un polímero puede ser influenciada por su afinidad con el agua y la tasa de difusión de agua a través del polímero. Un polímero hidrofóbico tiene una afinidad baja con el agua que resulta en una penetración de agua relativamente baja. Además, la tasa de difusión de agua a través de regiones cristalinas de un polímero es menor que las regiones amorfas. Así, a medida que la afinidad de un polímero con el agua disminuye o la cristalinidad aumenta, la penetración de agua y contenido de agua de un polímero disminuye, resultando en una velocidad de degradación más lenta.

25

30

35

50

55

[0027] Diversos modos de realización de la presente invención incluyen un dispositivo médico implantable, como un *stent*, fabricado al menos en parte de un compuesto polímero-polímero que incluye una fase de polímero discreta dispersa en una matriz polimérica o fase de polímero continua. En algunos modos de realización, el polímero de fase discreta tiene una tenacidad superior al polímero de matriz. En dichos modos de realización, el polímero de tenacidad superior puede tener una elongación superior en la rotura, un módulo inferior, o ambos. En otros modos de realización, el polímero de fase discreta tiene una velocidad de degradación superior al polímero de matriz. En algunos modos de realización, la fase discreta aumenta la tenacidad del compuesto, aumenta la velocidad de degradación del compuesto o aumenta tanto la tenacidad como la velocidad de degradación del compuesto.

[0028] En los modos de realización de ejemplo, el polímero de tenacidad superior puede tener una elongación en la rotura de al menos 2, 4, 10 o al menos 100 veces superior o más de 100 veces superior a la matriz de polímero. En otros modos de realización de ejemplo, el polímero de tenacidad superior puede tener un módulo menor del 20%, 50% o menor del 80% del polímero de matriz. En algunos modos de realización de ejemplo, el tiempo de degradación del polímero de tenacidad superior puede ser menor del 20%, 30%, 50% o menor del 80% del tiempo de degradación del polímero de la matriz.

[0029] La FIG. 1B representa una sección de un segmento 110 de puntal 105 del *stent* representado en la FIG. 1A. La FIG. 3 representa una sección microscópica 220 de una parte 140 de segmento 110 del puntal como se representa en la FIG. 1B. La parte 140 incluye una fase discreta o dispersa 200 dentro de una fase continua 210.

[0030] Generalmente, una mezcla de polímero o polímero-polímero presenta propiedades que pueden variar de manera notable de aquellas de los polímeros individuales. Macaúbas P.H., Demarquette N.R., Rheology as a Tool for Immiscible Polymer Blends Characterization:Interfacial tension and compatibilization, in RheoFuture. 2002, Thermo Electron Coporation: Karlsruhe, Alemania. El polímero con tenacidad a la fractura superior puede fomentar la tenacidad a la fractura del compuesto. Se cree que cuando un dispositivo se coloca bajo tensión, la fase discreta tiende a absorber la energía cuando una fractura comienza a propagarse a través del elemento estructural. La propagación de grietas a través de la fase continua puede entonces reducirse o inhibirse. Como resultado, la tenacidad a la fractura del compuesto, y así los elementos estructurales de un dispositivo fabricado a partir del compuesto aumentan. Por tanto, los polímeros frágiles pueden endurecerse incorporando en su microestructura componentes con tenacidad superior que puedan actuar como "concentradores de tensión",

debido a su módulo de elasticidad a la tracción inferior. Los concentradores de tensión integrados en la fase continua más frágil permiten el almacenamiento de energía elástica o mecanismos dúctiles que aumentan su resistencia a la fractura. Meredith J.C., Amis E.J., LCST phase separation in biodegradable polymer blends: poly(D,L-lactide) and poly(ε-caprolactone), Macromol. Chem. Phys., 2000. 201(6): p. 733-739.

[0031] El polímero de fase discreta es elastomérico. Un polímero "elastomérico" o "gomoso" hace referencia a un polímero que puede resistir y recuperarse de la deformación producida por la fuerza, como en el caucho natural. En un modo de realización, los elastómeros o polímeros gomosos pueden ser estirados repetidamente hasta al menos dos veces su longitud original y, liberándolos inmediatamente de la tensión, vuelven con fuerza a su longitud original aproximada. Los polímeros elastoméricos tienden a tener un porcentaje de elongación en la rotura superior que los polímeros de tenacidad inferior, como los polímeros frágiles.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

[0032] En algunos modos de realización, el polímero de tenacidad baja puede estar por encima de su Tg. En algunos modos de realización, el polímero de tenacidad baja, como un polímero elastomérico, de la fase dispersa tiene una Tg por debajo de la temperatura corporal. En otros modos de realización, el polímero de tenacidad baja de la fase dispersa tiene una Tg por debajo de la temperatura ambiente. La temperatura ambiente puede hacer referencia a una temperatura de entre 20 °C y 30 °C. Además, algunos elastómeros o polímeros gomosos son sustancialmente o completamente amorfos.

[0033] Determinados modos de realización de la presente invención incluyen un cuerpo de *stent* fabricado al menos en parte de un compuesto polímero-polímero incluyendo un copolímero en bloque que incluye un bloque de polímero vítreo y un bloque con una tenacidad superior al bloque de polímero vítreo. El bloque de tenacidad alta es un bloque elastomérico. Los modos de realización descritos a continuación hacen referencia a un bloque elastomérico. En dichos modos de realización, generalmente, puede utilizarse un bloque que tiene una tenacidad superior al bloque vítreo. La fase discreta incluye los bloques elastoméricos y la matriz o fase continua incluye los bloques vítreos. Los modos de realización del polímero de tenacidad superior con respecto a la tenacidad, resistencia, módulo y elongación en rotura corresponden al bloque de tenacidad alta o bloque elastomérico.

[0034] El compuesto es una mezcla del copolímero en bloque, un polímero elastomérico, y un polímero de la matriz. La fase discreta incluye el polímero elastomérico y los bloques elastoméricos y la fase continua incluye los bloques vítreos y el polímero de matriz. En un conjunto de modos de realización, el compuesto puede incluir un copolímero en bloque que tiene bloques vítreos con pesos moleculares lo suficientemente altos como para que los bloques vítreos constituyan una parte sustancial o hasta el 100% de la matriz o fase continua.

[0035] En todos estos modos de realización, uno o más elementos estructurales o puntales de un *stent* pueden fabricarse a partir del compuesto. En otro de dichos modos de realización, el cuerpo, andamiaje o sustrato de un *stent* puede estar fabricado a partir del compuesto. El cuerpo, andamiaje o sustrato puede ser principalmente responsable de proporcionar soporte mecánico a las paredes de un lumen corporal una vez que el *stent* es implementado en el lumen corporal. Un cuerpo, andamiaje o sustrato de *stent* puede hacer referencia a una estructura de *stent* con una superficie exterior a la que ningún revestimiento o capa de material diferente de aquel del que está fabricada la estructura. Si el cuerpo se fabrica por un proceso de revestimiento, el cuerpo de *stent* puede referirse a un estado anterior a la aplicación de capas de revestimiento adicionales de diferentes materiales. Con "superficie externa" se hace referencia a cualquier superficie independientemente de su orientación espacial que está en contacto con tejido o fluidos corporales. Un sustrato, andamiaje o cuerpo de *stent* puede hacer referencia a una estructura de *stent* formada mediante corte por láser de un patrón en un tubo o una lámina que ha sido enrollada en una forma cilíndrica.

[0036] En algunos modos de realización, una mayoría, sustancialmente todos o todos del sustrato, andamiaje o cuerpo de *stent* pueden fabricarse a partir del compuesto. Sustancialmente todo el cuerpo puede hacer referencia a más del 90%, 95% o más del 99% del cuerpo.

[0037] Generalmente, es deseable que las regiones de fase discreta estén dispersas de manera uniforme o sustancialmente uniforme a lo largo de la fase de polímero continuo para facilitar el aumento en tenacidad. Cuanto más dispersas están las regiones de fase discreta, mayor es el aumento en la tenacidad. Además, el aumento en 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 elastoméricos. La longitud característica de una fase discreta puede ser de 1nm a 100 nm, de 100 nm a 500 nm, de 500 nm a 1.000 nm, de 1.000 nm a 10.000 nm o mayor de 10.000 nm. En algunos modos de realización, el peso molecular de los bloques elastoméricos puede ser de entre aproximadamente 1 kg/mol y 50 kg/mol para obtener una longitud característica deseada de las regiones de fase discreta. En otros modos de realización, el peso molecular de los bloques elastoméricos puede ser 50-100 kg/mol, 100-150 kg/mol, o mayor de 150 kg/mol.

[0038] El fin principal de los bloques vítreos es facilitar la adhesión entre la fase discreta y la fase continua. De este modo, la longitud de los bloques vítreos es relativamente pequeña o corta en comparación con las cadenas

de polímero de matriz. De ahí resulta que el peso molecular de los bloques vítreos sea relativamente pequeño en comparación con el peso molecular del polímero de matriz. En dichos modos de realización, el peso molecular de los bloques vítreos puede ser 20-200 kg/mol o mayor de 200 kg/mol.

[0039] En el primer conjunto de modos de realización, el compuesto del cuerpo de *stent* incluye una mezcla del copolímero en bloque y un polímero de matriz. En dichos modos de realización, la fase discreta incluye el bloque elastomérico y la fase continua incluye el polímero de matriz vítreo. En algunos modos de realización, el polímero de matriz es una mayoría de la mezcla de polímeros, donde la mayoría significa mayor del 50% en peso. En otros modos de realización, el polímero de matriz es mayor del 60, 80, 95 o mayor del 99% en peso de la mezcla de polímeros. En estos modos de realización, el bloque elastomérico es inmiscible con el polímero de matriz, permitiendo la formación de la fase discreta dispersa en el polímero de matriz. Los bloques elastoméricos de la fase discreta tienden a aumentar la tenacidad del polímero de matriz y, por tanto, el compuesto.

5

10

25

30

35

40

45

50

55

[0040] La FIG. 4 representa una ilustración esquemática de una mezcla binaria de un copolímero en bloque y un polímero de matriz. Un copolímero en bloque 214 incluye un bloque elastomérico 218 y un bloque vítreo 216. El copolímero en bloque 214 se mezcla con un polímero de matriz 220, como se muestra por una flecha 217.

[0041] Los bloques vítreos son miscibles con el polímero de matriz para permitir que los bloques vítreos separen de fase completamente o parcialmente en la fase continua de manera que los bloques vítreos se encuentren en la fase continua. En dichos modos de realización, la composición química de los bloques vítreos es la misma que la del polímero de matriz. En estos modos de realización, los bloques vítreos actúan como segmentos de anclaje que tienden a aumentar la adhesión entre la fase discreta y la fase continua mediante el enlace de las fases. De este modo, los bloques vítreos facilitan la transferencia de energía entre interfaces de las fases, permitiendo que la fase discreta de alta tenacidad aumente la tenacidad del compuesto. Se espera que el aumento en la tenacidad del compuesto dependa del grado de adhesión entre las fases continuas y discretas.

[0042] La FIG. 5 representa una vista de cerca esquemática de la sección 250 que incluye una interfaz entre la fase discreta 200 y la fase de polímero continua 210. Un copolímero en bloque 230 incluye bloques elastoméricos 235 y bloques vítreos 240. La línea 245 está destinada a delinear el límite entre la fase discreta 200 y la fase continua 210. Los bloques vítreos 240 se muestran dentro de la fase continua 210.

[0043] Además, el grado de adhesión depende del peso molecular de los bloques vítreos. Se espera que a medida que el peso molecular de los bloques vítreos aumente, el grado de adhesión entre las fases continuas y discretas. De este modo, en algunos modos de realización, el peso molecular de los bloques vítreos puede ajustarse para ser lo suficientemente alto para permitir que la fase discreta aumente la tenacidad del compuesto. Como se ha indicado arriba, los bloques vítreos pueden ser la misma composición o similar al polímero de matriz. El peso molecular de los bloques vítreos puede ser de hasta un 10%, 20%, 30% o hasta un 40% del peso molecular del polímero de matriz.

[0044] En general, se seleccionan los bloques elastoméricos del copolímero en bloque que tienen una tenacidad a la fractura más alta que la del polímero de matriz. En algunos modos de realización, como se ha analizado arriba, los bloques elastoméricos pueden tener un módulo inferior, una elongación en ruptura superior, o ambos al polímero de matriz. En determinados modos de realización, los bloques elastoméricos pueden incluir unidades o grupos funcionales que forman polímeros elastomérico o con alta tenacidad a la fractura. Los polímeros biodegradables que tienen una tenacidad a la fractura relativamente alta incluyen, sin carácter limitativo, policaprolactona (PCL) y poli(carbonato de trimetileno) (PTMC), polidioxanona (PDO), poli(4-hidroxibutirato) (PHB) y poli(succinato de butileno) (PBS). De este modo, algunos modos de realización de bloques elastoméricos pueden incluir monómeros CL, TMC, DO, HB y BS. Las propiedades mecánicas y de degradación de algunos de estos polímeros se proporcionan en la Tabla 1.

[0045] Además, un polímero de matriz, como PLLA, PGA o PLGA, puede tener una velocidad de degradación que es más lenta de lo deseado para determinados tratamientos de *stent*. En determinados modos de realización, los bloques elastoméricos pueden seleccionarse de manera que la fase discreta aumente la velocidad de degradación del compuesto. La fase discreta puede incluir un polímero que tiene una velocidad de degradación superior a la del polímero de matriz. En dichos modos de realización, la fase discreta puede disminuir el tiempo de degradación de un *stent* de compuesto o una parte de un *stent* fabricada a partir del compuesto. En algunos modos de realización, el tiempo de degradación de un *stent* del compuesto puede ser menor del 75%, 50 %, 40% o menor del 25% de un *stent* fabricado del polímero de matriz. Por ejemplo, el tiempo de degradación

[0046] En modos de realización de ejemplo, los bloques elastoméricos pueden seleccionarse para aumentar la tenacidad de un compuesto para un dispositivo. Además, los bloques elastoméricos pueden seleccionarse para aumentar o disminuir la velocidad o tiempo de degradación de un dispositivo fabricado a partir del compuesto. La Tabla 1 muestra polímeros de PCL y PDO que tienen un módulo inferior y elongación de ruptura superior a PLLA, PGA y PLGA. La PCL es un polímero elastomérico con un módulo relativamente inferior y una elongación

de rotura muchas veces superior a PLLA, PGA y PLGA. Sin embargo, la velocidad de degradación es similar a la de PLLA. De este modo, un bloque elastomérico que contiene CL se espera que aumente la tenacidad, como se muestra por la mayor elongación de rotura y módulo inferior, pero puede no aumentar la velocidad de degradación de un compuesto. La PDO también tiene un módulo más bajo que PLLA, PGA y PLGA, sin embargo, su elongación de rotura, aunque superior a la de estos polímeros, es mucho menor que PCL. Sin embargo, la PDO tiene una velocidad de degradación superior a PCL. Como resultado, un bloque elastomérico que incluye DO se espera que aumente la velocidad de degradación del compuesto y disminuya el tiempo de degradación de un compuesto hecho a partir del compuesto.

Tabla 1. Propiedades de polímeros biodegradables.

10	Polímero	Punto de fusión (°C) ¹	Temp transición vítrea (°C) ¹	Módulo (Gpa)	Resistencia a la tracción (Mpa)	Elongación de rotura (%)	Tiempo de degradación (meses) ^a
	PGA	225-230 ¹	35-40	7,0 ¹ 5-7 ²	60-80 ²	30 ⁴	6-12 ^{1,2}
15	PLLA	173-178 ¹	60-65	2,7 ¹ 3 ²	60-70 ²	3 ⁴	>24 ¹ >36 ²
	PDLLA	Amorfo	55-60	1,9 ¹ 2 ²	22	N/A	12-16 ¹ 12-15 ²
	PCL	58-63 ¹ 60 ⁴	(-65)-(-60)	0,4 ^{1,2} 0,386 ⁴	20-25 ² 4 ⁴	800-1000 ⁴	>24 ¹ >36 ²
	PDO	N/A	(-10)-0	1,5 ^{1,2}	30 ²	35 ³	6-12 ¹ 6 ²
20	PHB	177 ⁴	N/A	4 ⁴	40 ⁴	6 ⁴	
	PGA- TMC	N/A	N/A	2,41	N/A	N/A	6-12 ¹
	85/15 PLGA	Amorfo	50-55 ¹	2,01	N/A	N/A	5-6 ¹
25	75/25 PLGA	Amorfo	50-55 ¹	2,01	N/A	N/A	4-5 ¹
	65/35 PLGA	Amorfo	45-50 ¹	2,01	N/A	N/A	3-41
	50/50 PLGA	Amorfo	45-50 ¹	2,01	N/A	N/A	1-2 ¹
	¹ Medical Plastics and Biomaterials Magazine, marzo 1998.						

Medical Plastics and Biomaterials Magazine, marzo 1998

Science, Vol. 297 p. 803 (2002)

30

35

[0047] Además, la tenacidad y velocidad de degradación del compuesto depende del contenido (p.ej., porcentaje de peso) del copolímero en bloque. Se espera que la tenacidad y velocidad de degradación aumente a medida que aumenta el contenido del copolímero en bloque. Sin embargo, a medida que el contenido aumenta, la flexibilidad del compuesto también se espera que aumente, con una disminución simultánea en la resistencia radial. Por ello, el contenido del copolímero en bloque puede llegar a ser tan alto que la resistencia radial del compuesto pueda ser demasiado baja para un andamiaje de *stent*.

[0048] Como ejemplo, la Tabla 1 muestra que un bloque elastomérico de homopolímero que incluye CL puede

²Medical Device Manufacturing & Technology 2005.

³ The Biomedical Engineering Handbook, Joseph D. Bronzino, Ed. CRC Press en colaboración con IEEE Press, Boca Raton, FL, 1995.

^aEl tiempo de degradación también depende de la geometría de la pieza.

aumentar la tenacidad de un compuesto, pero puede no ser capaz de aumentar la velocidad de degradación en el grado deseado.

[0049] El bloque elastomérico es un homopolímero. Una ventaja de un bloque elastomérico de homopolímero sobre un copolímero es que el proceso sintético se simplifica, como se describe a continuación. El homopolímero puede seleccionarse para proporcionar una tenacidad (propiedades mecánicas) y velocidad de degradación deseadas para el compuesto. En un modo de realización de ejemplo, el bloque elastomérico puede ser un homopolímero de PCL, PDO, PHB, o PBS. La tenacidad y velocidad de degradación puede ajustarse el porcentaje de peso de los bloques elastomérico en el compuesto. Los copolímeros en bloque de ejemplo pueden incluir PCL-b-PLLA, PDO-b-PLLA, PHB-b-PLLA, o PBS-b-PLLA. En los modos de realización de ejemplo, la mezcla de polímeros o compuesto puede incluir aproximadamente 1-40% en peso, 5-25% en peso, o más específicamente 5-30% en peso de uno de los copolímeros en bloque de ejemplo anteriores en PLLA.

10

15

20

40

45

[0050] Como se muestra en la Tabla 1, el bloque de PDO tiene un tiempo de degradación mucho más corto que el PLLA, el bloque de PDO puede degradarse en un año. Además, los productos de degradación de PDO y otros bloques elastoméricos son ácidos e hidrofílicos. De este modo, a medida que la PDO y estos otros bloques elastoméricos se erosionan, formarán productos de degradación ácidos que servirán para potenciar la velocidad de degradación de PLLA. Los productos de degradación son también hidrofílicos, que servirán para aumentar el nivel de equilibrio de humedad en el polímero. Ambos de estos mecanismos aumentarán la velocidad de degradación de cualquier implante fabricado a partir de estos materiales. Además, a medida que los bloques elastoméricos del copolímero en bloque se erosionan, dejarán una estructura porosa que servirá para potenciar la velocidad de degradación del PLLA.

[0051] En los modos de realización de ejemplo, el contenido de LLA del bloque de PLLA de los copolímeros en bloque arriba mencionados es menor del 20% en peso, 30% en peso, 50% en peso o mayor del 50% en peso del copolímero en bloque. En otros modos de realización de ejemplo, el peso molecular del bloque de PLLA es inferior a 50 kg/mol, 60 kg/mol, 70 kg/mol, o mayor de 70 kg/mol.

- [0052] El compuesto puede formarse mezclando o combinando el copolímero en bloque con un polímero de matriz. Los polímeros pueden mezclarse usando diversos métodos de mezcla conocidos en la técnica, por ejemplo, mezclando el polímero en un extrusor. Los ejemplos de representación de extrusores incluyen, sin carácter limitativo, extrusores de un solo tornillo, extrusores de dos tornillos cogiratorios o de sentido de giro opuesto engranados y otros extrusores de masticado de múltiples tornillos.
- [0053] El compuesto es una mezcla del copolímero en bloque, un polímero elastomérico, y un polímero de matriz. En estos modos de realización, el copolímero elastomérico constituye la mayoría de o una parte sustancial de la fase discreta. En modos de realización de ejemplo, el polímero elastomérico es mayor del 50, 60, 80, 95 o mayor del 99% en peso de la fase discreta. El polímero elastomérico puede ser el mismo que los bloques elastoméricos del copolímero en bloque. Alternativamente, el polímero elastomérico puede tener una composición ligeramente diferente siempre que el polímero elastomérico y los bloques elastoméricos sean miscibles.
 - **[0054]** La FIG. 6 representa una ilustración esquemática de la formación de una mezcla ternaria de un copolímero en bloque, un polímero elastomérico y un polímero de matriz. Un copolímero en bloque 250 incluye un bloque elastomérico 254 y un bloque vítreo 252. La mezcla ternaria incluye también un polímero elastomérico 258 y un polímero de matriz 256. El copolímero en bloque 250 se mezcla con polímero elastomérico 258 y polímero de matriz 256, como se muestra mediante la flecha 253.

[0055] En estos modos de realización, el polímero elastomérico puede ser un copolímero alternante o aleatorio. El polímero elastomérico puede tener una composición como se describe arriba para los bloques elastoméricos. En algunos modos de realización, el peso molecular de los bloques elastoméricos puede ser de entre aproximadamente 1 kg/mol y 50 kg/mol. En otros modos de realización, el peso molecular de los bloques elastoméricos puede ser 50-100 kg/mol, 100-150 kg/mol o mayor de 150 kg/mol.

[0056] En modos de realización de ejemplo, el polímero elastomérico puede ser, por ejemplo, P(CL-co-GA) y P(TMC-co-GA). El polímero elastomérico puede ser también un homopolímero. Los homopolímeros elastoméricos de ejemplo incluyen, por ejemplo, PDO, PCL, PTMC y PHB.

[0057] En estos modos de realización, el copolímero en bloque tiende a actuar como un compatibilizador entre el polímero de matriz y el polímero elastomérico facilitando la adhesión entre las fases discretas y continuas. En general, un "compatibilizador" hace referencia a un agente interfacial que modifica las propiedades de una mezcla polimérica miscible que facilita la formación de una mezcla uniforme, y aumenta la adhesión interfacial entre las fases. La compatibilización hace referencia al proceso de modificación de las propiedades interfaciales en una mezcla polimérica inmiscible que resulta en la formación de una interfase (región de gradiente de concentración entre fases) y estabilización de la morfología.

[0058] Una ventaja del compuesto ternario es que el grado de adhesión entre las fases discreta y continua está al menos parcialmente disociado del ajuste de la tenacidad y velocidad de degradación del compuesto. El grado de adhesión depende del porcentaje de peso, composición y peso molecular del copolímero en bloque. Aunque el copolímero en bloque influye en las propiedades mecánicas y velocidad de degradación, las propiedades del polímero elastomérico probablemente tienen una influencia mayor sobre las propiedades mecánicas del compuesto ya que el polímero elastomérico constituye la mayoría de la fase discreta.

5

10

25

30

35

50

55

[0059] En otro modo de realización de ejemplo, una mezcla ternaria puede incluir PLLA como el polímero de matriz; PDO, PCL, PTMC, PHB, o PBS como el polímero elastomérico; y PDO-b-PLLA o PCL-b-PLLA, PTMC-b-PLLA, PHB-b-PLLA o PBS-b-PLLA como el copolímero en bloque. En dichos modos de realización, uno de los elastómeros arriba mencionados se encuentra en la fase discreta junto con los bloques elastoméricos del polímero en bloque. Los bloques PLLA separan en fases en el polímero de matriz de PLLA de la fase continua. En modos de realización de ejemplo, una mezcla de polímero ternaria puede incluir aproximadamente 1-40% en peso, o más específicamente, 5-30% del polímero elastomérico; y aproximadamente 0,5-5% en peso del copolímero en bloque.

[0060] El compuesto puede formarse mezclando o combinando el copolímero en bloque con un polímero elastomérico y polímero de matriz. En un modo de realización de ejemplo, una mezcla ternaria puede incluir PLLA como el polímero de matriz; copolímero P(GA-co-CL) y P(GA-co-CL)-b-PLLA. En dichos modos de realización, el copolímero P(GA-co-CL) está en la fase discreta junto con bloques P(GA-co-CL) del polímero en bloque. Los bloques PLLA separan en fases en el polímero de matriz de PLLA de la fase continua. En modos de realización de ejemplo, una mezcla de polímero ternaria puede incluir aproximadamente 1-40%, o más específicamente, 5-30% de un P(GA-co-CL); y aproximadamente 0,5-5% en peso de P(GA-co-CL)-b-PLLA.

[0061] En modos de realización adicionales, el polímero de matriz puede ser un copolímero con grupos funcionales seleccionados para aumentar la velocidad de degradación del polímero de matriz. Dicho grupo funcional puede tener una afinidad mayor al agua o ser más activo de manera hidrolítica que otros grupos funcionales del copolímero. En un modo de realización de ejemplo, el copolímero de matriz puede ser polo(L-láctido-co-glicólido) (PLGA). El aumento del contenido de GA puede aumentar la velocidad de degradación del PLGA ya que GA es más activo hidrolíticamente que LLA. El porcentaje de peso del GA en el copolímero puede ser al menos aproximadamente 1%, 5%, 10%, 15%, 30%, 40%, 50%, o más del 50%.

[0062] Como muestran los datos de la literatura en la Tabla 1, el tiempo de degradación de PLGA disminuye de tres a cuatro años a menos de seis meses a medida que el contenido de GA aumenta de 0% en peso a 50% en peso. El PLGA es amorfo a lo largo de un amplio intervalo de contenido de GA debido a la alteración en la regularidad en la cadena polimérica mediante la adición de otro monómero. La disminución en el tiempo de degradación se debe tanto a la cristalinidad disminuida como al aumento de actividad hidrolítica del GA.

[0063] Además, como se muestra mediante la FIG. 7, la relación lineal entre la composición de copolímero y las propiedades mecánicas y de degradación de los materiales no es lineal. La FIG. 6 muestra la vida media de copolímeros y homopolímeros de PLLA y PGA implantados en tejido de rata. Journal of Biomedical Materials Research, 11:711, 1977. La vida media en la FIG. 6 hace referencia a la cantidad de tiempo para que el módulo de un polímero se reduzca a la mitad debido a la degradación del polímero. Por ejemplo, un copolímero de 50% GA y 50% LLA se degrada más rápido que el homopolímero.

[0064] En algunos modos de realización, el tiempo de degradación del compuesto de copolímero en bloque puede reducirse a través del uso del contenido de GA en el polímero de matriz. En otros modos de realización, la disminución en el tiempo de degradación puede deberse tanto al contenido de GA en el polímero de matriz, como a la fase elastomérica de rápida erosión. En determinados modos de realización de ejemplo, el porcentaje en peso de contenido de GA y contenido elastomérico puede ajustarse de manera que el tiempo de degradación de un andamiaje de *stent* pueda ser inferior a 18 meses, 12 meses, 8 meses, 5 meses, 3 meses, o más específicamente, inferior a 3 meses.

[0065] De manera adicional, los bloques vítreos del polímero en bloque pueden seleccionarse de manera que los bloques vítreos sean miscibles con el copolímero de matriz. En un modo de realización, los bloques vítreos pueden tener la misma composición que el copolímero de matriz. En otro modo de realización, el bloque vítreo puede tener una composición diferente a la del copolímero de matriz, pero lo suficientemente cercana a ella de manera que el bloque vítreo sea miscible con el polímero de matriz. En otro modo de realización, el bloque vítreo puede tener una composición diferente a la del polímero de matriz siendo miscibles los bloques vítreos con el copolímero de matriz. Por ejemplo, algunos modos de realización pueden incluir un polímero de matriz de PLLA y bloques vítreos de PLGA. Otros modos de realización pueden incluir un polímero de matriz de PLGA y bloques vítreos de PLLA o bloques vítreos de PLGA.

[0066] Otros modos de realización incluyen un compuesto que incluye un copolímero en bloque que tiene bloques vítreos que forman todo o parte de la matriz o fase continua. En dichos modos de realización, el peso

molecular es lo suficientemente alto como para que los bloques vítreos puedan constituir una mayoría, o parte sustancial, o el total de la matriz o fase continua. Por ejemplo, modos de realización de dichos bloques vítreos "largos" pueden constituir más del 50, 70, 90, 95 o más del 99% en peso de la fase continua. Los bloques vítreos son sustancialmente más largos que los bloques elastoméricos "cortos" descritos previamente. En determinados modos de realización, el peso molecular de los bloques vítreos puede ser al menos de 2, 5, 8, 10 o más de 10 veces el peso molecular de los bloques elastoméricos. En otros modos de realización de ejemplo, el peso molecular de los bloques vítreos largos puede ser 50-1000 kg/mol, o más de 1000kg/mol. En algunos modos de realización, la matriz puede estar libre de polímeros de matriz que no sean un bloque del copolímero en bloque.

- [0067] Se describen aquí diversos modos de realización de copolímeros en bloque que tienen bloques elastoméricos con bloques vítreos largos. Un modo de realización incluye un copolímero dibloque que contiene bloques vítreos largos y bloques elastoméricos cortos. La FIG. 8A representa un copolímero dibloque 150 con un primer extremo que tiene un bloque elastomérico 152 (mostrado como línea discontinua) y un segundo extremo que tiene un bloque vítreo 154 (mostrado como línea continua).
- [0068] Otro modo de realización incluye un copolímero tribloque. Un copolímero tribloque puede tener un bloque elastomérico en el medio y bloques vítreos largos en los dos extremos o un bloque vítreo en el medio con bloques elastoméricos en los dos extremos. La FIG. 8B representa un copolímero tribloque 156 que tiene un bloque elastomérico 158 entre bloques vítreos largos 160 y 162. La FIG. 8C representa un copolímero tribloque 164 con un bloque vítreo 166 entre bloques elastoméricos 168 y 170.
- [0069] Los modos de realización adicionales incluyen un copolímero en bloque de estrella que tiene al menos tres brazos. Un copolímero en bloque de estrella puede contener bloques elastoméricos dentro como núcleo y bloques vítreos largos fuera como carcasa o bloques vítreos largos dentro como núcleo y bloques elastoméricos fuera como carcasa. La FIG. 8D representa un copolímero en bloque de estrella 172 que tiene cuatro brazos 174. Los brazos 174 tienen segmentes interiores 176 (mostrado como líneas discontinuas) y segmentes exteriores 178. Los segmentos interiores 176 son bloques elastoméricos y los segmentos exteriores 178 son bloques vítreos largos. La FIG. 8E representa un copolímero en bloque de estrella 180 que tiene cuatro brazos 182. Los brazos 182 tienen segmentos interiores 184 y segmentos exteriores 186. Los segmentos interiores 184 son bloques vítreos largos y los segmentos exteriores 186 son bloques elastoméricos.
- [0070] La FIG. 9 representa una vista de cerca esquemática de la sección 215 de la FIG. 3 de una región de fase discreta 200 y la interfaz entre región de fase discreta 200 y una fase continua 210. La sección 215 incluye un copolímero en bloque de estrella de la FIG. 8D con segmentos interiores 310 y segmentos exteriores 320. La línea 330 delinea un límite aproximado entre la región de fase discreta 200 y fase continua 210. L_D es una dimensión característica de la región de fase discreta 200.
- [0071] En algunos modos de realización de un compuesto que tiene un bloque vítreo largo, el bloque elastomérico puede ser un copolímero alternante o aleatorio. En dicho modo de realización de ejemplo, los bloques vítreos de PLLA largos pueden unirse a bloques elastoméricos 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 modos de realización de ejemplo, el material polimérico puede incluir 1-30% en peso, o más específicamente, 2-20% en peso de los bloques elastoméricos y aproximadamente 80-98% en peso de los bloques de PLLA vítreos largos.
- 40 **[0072]** En otros modos de realización, un compuesto puede tener un bloque vítreo largo con un homopolímero elastomérico. Los copolímeros dibloque de ejemplo incluyen PLLA-b-PDO, PLLA-b-PTMC y PLLA-b-PCL, con bloques PLLA vítreos largos que están unidos a un bloque elastomérico corto.
 - [0073] Los copolímeros tribloque de ejemplo incluyen PLLA-b-PDO-b-PLLA, PLLA-b-PCL-b-PLLA, con bloques PLLA vítreos largos en dos extremos y bloques elastoméricos cortos en el medio.
- 45 **[0074]** Otros copolímeros tribloque de ejemplo incluyen PDO-b-PLLA-b-PDO, PCL-b-PLLA-b-PCL, con bloques PLLA vítreos largos en el medio y bloques elastoméricos cortos en dos extremos.

50

- [0075] Los copolímero en bloque de estrella de ejemplo incluyen PLLA-b-PDO y PLLA-b-PCL, con bloques elastoméricos de núcleo interiores, cortos, y bloques de PLLA vítreos largos como carcasa exterior. De manera alternativa, el copolímero en bloque de estrella puede tener bloques de PLLA vítreos largos como núcleo interior y bloques elastoméricos cortos como carcasa exterior.
- [0076] En otros modos de realización, los bloques vítreos largos del copolímero en bloque pueden ser un copolímero alternante o aleatorio. En dichos modos de realización, los bloques vítreos largos pueden ser PLGA. Como se indica arriba, el contenido de GA en el aumenta la velocidad de degradación del compuesto que disminuye el tiempo de degradación de un *stent* del compuesto. El contenido de GA en los bloques vítreos puede ajustarse, solo o en combinación con otros parámetros del compuesto, de manera que el tiempo de degradación

de un andamiaje de *stent* pueda ser inferior a 18 meses, 12 meses, 8 meses, 5 meses, 3 meses, o más específicamente, inferior a 3 meses.

[0077] En algunos modos de realización, los polímeros en bloque que incluyen bloques vítreos y bloques elastoméricos descritos aquí pueden formarse mediante polimerización en solución. En otros modos de realización, dichos copolímeros en bloque pueden formarse a través de polimerización en fase fundida. En la polimerización en solución, los componentes reactivos implicados en la reacción de polimerización están disueltos en un solvente. El esquema de reacción generalmente incluye un paso para formar los bloques elastoméricos y un paso para formar los bloques vítreos. Los bloques elastoméricos pueden formarse primero seguido de la formación de bloques vítreos. Alternativamente, los bloques vítreos pueden formarse primero.

[0078] Los componentes reactivos incluyen monómeros para formar los bloques elastoméricos y vítreos, un iniciador y un catalizador. Los componentes reactivos se disuelven en un solvente en etapas seleccionadas del esquema de síntesis para permitir que transcurra la polimerización. Siguiendo la síntesis del copolímero en bloque, el copolímero en bloque es precipitado de la solución de reacción vertiendo la solución en un no solvente del copolímero en bloque.

15 **[0079]** En un modo de realización, el solvente para su uso en la síntesis del copolímero carece de grupos funcionales alcohol. Dichos grupos alcohólicos pueden actuar como iniciadores para el crecimiento de la cadena en el polímero. Los solventes usados para sintetizar el copolímero en bloque incluyen, sin carácter limitativo, cloroformo, tolueno, xileno y ciclohexano. Los iniciadores incluyen, sin carácter limitativo, pentaeritritol, dodecanol, etanol, etilenglicol, y polietilenglicol. Los catalizadores utilizados para facilitar la síntesis del copolímero incluyen, sin carácter limitativo, octoato de estaño y trifluorometanosulfonato de estaño.

[0080] Los modos de realización de polimerización en solución implican la formación de un bloque precursor. El bloque precursor puede ser el bloque elastomérico o el bloque vítreo. Las unidades monoméricas del bloque precursor, un iniciador adecuado, y un catalizador adecuado se añaden a un solvente adecuado para formar una solución de polimerización. Se proporcionan iniciadores, catalizadores y solventes adecuados en los ejemplos a continuación, aunque la presente invención no se limita a los iniciadores, catalizadores y solventes proporcionados. El bloque precursor puede actuar como macroiniciador para iniciar la polimerización del segundo bloque. Tras la formación del bloque precursor, las unidades monoméricas del segundo bloque y opcionalmente el catalizador se añaden a la solución para formar el copolímero en bloque con bloques elastoméricos y los bloques vítreos. El solvente o solventes para la formación de los segundos bloques pueden seleccionarse de manera que el bloque precursor sea soluble en el solvente o solventes para permitir que los bloques precursores copolimericen con las unidades monoméricas añadidas del segundo bloque.

25

30

35

40

45

50

55

[0081] En algunos modos de realización, los bloques elastoméricos se forman primero en la síntesis de un copolímero dibloque, un copolímero tribloque con bloques vítreos largos en cada extremo y un bloque elastomérico en el medio, y un copolímero en bloque de estrella con un núcleo interior de bloques elastoméricos y carcasa exterior de bloques vítreos largos. En determinados modos de realización, los bloques vítreos largos se forman primero en la síntesis de un copolímero tribloque con bloques elastoméricos en cada extremo y un bloque vítreo largo en el medio, y un copolímero en bloque de estrella con un núcleo interior de bloques vítreos largos y carcasa exterior de bloques elastoméricos.

[0082] En otros modos de realización, los copolímeros en bloque pueden formarse haciendo reaccionar un copolímero precursor formado hinchado con un solvente que incluye monómeros del segundo bloque. Un experto en la técnica puede seleccionar un solvente que hincha pero no disuelve el polímero precursor. El bloque precursor es hinchado por un solvente después de ser formado para que pueda reaccionar con los monómeros añadidos del segundo bloque.

[0083] Los modos de realización del compuesto revelados aquí pueden formarse en una construcción polimérica, como un tubo o una lámina que puede enrollarse o unirse para formar un tubo. Un dispositivo médico implantable puede formarse después a partir de la construcción. Por ejemplo, puede fabricarse un *stent* a partir de un tubo mediante mecanizado por láser de un patrón en un tubo. En otro modo de realización, una construcción polimérica puede formarse a partir de la mezcla del compuesto usando un aparato de moldeado por inyección.

[0084] Como se ha indicado arriba, es importante que el stent tenga una resistencia radial elevada de forma que una vez que se despliega a partir del estado engastado, pueda soportar un lumen. En general, la deformación de una construcción polimérica puede fortalecer el polímero de la construcción a lo largo de un eje de deformación. En algunos modos de realización de fabricación de un stent a partir de un tubo de polímero, el tubo de polímero puede expandirse de manera radial para aumentar la resistencia radial del tubo. El stent puede fabricarse a continuación a partir del tubo de polímero en su estado expandido. De manera adicional, se ha observado que la deformación radial de un tubo antes de cortar los patrones de stent aumenta la tenacidad del andamiaje de stent. En concreto, la deformación radial reduce o elimina las grietas y roturas de los puntales del stent.

[0085] Los ejemplos de representación de polímeros que pueden usarse para fabricar un dispositivo médico implantable incluyen, sin carácter limitativo, poli(N-acetilglucosamina) (Quitina), Quitosano, poli(hidroxivalerato), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poli(láctido-co-glicólido), poliortoéster, poli(ácido glicólico), poli(glicólido), poli(ácido L-láctico), poli(L-láctido), poli(ácido D,L-láctico), poli(L-láctido-coglicólido); poli(D,L-láctido), poli(caprolactona), poli(carbonato de trimetileno), polietileno amida, polietileno acrilato, poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno), co-poli(ester-ésteres) (p.ej., PEO/PLA), polifosfacenos, biomoléculas (como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros etileno-alfaolefina, polímeros y copolímeros acrílicos distintos de poliacrilatos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo (como cloruro de polivinilio), ésteres de polivinilo (como polivinilmetiléter), haluros de polivinilideno (como cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo, aromáticos de polivinilo (como poliestireno), ésteres de polivinilo (como acetato de polivinilo), copolímeros acrilonitrilo-estireno, resinas ABS, poliamidas (como Nylon 66 y policarpolactama), policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, y carboximetilcelulosa.

[0086] Los ejemplos representativos adicionales de polímeros que pueden ser especialmente adecuados para su uso en la fabricación de un dispositivo médico implantable según los métodos aquí presentados incluyen copolímero de etileno alcohol vinílico (conocido comúnmente 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 (conocido también como KYNAR, disponible en ATOFINA Chemicals, Philadelphia, PA), copolímeros de etileno y acetato de vinilo y polietilenglicol.

Para los fines de la presente invención, son aplicables los siguientes términos y definiciones:

Como se indica arriba, un dispositivo médico implantable como un *stent* puede ser medicado incorporando un agente activo en un revestimiento sobre el dispositivo o dentro del sustrato del dispositivo.

[0087] Para los fines de la presente invención, son aplicables los siguientes términos y definiciones:

El "peso molecular" puede hacer referencia al peso molecular de segmentos individuales, bloques o cadenas de polímero. El "peso molecular" puede hacer referencia también al peso molecular medio en peso o peso molecular medio en número de tipos de segmentos, bloques, o cadenas de polímero.

El peso molecular medio en número (Mn) es el promedio común de los pesos moleculares de los segmentos, bloques o cadenas de polímero individuales. Se determina midiendo el peso molecular de N moléculas de polímero, sumando los pesos y dividiendo por N:

$$\bar{M}_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i}$$

donde Ni es el número de moléculas de polímero con peso molecular Mi. El peso molecular medio en peso es dado por

$$\bar{M}_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

donde Ni es el número de moléculas de peso molecular Mi.

[0088] La "temperatura de transición vítrea", Tg, es la temperatura a la cual los dominios amorfos de un polímero cambian de un estado vítreo frágil a un estado dúctil o deformable sólido a presión atmosférica. En otras palabras, la Tg corresponde a la temperatura a la que se produce el inicio de movimiento de segmentos en las cadenas del polímero. Cuando un polímero amorfo o semicristalino se expone a una temperatura creciente, el coeficiente de expansión y la capacidad calorífica del polímero aumentan a medida que la temperatura se eleva, indicando un aumento en el movimiento molecular. A medida que la temperatura aumenta, el volumen molecular real en la muestra permanece constante, y así un coeficiente de expansión superior indica un aumento en el volumen libre asociado al sistema, y por tanto, una mayor libertad para que las moléculas se muevan. La capacidad calorífica creciente corresponde a un aumento en la disipación de calor a través del movimiento. La Tg de un polímero dado puede ser dependiente de la tasa de calentamiento y puede estar influido por la historia

40

45

50

10

15

20

25

térmica del polímero. Además, la estructura química del polímero influye notablemente en la transición vítrea afectando a la movilidad.

[0089] La "tensión" hace referencia a la fuerza por unidad de superficie, como la fuerza actuando a través de un área pequeña en un plano. La tensión puede dividirse en componentes, normal y paralelo al plano, llamados tensión normal y tensión tangencial, respectivamente. La tensión real indica la tensión donde la fuerza y el área se miden a la vez. La tensión convencional, aplicada a los tests de tensión y compresión, es fuerza dividido por la longitud de referencia original.

[0090] La "resistencia" hace referencia a la tensión máxima a lo largo de un eje que un material soportará antes de fracturarse. La resistencia máxima se calcula a partir de la carga máxima aplicada durante el test dividido por el área de sección transversal original.

[0091] El "módulo" puede definirse como el ratio 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 a partir de la fuerza aplicada. Por ejemplo, un material tiene tanto un módulo de elasticidad a la tracción como un módulo de elasticidad de compresión. Un material con un módulo relativamente alto tiende a ser rígido o duro. Al contrario, un material con un módulo relativamente bajo tiende a ser flexible. El módulo de un material depende de la estructura y composición molecular, la temperatura del material, cantidad de deformación, y el índice de deformación. Por ejemplo, por debajo de su Tg, un polímero tiende a ser frágil con un módulo alto. A medida que la temperatura de un polímero es aumentada desde por debajo a por encima de su Tg, su módulo disminuye.

[0092] La "deformación" hace referencia a la cantidad de elongación o compresión que se produce en un material a una tensión o carga dada.

[0093] La "elongación" puede definirse como el aumento en la longitud del material que se produce cuando está sometido a tensión. Normalmente se expresa como un porcentaje de la longitud original.

[0094] La elongación de rotura es la deformación sobre una muestra cuando se rompe. Normalmente se expresa como un porcentaje.

[0095] La "tenacidad" es la cantidad de energía absorbida antes de la fractura, o de manera equivalente, la cantidad de trabajo necesario para fracturar un material. Una medida de tenacidad es el área bajo una curva de tensión-deformación de cero deformación hasta la deformación en fractura. La tensión es proporcional a la fuerza de tracción sobre el material y la deformación es proporcional a su longitud. El área bajo la curva es entonces proporcional a la integral de la fuerza sobre la distancia que se extiende el polímero antes de romperse. La integral es el trabajo (energía) necesario para romper la muestra. La tenacidad es una medida de la energía que una muestra puede absorber antes de romperse. Existe una diferencia entre la tenacidad y la resistencia. Un material que es resistente, pero no tenaz se dice que es frágil. Las sustancias frágiles son resistentes, pero no pueden deformarse mucho antes de romperse.

[0096] El "solvente" se define como una sustancia capaz de disolver o dispersar una o más sustancias diferentes o capaz de al menos parcialmente disolver o dispersar la(s) sustancia(s) para formar una solución dispersa de manera uniforme a nivel de tamaño molecular o iónico a una temperatura y presión seleccionadas. El solvente debería ser capaz de disolver al menos 0,1 mg del polímero en 1 ml del solvente, y más concretamente 0,5 mg en 1 ml a la temperatura y presión seleccionada, por ejemplo, temperatura ambiente y presión ambiental.

Ejemplos

10

15

20

35

45

50

40 **[0097]** Los ejemplos a continuación se proporcionan a modo de ilustración.

Ejemplo 1 - Síntesis de copolímero en bloque PDO-b-PLLA con bloques de PDO y PLLA cortos.

[0098] La FIG. 10 representa la ruta sintética de preparación de copolímero en bloque PDO-b-PLLA. El copolímero se sintetiza en dos etapas. En la primera etapa, se añade dioxanona (monómero), alcohol (iniciador), catalizador y solvente en un reactor libre de oxígeno y humedad. Una vez se forma el primer bloque de PDO, se añade LLA en el reactor para formar el bloque de PLLA. Lo siguiente describe un proceso de polimerización detallado:

Etapa 1: Se sitúa un reactor de vidrio de tres cuellos de 500 mL con una varilla de agitación mecánica en una caja de guantes que está llena con nitrógeno de alta pureza. El reactor se precalienta para eliminar toda la humedad.

Etapa 2: Se añaden 20g de dioxanona (DO) como monómero, 0,04 mL de dodecanol como iniciador, 70 mL de tolueno como solvente y 0,12 mL de octoato de estaño como catalizador en el reactor. La

mezcla se remueve a 100 °C durante 48 horas.

Etapa 3: A continuación se añaden 10 g de monómero de LLA a un reactor y la solución se remueve durante otras 48 horas.

Etapa 4: A continuación, se añaden 100 mL de $CHCl_3$ al reactor para diluir el producto final. A continuación, la solución de producto se precipita en 600 mL de metanol, es filtrada y secada en vacío a 80 °C hasta un peso constante.

[0099] Otro método de síntesis del copolímero en bloque sintetiza el bloque de PLLA con un primer grupo de extremo hidroxilo, y a continuación lo usa como un macroiniciador para formar el bloque de PDO. Los ejemplos 2, 3a-b, 4a-b ilustran la síntesis de los copolímeros en bloque con un bloque de PLLA largo y bloques de homopolímero elastoméricos cortos de rápida erosión.

Ejemplo 2: Síntesis de copolímero dibloque PLLA-b-PDO con bloque largo de PLLA y bloque corto de PDO (Véase FIG. 8A)

[0100] En el Ejemplo 2, se usa dodecanol como iniciador, dioxanona (DO) y L-láctido (LLA) como monómeros y octoato de estaño como catalizador.

Etapa 1: Se añaden 40g de DO, 372 mg de dodecanol y 100 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y la solución se calienta a 110 °C. A continuación, se añaden 140 mg de octoato de estaño y la solución se remueve durante 24 h para formar un bloque corto PDO.

Etapa 2: Se añaden 200g de LLA, 300 mL de xileno y 562 mg de octoato de estaño al reactor para formar un bloque largo PLLA. Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.

Ejemplo 3a: Síntesis de copolímero tribloque PLLA-b-PDO-b-PLLA con bloque largo de PLLA en los dos extremos y bloque corto de PDO en el medio (Véase FIG. 8B)

[0101] En los Ejemplos 3a-b, se usa etilenglicol como iniciador, DO y LLA como monómeros, octoato de estaño como catalizador y xileno como solvente.

Etapa 1: Se añaden 40g de DO, 124 mg de etilenglicol y 100 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y la solución se calienta a 110 °C. A continuación, se añaden 140 mg de octoato de estaño y la solución se remueve a 110 °C durante 24 h para formar un bloque corto PDO.

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

Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.

Ejemplo 3b: Síntesis de copolímero tribloque PDO-b-PLLA-b-PDO con bloque largo de PLLA en el medio y bloque corto de PDO en los dos extremos (Véase FIG. 8C)

[0102]

Etapa 1: Se añaden 200g de LLA, 124 mg de etilenglicol y 300 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y la solución se calienta a 110 °C. A continuación, se añaden 562 mg de octoato de estaño a la solución de polimerización y la solución se remueve a 110 °C durante 24 h para formar una cadena larga PLLA.

Etapa 2: Se añaden 40g de DO, 100 mL de xileno y 140 mg de octoato de estaño al reactor para formar una cadena corta PDO en los dos extremos.

Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.

Ejemplo 4a: Síntesis del copolímero en bloque de estrella PDO-b-PLLA con núcleo interior de PDO corto y carcasa exterior de PLLA largo (Véase la FIG. 8D)

15

5

10

20

15

30

25

35

40

[0103] En los Ejemplos 4a-b, se usa pentaeritritol como iniciador, DO y LLA como monómeros, octoato de estaño como catalizador y xileno como solvente.

Etapa 1: Se añaden 20g de DO, 136 mg de pentaeritritol y 100 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y la solución se calienta a 110 °C. A continuación, se añaden 140 mg de octoato de estaño a la solución de polimerización y la solución se remueve a 110 °C durante 24 h para formar cadenas cortas de PDO.

Etapa 2: A continuación, se añaden 200g de LLA, 300 mL de xileno y 562 mg de octoato de estaño al reactor para formar cadenas de PLLA largas.

Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.

Ejemplo 4b: Síntesis de copolímero estrella PLLA-b-PDO con núcleo interior de PLLA largo y carcasa exterior de PDO corta (Véase FIG. 8E)

[0104]

5

10

15

20

30

35

40

45

Etapa 1: Se añaden 200g de LLA, 136 mg de pentaeritritol y 300 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y la solución se calienta a 110 °C. A continuación, se añaden 562 mg de octoato de estaño y la solución se remueve a 110 °C durante 24 h para formar cadenas largas de PLLA.

Etapa 2: A continuación, se añaden 20g de DO, 100 mL de xileno y 140 mg de octoato de estaño al reactor para formar cadenas de PDO cortas.

Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.

Los Ejemplos 5a y 5b ilustran la síntesis de copolímeros dibloque con bloques de PLGA largos y un bloque elastomérico.

25 <u>Ejemplo 5a: Síntesis de copolímero dibloque PLGA-b-PDO con bloque largo de PLGA y bloque homopolímero corto de PDO (Véase la FIG. 8A)</u>

[0105] En el Ejemplo 5a, se usa dodecanol como iniciador, dioxanona (DO), L-láctido (LLA) y glicólido (GA) como monómeros, octoato de estaño como catalizador.

Etapa 1: Se añaden 40g de DO, 372 mg de dodecanol y 100 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y la solución se calienta a 110 °C. A continuación, se añaden 140 mg de octoato de estaño y la solución se remueve durante 24 h para formar un bloque de PDO corto.

Etapa 2: Se añaden 180 g de LLA, 20 g de GA, 300 mL de xileno y 562 mg de octoato de estaño al reactor para formar un bloque de PLGA largo.

Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.

Ejemplo 5b: Síntesis de copolímero dibloque PLGA-b-P(GA-co-CL) con bloque de PLGA largo y bloque aleatorio de P(GA-co-CL) corto (Véase FIG. 8A)

[0106] En el Ejemplo 5b, se usa dodecanol como iniciador, L-láctido (LLA), caprolactona (CL) y glicólido (GA) como monómeros y octoato de estaño como catalizador.

Etapa 1: Se añaden 20g de CL, 20g de GA, 372 mg de dodecanol y 100 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y la solución se calienta a 120 °C. A continuación, se añaden 140 mg de octoato de estaño y la solución se remueve durante 48 h para formar un bloque de P(GA-co-CL) corto.

Etapa 2: Se añaden 180g de LLA, 20 g de GA, 300 mL de xileno y 562 mg de octoato de estaño al reactor para formar un bloque de PLGA largo.

Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.

Los Ejemplos 6a-c ilustran la síntesis de copolímeros tribloque con bloques de PLGA largos y un bloque elastomérico.

5 <u>Ejemplo 6a: Síntesis de copolímero tribloque PLGA-b-PDO-b-PLGA con bloque de PLGA largo en los dos</u> extremos y homobloque de PDO corto en el medio (Véase FIG. 8B)

[0107] En los Ejemplos 6a-b, se usa etilenglicol como iniciador, DO, LLA y GA como monómeros, octoato de estaño como catalizador y xileno como solvente.

- Etapa 1: Se añaden 40g de DO, 124 mg de etilenglicol y 100 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y se calienta a 110 °C. A continuación, se añaden 140 mg de octoato de estaño y la solución se remueve a 110 °C durante 24 h para formar un bloque de PDO corto.
- Etapa 2: Se añaden 180 g de LLA, 20 g de GA, 300 mL de xileno y 562 mg de octoato de estaño al reactor para formar bloque de PLGA largo en los dos extremos.
- Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.

Ejemplo 6b: Síntesis de copolímero tribloque PDO-b-PLGA-b-PDO con bloque de PLGA largo en el medio y bloque de PDO corto en los dos extremos (Véase FIG. 8C)

[0108]

10

15

20

25

35

40

- Etapa 1: Se añaden 180g de LLA, 20 g de GA, 124 mg de etilenglicol y 300 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y la solución se calienta a 110 °C. A continuación, se añaden 562 mg de octoato de estaño a la solución de polimerización y la solución se remueve a 110 °C durante 24 h para formar una cadena PLGA larga.
 - Etapa 2: Se añaden 40 g de DO, 100 mL de xileno y 140 mg de octoato de estaño al reactor para formar cadena de PDO corta en los dos extremos.
 - Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.
- Ejemplo 6c: Síntesis de copolímero tribloque PLGA-b-P(GA-co-CL)b-PLGA con bloque de PLGA largo en los dos extremos y bloque aleatorio de P(GA-co-CL) corto en el medio (Véase FIG. 8B)
 - [0109] En el Ejemplo 6c, se usa etilenglicol como iniciador, CL, GA y LLA como monómeros, octoato de estaño como catalizador y xileno como solvente.
 - Etapa 1: Se añaden 20g de CL, 20 g de GA, 124 mg de etilenglicol y 100 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y la solución se calienta a 120 °C. A continuación, se añaden 140 mg de octoato de estaño y la solución se remueve a 120 °C durante 48 h para formar un bloque de P(GA-co-CL) corto.
 - Etapa 2: Se añaden 180 g de LLA, 20g de GA, 300 mL de xileno y 562 mg de octoato de estaño al reactor para formar un bloque de PLGA largo en los dos extremos.
 - Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.

Los Ejemplos 7a-c ilustran la síntesis de copolímeros en bloque de estrella con bloques de PLGA largos y bloques elastoméricos.

- Ejemplo 7a: Síntesis de copolímero en bloque de estrella PDO-b-PLGA con núcleo interior de PDO corto y carcasa exterior de PLLA larga (Véase la FIG. 8D)
- 45 **[0110]** En los Ejemplos 7 a-b, se usa pentaeritritol como iniciador, DO, LLA y GA como monómeros, octoato de estaño como catalizador y xileno como solvente.

Etapa 1: Se añaden 40 g de DO, 136 mg de pentaeritritol y 100 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y la solución se calienta a 110 °C. A continuación, se añaden 140 mg de octoato de estaño a la solución de polimerización y la solución se remueve a 110 °C durante 24 h para formar cadenas de PDO cortas.
Etapa 2: Se añaden a continuación 180g de LLA. 20 g de GA. 300 mL de xileno y 562 mg de octoato

Etapa 2: Se anaden a continuación 180g de LLA, 20 g de GA, 300 mL de xileno y 562 mg de octoato de estaño al reactor para formar cadenas de PLGA largas.

Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.

10 <u>Ejemplo 7b: Síntesis de copolímero en bloque de estrella PLGA-b-PDO con núcleo interior de PLGA largo y</u> carcasa exterior de PDO corto (Véase la FIG. 8E)

[0111]

5

15

20

25

30

35

40

Etapa 1: Se añaden 180g de LLA, 20 g de GA, 136 mg de pentaeritritol y 300 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y la solución se calienta a 110 °C. A continuación, se añaden 562 mg de octoato de estaño y la solución se remueve a 110 °C durante 24 h para formar cadenas de PLGA largas.

Etapa 2: A continuación, se añaden 40g de DO, 100 mL de xileno y 140 mg de octoato de estaño al reactor para formar cadenas de PDO cortas.

Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.

Ejemplo 7c: Síntesis de copolímero en bloque de estrella P(GA-co-CL)-b-PLGA con núcleo interior de P(GA-co-CL) corto y carcasa exterior de PLGA larga (FIG. 8D)

[0112] En el Ejemplo 7c, se usa pentaeritritol como iniciador, CL, GA y LLA como monómeros, octoato de estaño como catalizador y xileno como solvente.

Etapa 1: Se añaden 20 g de CL, 20 g de GA, 136 mg de pentaeritritol y 100 mL de xileno a un reactor libre de humedad y oxígeno. Todas las sustancias químicas se mezclan mediante mezclado mecánico y la solución se calienta a 120 °C. A continuación, se añaden 140 mg de octoato de estaño a la solución de polimerización y la solución se remueve a 120 °C durante 48 h para formar cadenas de P(GA-co-CL) cortas.

Etapa 2: A continuación, se añaden 180 g de LLA, 20g de GA, 300 mL de xileno y 562 mg de octoato de estaño al reactor para formar cadenas de PLGA largas.

Etapa 3: Aproximadamente 48 h después, el producto final se precipita en metanol y se seca en un horno de vacío a 90 °C durante 48 h o hasta un peso constante.

Ejemplo 9 - Preparación de stent bioabsorbible a partir de los copolímeros en bloque preparados en los Ejemplos 1-8

[0113]

Etapa 1: Extrudir la tubería con un diámetro interior (ID) designado de 0,021 pulgadas (0,053 cm) y diámetro exterior (OD) de 0,64 pulgadas (1,62 cm) del copolímero sintetizado con bloque de PLLA largo y bloque aleatorio/homo elastomérico de rápida erosión corto usando un extrusor de tornillo de señal a 200 °C.

Etapa 2: Expandir la tubería extrudida para mejorar sus propiedades mecánicas a lo largo de la dirección axial y radial.

Etapa 3: Cortar stents a partir de la tubería expandida usando láser de femtosegundo y esterilizar todos los stents tras el engaste.

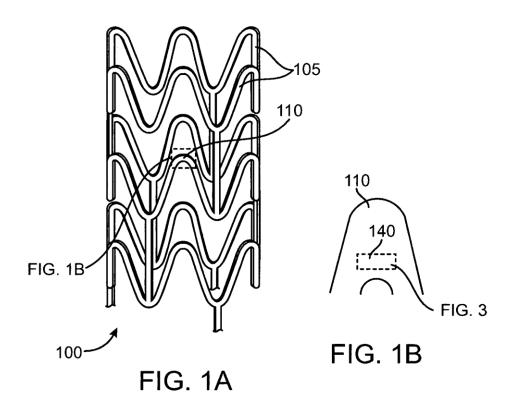
REIVINDICACIONES

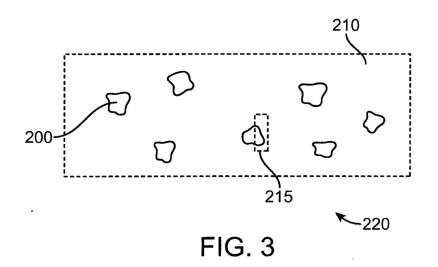
- 1. Un cuerpo de *stent* fabricado al menos en parte de un compuesto de polímero que incluye una fase elastomérica dispersa dentro de una matriz, comprendiendo el compuesto:
 - un copolímero en bloque mezclado con un polímero de matriz vítreo, comprendiendo el copolímero en bloque un bloque de homopolímero elastomérico y un bloque de polímero vítreo, comprendiendo la fase elastomérica los bloques elastoméricos y la fase de matriz comprendiendo el polímero de matriz vítreo y los bloques de polímero vítreos, donde el compuesto comprende además un polímero elastomérico que tiene la misma composición que el bloque elastomérico, el polímero elastomérico es más del 50% en peso de la fase discreta, actuando el copolímero en bloque como compatibilizador entre la fase elastomérica y la matriz, y donde los bloques elastoméricos son más tenaces que los bloques vítreos y el polímero de matriz vítreo en condiciones fisiológicas.
- 2. El stent de la reivindicación 1, donde el bloque de homopolímero elastomérico se selecciona entre el grupo compuesto por PCL, PTMC, PHB, y PDO, y donde los bloques vítreos se seleccionan entre el grupo compuesto por PLLA o PLGA.
- **3.** El *stent* de la reivindicación 2, donde los bloques vítreos de PLLA comprenden un peso molecular entre 20 kg/mol y 200 kg/mol.
 - **4.** El *stent* de la reivindicación 1, donde el bloque vítreo tiene una Tg por encima de la temperatura corporal y el bloque de homopolímero elastomérico tiene una Tg por debajo de la temperatura corporal.
- 5. El stent de la reivindicación 1, donde una velocidad de degradación del bloque de homopolímero elastomérico es mayor que la del polímero de matriz vítreo, donde la degradación de la fase elastomérica disminuye el tiempo de degradación del cuerpo de stent.
 - **6.** El *stent* de la reivindicación 1, donde el copolímero en bloque aumenta la adhesión entre la matriz y la fase elastomérica de manera que la fase elastomérica puede aumentar la tenacidad del cuerpo de *stent*.
- 7. El stent de la reivindicación 1, donde el polímero de matriz vítreo y el bloque vítreo comprenden PLLA y el bloque elastomérico se selecciona entre el grupo compuesto por PCL, PTMC, PHB, y PDO.
 - **8.** El *stent* de la reivindicación 1, donde PLLA es el polímero de matriz; PDO, PCL, PTMC, PHB, o PBS es el polímero elastomérico; y PDO-b-PLLA o PCL-b-PLLA, PCL-b-PLLA, PTMC-b-PLLA, PHB-b-PLLA o PBS-b-PLLA es el copolímero en bloque.
 - 9. El stent de la reivindicación 1, donde el copolímero en bloque es un copolímero dibloque.
- 30 **10.** El stent de la reivindicación 1, donde el copolímero en bloque es un copolímero tribloque.
 - **11.** El *stent* de la reivindicación 1, donde la mezcla comprende 1-40% en peso del polímero elastomérico y 0,5-5% en peso del copolímero en bloque.

35

5

10





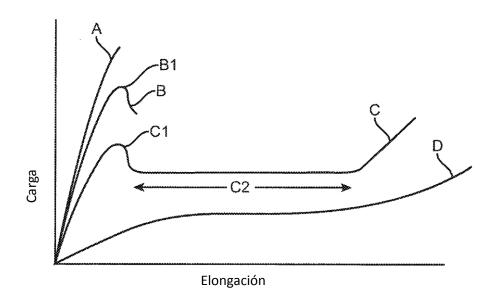


FIG. 2

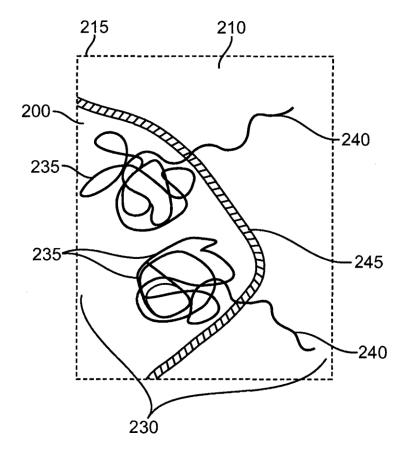
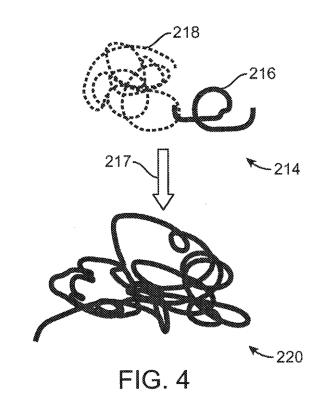
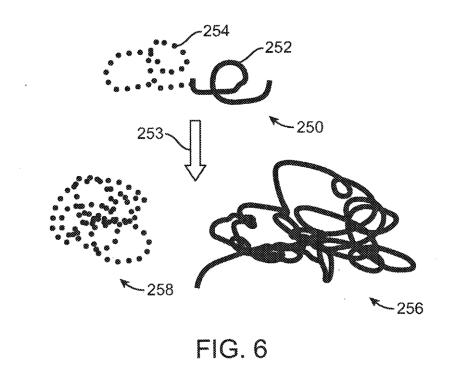


FIG. 5





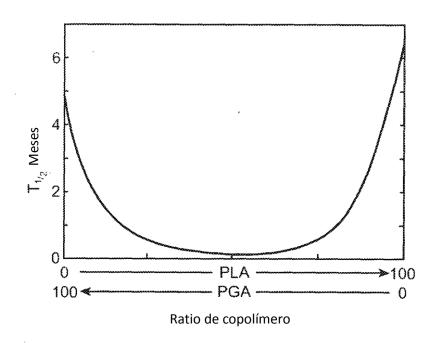
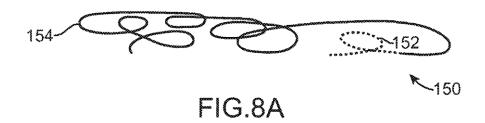
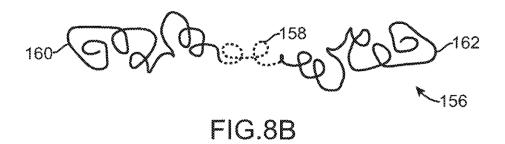


FIG. 7









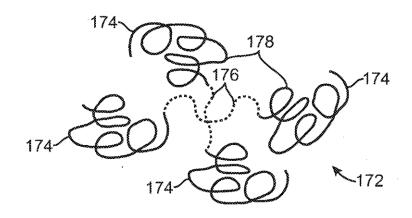
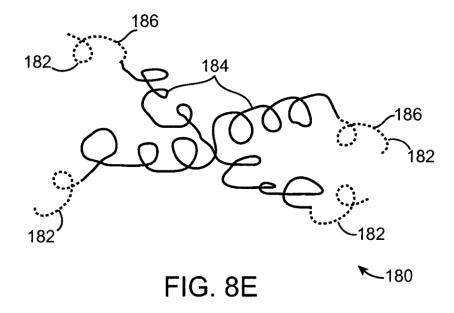


FIG.8D



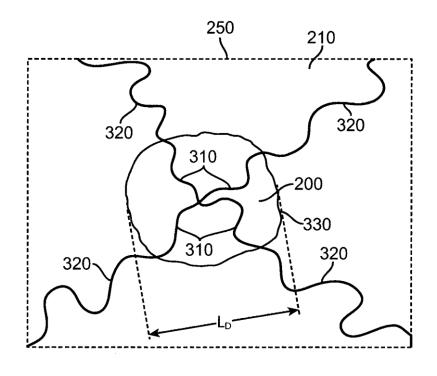


FIG. 9

FIG. 10