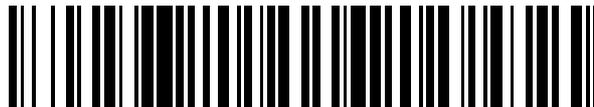


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 312**

51 Int. Cl.:

A61F 2/91 (2013.01)

A61F 2/915 (2013.01)

A61L 31/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2010 E 10727625 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2445458**

54 Título: **Método para aumentar la resistencia a la fractura de un dispositivo médico liberador de fármacos**

30 Prioridad:

23.06.2009 US 490248

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

04.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WANG, YUNBING y
CASTRO, DANIEL A.**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 542 312 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

Método para aumentar la resistencia a la fractura de un dispositivo médico liberador de fármacos

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

10 **[0001]** La presente invención se refiere a dispositivos médicos liberadores de fármacos; más concretamente, la presente invención se refiere a procesos para fabricar un dispositivo médico liberador de fármacos a base de polímeros.

Antecedentes de la invención

15 **[0002]** Se necesitan una integridad farmacológica estricta y una buena integridad mecánica de un dispositivo médico liberador de fármacos para asegurar una liberación controlada de fármacos. Existen desafíos técnicos significativos a la hora de desarrollar un revestimiento eficaz y versátil para un dispositivo médico liberador de fármacos, como por ejemplo un *stent*.

20 **[0003]** La técnica reconoce una diversidad de factores que puede que desempeñen un papel significativo en la capacidad de un revestimiento de *stent* de mantener su integridad cuando se somete a cargas externas, como por ejemplo al engaste y a la expansión por balón. Según la técnica, muchos de estos factores no se entienden por completo ni se aprecia su trascendencia por completo. Según lo que se conoce, la técnica solo ha sido capaz de caracterizar los mecanismos de acción relativos a la integridad de un revestimiento en un plano teórico. Sin embargo, todavía queda por articular un descubrimiento de la relación entre el material, el proceso usado para revestir, la deformación del *stent* en relación con la del revestimiento, etc., que puede que reduzca la incertidumbre intrínseca en este campo. Como se podrá apreciar, la mecánica de fractura de un revestimiento es un problema extremadamente no lineal que no puede reducirse a unas cuantas variables.

30 **[0004]** No obstante, la técnica ha tratado de desarrollar una metodología capaz de reducir el problema de fractura a unas cuantas incógnitas, como por ejemplo la selección de un intervalo de temperatura, un protocolo de engaste y un polímero que presenta las propiedades de elasticidad deseadas en función del *stent* y de los objetivos clínicos/terapéuticos. Por ejemplo, se han realizado intentos de predecir el cizallamiento interlaminar, la propagación de grietas y el comportamiento estructural y mecánico relacionado de un revestimiento cuando se somete a una carga externa mediante un enfoque de análisis por elementos finitos. Sin embargo, según lo que se conoce, ninguno de estos esfuerzos han resultado satisfactorios, al menos hasta el punto que sus resultados puede que permitan a los profesionales del campo de los dispositivos médicos predecir con un grado útil de certeza si un *stent* liberador de fármacos en concreto presentará grietas, desconchado, etc., en una prueba específica para dispositivos sin revestimiento.

40 **[0005]** En vista de lo anterior, existe la necesidad de un método que mejore la integridad o resiliencia de un revestimiento de fármaco-polímero llevado por un dispositivo médico a base de polímeros, como por ejemplo un *stent* de polímeros, cuando el dispositivo médico se somete a cargas externas. Es importante evitar el agrietamiento y/o desconchado de un revestimiento de fármaco-polímero. Potencialmente, dichos daños al revestimiento durante la expansión/contracción radial del *stent* pueden provocar una respuesta trombogénica grave tras la implantación del *stent* y poner en riesgo el control de la dosificación del fármaco y/o la tasa de liberación del *stent* liberador de fármacos.

SUMARIO DE LA INVENCION

50

[0006] La invención mejora la técnica al proporcionar un método según la reivindicación 1.

55 **[0007]** Los métodos según la invención pueden llevarse a la práctica sin afectar, poner en riesgo ni alterar sustancialmente ninguna otra función anteriormente establecida/confirmada del *stent* liberador de fármacos, como por ejemplo la integridad del andamiaje de polímeros que recibe el revestimiento, la tasa de liberación del fármaco, la tasa de biodegradación, etc. Según este aspecto, la invención ayuda a simplificar el proceso de desarrollo. Por ejemplo, en el supuesto de que fuera necesario, después de haber verificado todas las funciones del *stent* mediante ensayos clínicos, para aumentar el diámetro desplegado al tiempo que se mantiene el mismo diámetro plegado, o para disminuir el diámetro plegado. Si entonces aparecen grietas/desconchado cuando se expande el *stent*, es decir, en relación con un mayor rango de deformación necesario del andamiaje y revestimiento de *stent*; existe la importante necesidad en la técnica, aunque no satisfecha hasta el momento, de abordar este tipo de problema sin cambiar un polímero, el patrón de un *stent*, el espesor de revestimiento, la razón entre fármaco y polímero, etc. Aunque en algunos casos puede ser inevitable la necesidad de modificar sustancialmente un *stent* liberador de fármacos para abordar un problema de agrietamiento en el revestimiento,

60

la invención proporciona métodos que pueden, en algunos casos, obviar esta necesidad, evitando de este modo la necesidad de ensayos clínicos adicionales.

5 **[0008]** A menos que se indique de otro modo, las expresiones «diámetro plegado» y «diámetro desplegado» tienen el mismo significado que diámetro engastado y diámetro desplegado de la publicación de los Estados Unidos 2008/0275537.

10 **[0009]** Según un aspecto de la invención, un método de engaste de un *stent* de polímeros liberador de fármacos para evitar la propagación de grietas en el revestimiento de fármaco-polímero incluye el paso de aplicación de un revestimiento mediante una técnica de pulverización tras reducir el diámetro del *stent* a un diámetro intermedio, seguido de la cocción del revestimiento y andamiaje de polímeros para aumentar la resistencia a la fractura del revestimiento y el andamiaje. El método puede incluir además un paso final de engaste que incluye cuatro etapas. Tras cada reducción del diámetro se usa un periodo de relajación para atenuar la tensión/tirantez del revestimiento y el andamiaje.

15 **[0010]** Según otro aspecto de la invención, se usa un paso de cocción para recocer el material tras el engaste y el revestimiento. Tras alcanzar un peso final de revestimiento, el *stent* se coloca en un horno durante entre 15 minutos y una hora a alrededor de 50 grados Celsius. El periodo de cocción puede ser mayor, por ejemplo de 2 horas, cuando se selecciona una temperatura de cocción adecuada para esta duración. Este paso de cocción aumenta la resistencia a la fractura del *stent* de polímeros liberador de fármacos. Se cree que, durante el proceso de cocción, se reduce la concentración de tensión interna, aumentando de este modo la resistencia a la fractura. Asimismo, se propone que se pueda aumentar la resistencia al cizallamiento de la capa de unión, transición o intermedia entre el polímero de andamiaje semicristalino y el polímero de revestimiento amorfo (o más amorfo) al permitir potencialmente la unión de los dos materiales, lo que mejora la resistencia a la fractura.

20 **[0011]** Otro aspecto de la invención es un método para aumentar la resistencia a la fractura que incluye un paso de reducción del diámetro de alrededor de un 50-80 %, realizándose el paso de reducción del diámetro sobre un andamiaje de polímeros, por ejemplo uno que presente un patrón de celdas cerradas en forma de W y un desplazamiento de *struts* entre los diámetros engastado y desplegado de más de 130 grados alrededor de un elemento articulado, incluyendo un proceso de revestimiento el depósito de un fármaco-polímero mezclado con un disolvente en una cantidad de entre alrededor de 90-98 % en peso de disolvente, un paso de recocido de alrededor de 15-60 min a una temperatura de relajación de alrededor de 5-20 grados por debajo de una temperatura de transición vítrea de un polímero amorfo y semicristalino, y un proceso de engaste que incluye una reducción del diámetro en tres partes a una temperatura de relajación de entre 5-20 grados por debajo de una temperatura de transición vítrea de un polímero amorfo (revestimiento) y un polímero semicristalino (andamiaje).

25 **[0012]** Un método según la invención también puede incluir la construcción de un *stent* de polímeros liberador de fármacos con un diámetro inicial mayor que el desplegado (es decir, mayor que el diámetro desplegado designado para el tipo de vaso), seguida de una reducción del diámetro y después un paso de revestimiento para minimizar la propagación de grietas en el revestimiento de fármaco-polímero. En el que el *stent* es capaz de reducir su tamaño a alrededor de un 40 % de su tamaño inicial sin propagación de grietas en el revestimiento. El espesor de revestimiento puede ser de alrededor de 2-10 micrómetros y la razón entre fármaco y revestimiento de polímeros es de alrededor de 1:1 a 1:3.

30 **[0013]** Según otro aspecto de la invención, un método de engaste de un polímero liberador de fármacos incluye la reducción del diámetro del *stent* hasta un diámetro engastado y la colocación del *stent* que presenta el diámetro engastado sobre un catéter portador, en el que el *stent* es un *stent* de polímeros liberador de fármacos que presenta una razón de carga entre fármaco y polímero de 1:1 a 1:3 y la razón entre los diámetros desplegado y engastado está entre 2 y 5.

35 **[0014]** Según otro aspecto de la invención, existe un método de fabricación de un *stent* liberador de fármacos que presenta una razón entre PDLA y fármaco de 1:1 para el revestimiento, que incluye los pasos de fabricación de un cuerpo de *stent* que presenta un primer diámetro, la aplicación del revestimiento de fármaco-polímero y después la reducción del tamaño del *stent* a un segundo diámetro, en el que la razón entre el primer diámetro y el segundo diámetro es de alrededor de 3:1.

INCORPORACIÓN A MODO DE REFERENCIA

40 **[0015]** Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria se incorporan a la presente memoria a modo de referencia con el mismo alcance como si cada publicación o solicitud de patente individual se indicara de manera específica e individual que se incorpora a modo de referencia, y como si cada publicación o solicitud de patente individual se expusiera por completo en la presente memoria, incluyendo cualquier figura.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0016]

- 5 La FIG. 1 es un diagrama de flujo que representa una forma de realización preferente de un proceso de fabricación de un *stent* liberador de fármacos según la invención.
- La FIG. 2 es una vista proyectada de una primera configuración geométrica de un andamiaje. Esta figura muestra la configuración geométrica del andamiaje en su estado de diámetro desplegado o expandido.
- 10 Las FIGS. 3-4 son vistas proyectadas de una segunda configuración geométrica de un andamiaje. La FIG. 3 muestra una configuración geométrica de un andamiaje en un estado expandido o desplegado. La FIG. 4 muestra una parte de un elemento en forma de W de la configuración geométrica del andamiaje de la FIG. 3 cuando el andamiaje está configurado en su estado de diámetro plegado o engastado.
- La FIG. 5 es una vista isométrica de una tercera configuración geométrica de un andamiaje.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN

- 15 **[0017]** Según una forma de realización preferente, el polímero poli(D, L-ácido láctico) (en lo sucesivo, «PDLA») lleva el fármaco en el revestimiento. PDLA es un polímero amorfo, es decir, que carece de cualquier patrón cristalino. Como tal, PDLA tiende a proporcionar unas propiedades de resistencia a la fractura más favorables que un polímero que presenta una estructura semicristalina o cristalina. El polímero para el andamiaje puede ser PLLA o Poli(lactida-co-glicolida) (PLGA). Puede usarse cualquier composición entre 0 y 100 % de lactida, en concreto un intervalo de 80/20 a 90/10 de lactida/glicolida en base molar, o un intervalo de 93/7 a 97/3 de lactida/glicolida en base molar, para un polímero de andamiaje de PLGA.

- 20 **[0018]** Se ha medido que el alargamiento a la fractura de PDLA es de alrededor de un 5 %. «Alargamiento a la fractura» hace referencia al porcentaje de alargamiento del material antes del inicio de un agrietamiento/desconchado significativo. Esta cantidad puede medirse mediante un ensayo de tracción conocido como el ensayo con probetas de tipo halterio, como se le conoce en la técnica. Lamentablemente, no existe una relación lineal ni directa entre el porcentaje de alargamiento a la fractura de PDLA y la capacidad de un revestimiento de PDLA de resistir el agrietamiento y el desconchado para un diseño concreto de *stent* liberador de fármacos. Por ejemplo, se observó que la capacidad de resistencia a las grietas del revestimiento de PDLA-fármaco en las formas de realización dadas a conocer no estaba directamente relacionada con su
- 25 alargamiento a la fractura medido del 5 %, incluso cuando se tiene en cuenta la presencia de un fármaco en el polímero, por ejemplo, en una razón de 1:1 entre fármaco y polímero. Como tal, se observó que no era posible realizar predicciones precisas en función de esta cantidad únicamente. Según la invención, cuando se tienen en consideración otros factores (distintos a las propiedades del polímero), se pueden predecir los resultados mejor y se pueden aplicar con mayor amplitud. Dichos factores incluyen la configuración geométrica del *stent*, las propiedades del material, el método de aplicación del revestimiento de fármaco-polímero, la razón entre fármaco y polímero, el peso de revestimiento, el proceso de engaste usado y la temperatura usada cuando se manipula el material entre los pasos de procesado o durante estos.

- 30 **[0019]** La resistencia a la fractura de un revestimiento de fármaco-polímero aplicado puede variar significativamente de la de un polímero sin contaminantes, o cuando el revestimiento de fármaco-polímero se aplica mediante un método frente a otro. Por ejemplo, las características de fractura de un revestimiento aplicado mediante, por ejemplo, inmersión, pueden diferir de las de un revestimiento aplicado mediante pulverización del fármaco-polímero disuelto en un disolvente. En una forma de realización preferente, se aplica un revestimiento de fármaco-polímero mediante la pulverización de alrededor de 13 capas de una solución de bajo peso, que incluye PDLA y el fármaco (Everolimus) disueltos en el disolvente (acetona o THF). En una forma de realización,
- 35 el fármaco y PDLA están mezclados en una razón de 1:1.

- 40 **[0020]** Un porcentaje mayor o menor de fármaco en el revestimiento puede afectar a la resistencia a la fractura. Cambiar a un mayor porcentaje de polímero y fármaco, por ejemplo 2:1, 3:1, puede que mejore la resistencia a la fractura de manera significativa, mientras que un porcentaje menor puede reducir la resistencia a la fractura. Por ello, con el objetivo de llegar a la misma carga de fármaco al tiempo que se mejora la resistencia a la fractura, puede que se escoja aplicar una solución que presente más polímero que fármaco, lo que dará como resultado un revestimiento más espeso. Por ejemplo, si se escogiera una razón de 2:1 (es decir, 2/3 de polímero y 1/3 de fármaco en el revestimiento) en vez de la preferente de 1:1, el espesor de revestimiento sería de alrededor de 4 micrómetros en lugar de 2 micrómetros para presentar la misma carga de fármaco. La selección de un polímero distinto, que no sea PDLA, también puede proporcionar una resistencia a la fractura mayor del revestimiento.
- 50 Como podrá apreciarse, estos tipos de soluciones pueden alterar el perfil de liberación de fármacos del *stent*. Por tanto, la elección de un revestimiento concreto exige la toma en consideración de los efectos que este nuevo

revestimiento, o el cambio de la razón entre fármaco y polímero o del espesor de revestimiento tendrá en el perfil de liberación de fármacos deseado.

5 [0021] Para un método por pulverización de aplicación del revestimiento, la resistencia a la fractura también puede verse afectada por el porcentaje de disolvente en cada capa y/o de disolvente restante en una capa anterior cuando se aplica una capa posterior, y/o de disolvente restante después de que se alcance el peso final de revestimiento. En una forma de realización, se forma un espesor de revestimiento de alrededor de 3 micrómetros cuando se alcanza un 100 % del peso de revestimiento. Se llega al peso final de revestimiento mediante la aplicación de varios ciclos de pulverización de una disolución que presenta un 2 % del peso final de revestimiento, seguida inmediatamente de un paso de secado durante el proceso. En este ejemplo, se ha observado que solo alrededor de un 2 % del peso final de revestimiento es disolvente que no se ha retirado. El andamiaje revestido se cuece entonces para retirar el disolvente restante. Si se aplicara un peso de revestimiento mayor por ciclo de pulverización, por ejemplo, entonces podrían cambiar las características de fractura del revestimiento porque puede ser diferente el efecto del disolvente en las características de tensión interlaminar/tirantez entre el revestimiento y el andamiaje (debido a la presencia de una concentración mayor de disolvente restante antes de que pueda retirarse mediante un paso de secado o cocción).

20 [0022] En una forma de realización, se revistió un *stent* de 3x18 que presentaba una tenacidad a la fractura mejorada cuando se fabricó según los aspectos de la invención mediante la aplicación de 13 pasadas de un fármaco-polímero disuelto en un disolvente. El peso de revestimiento por pasada fue de alrededor de 15 microgramos (7,5 microgramos de fármaco y 7,5 microgramos de polímero) o de 7,7 microgramos por centímetro cuadrado por pasada.

25 [0023] Una persona del oficio de nivel medio apreciará que, una vez que se alcance el perfil de liberación deseado mediante una selección concreta de fármaco y polímero, espesor de revestimiento y método de aplicación, puede no ser deseable alterar dichas propiedades o método de aplicación para abordar un problema de agrietamiento, desconchado o escamado (debido a los desafíos que se plantean a la hora de llegar a un proceso de producción de un perfil de liberación deseado, a menudo se prefiere no alterar dichos parámetros cuando se aborda un problema como el agrietamiento). En dichos casos, el experto en la materia apreciará que una solución a un problema de agrietamiento/desconchado que altere las propiedades del revestimiento y, por tanto, potencialmente las propiedades de liberación del fármaco, no soluciona una de las necesidades de la técnica que aborda la presente invención. Se prefiere encontrar una solución que sea menos probable que afecte a un perfil de liberación de fármacos.

35 [0024] Según algunas formas de realización, la invención está dirigida a un método para mejorar la resistencia a la fractura de un revestimiento de fármaco-polímero sobre un andamiaje de polímeros, en oposición a un andamiaje de metal. Un andamiaje de polímeros introduce una complejidad añadida que no existe en un andamiaje de metal. Estas complejidades se tratan con mayor profundidad en la publicación de los Estados Unidos 2008/0275537. Según un aspecto de la invención, se forma un andamiaje de polímeros a partir de un tubo correspondiente al diámetro desplegado, pues este permite que el polímero se forme en una forma semicristalina que presenta una resistencia circular mejorada. El revestimiento de fármaco-polímero se aplica después de que se reduzca el diámetro del andamiaje mediante un paso de reducción del diámetro, como se trata con mayor detalle más adelante.

40 [0025] Un andamiaje de metal (en oposición a uno de polímeros) puede cortarse de manera opcional a partir de un tubo que presenta un diámetro que corresponde a una etapa intermedia de expansión puesto que no existe la misma preocupación de que se fracture a causa de la expansión más allá del tamaño del tubo formado. Por consiguiente, para abordar una preocupación de fractura en el revestimiento, existen más opciones disponibles cuando se usa un *stent* de metal. De manera adicional, puesto que el metal puede pulirse antes de que se aplique un revestimiento (reduciendo de este modo la rugosidad de la superficie) y es menos probable que posea microgrietas u otras imperfecciones en la superficie, se apreciará que la resistencia a la fractura del revestimiento de un *stent* de metal liberador de fármacos pueda ser mayor porque las imperfecciones de la superficie son menores. Con menores imperfecciones de la superficie debería haber una mayor resistencia a la fractura en el revestimiento cuando la superficie se deforma durante el engaste o la expansión del balón.

50 [0026] Puesto que la resistencia a la fractura es un parámetro crítico que afecta a la utilización de un andamiaje de polímeros, junto con la minimización del retroceso elástico y la alta rigidez, caben considerarse los efectos de la aplicación de un disolvente aplicado a su superficie (cuando se aplica un revestimiento). Es importante evitar usar un disolvente que disuelva el polímero en el andamiaje hasta tal punto que las propiedades mecánicas del andamiaje

55 [0027] (rigidez, resistencia) empiecen a degradarse. No obstante, también se ha observado que cuando se disuelve el polímero de andamiaje en una cantidad limitada cerca de su superficie exterior, esta interacción entre

disolvente y polímero puede ser beneficiosa para mantener la integridad del revestimiento cuando el *stent* se expande/contrae.

[0028] Cuando se aplica un fármaco-polímero disuelto en un disolvente a una superficie de andamiaje de polímeros, el disolvente, hasta cierto punto, interactuará con el polímero de andamiaje en la superficie. Por supuesto, esta interacción puede ser más significativa cuando un porcentaje mayor de la solución es disolvente y en función del disolvente usado y del material del andamiaje. En una forma de realización, alrededor de un 90-98 % de la solución pulverizada sobre la superficie del andamiaje de PLA es el disolvente acetona o THF.

[0029] Es importante que el disolvente se retire de la superficie del *stent* a una velocidad controlada, puesto que la presencia del disolvente en la superficie puede afectar a aspectos tales como la integridad del andamiaje, las propiedades del polímero en el revestimiento y las propiedades de liberación del fármaco. El disolvente, cuando está en contacto con la capa de andamiaje, puede provocar el hinchamiento del material de polímero que forma la superficie de andamiaje. Cuando se controla adecuadamente, este hinchamiento puede resultar beneficioso como medio para crear un tipo de capa de unión entre el polímero de revestimiento y el andamiaje. Sin embargo, la presencia de disolvente puede también afectar de manera negativa a la resistencia a la fractura del revestimiento.

[0030] Un aspecto preferente de la invención se refiere a un paso de cocción del revestimiento. Tras alcanzar el peso final de revestimiento, el *stent* se coloca en un horno durante entre 15 minutos y una hora a alrededor de 50 grados Celsius. Se ha observado que el paso de cocción aumenta la resistencia a la fractura del *stent* de polímeros liberador de fármacos. Aunque no se desea adherirse a ninguna teoría en concreto, se cree que, durante el periodo de cocción, se reducen al menos parcialmente las concentraciones de tensión residual en el revestimiento de fármaco-polímero, el andamiaje de polímeros y la capa de transición y, por tanto, aumentan los resultados de resistencia a la fractura. Asimismo, puede que sea posible que aumente potencialmente la resistencia al cizallamiento de la capa de unión o transición entre el polímero de andamiaje semicristalino y el polímero de revestimiento amorfo (o más amorfo), lo que mejora la resistencia a la fractura.

[0031] La temperatura y la tasa de deformación de un *stent* durante una etapa de engaste del *stent* pueden influir en la integridad del revestimiento, así como en la integridad del andamiaje. Un proceso de engaste gradual más rápido o lento, llevado a cabo a temperaturas seleccionadas, es decir, menos/más pasos a temperaturas mayores/menores, influye en la cantidad de relajación de tensión interna/tirantez del material de andamiaje. El método de engaste también puede afectar a la integridad del revestimiento de fármaco-polímero. Según las formas de realización de la invención, se usa un proceso de engaste en cuatro partes a alrededor de 40 grados (alrededor de 10 grados por debajo de la temperatura de transición vítrea de PDLA).

[0032] Los efectos beneficiosos del andamiaje mediante el proceso en cuatro pasos también pueden proporcionar ventajas al revestimiento. Cuando se reduce progresivamente el tamaño del *stent* a una temperatura que permite la atenuación de la tensión interna/tirantez, este periodo de relajación también puede servir para resolver cualquier tensión/tirantez asociadas en la zona interfacial entre el revestimiento y la superficie del andamiaje, como por ejemplo en la capa de unión o transición que se ha tratado anteriormente. Como tal, el método usado para engastar el *stent* a su diámetro plegado o engastado también afecta a la capacidad del revestimiento de resistir al agrietamiento y al desconchado cuando se expande o contrae.

[0033] El comportamiento de tensión/tirantez en la zona interfacial de la capa de revestimiento y superficie del andamiaje puede diferir significativamente en función de la superficie del *stent* en la que se aplique el revestimiento. Por consiguiente, la configuración geométrica del *stent* es también un factor que cabe tener en consideración. El andamiaje, que se expande/contrae radialmente al manipular determinados elementos mayores que otros, también debería por tanto producir unas concentraciones de tensión mayores en el revestimiento en esas mismas zonas o cerca de estas. No obstante, no se puede deducir con facilidad a partir de un patrón de un *stent* si las tensiones bastan para provocar fractura en el revestimiento. Algunas configuraciones geométricas de un *stent* pueden ser más susceptibles al agrietamiento en el revestimiento que otras, a pesar de su buen rendimiento, es decir, que no tengan problemas de fractura, en el andamiaje de polímeros entre los diámetros desplegado y plegado. No se comprende por completo la relación exacta entre la tensión/tirantez del *stent* y la transferencia de dichas cargas en tensiones de revestimiento interlaminares. Por tanto, un problema de agrietamiento/desconchado no puede anticiparse en general, ni tampoco conocerse de antemano una solución adecuada para una configuración geométrica arbitraria de un *stent*, ni obtenerse una distribución definida de tensión/tirantez a través de un modelo matemático del andamiaje.

[0034] Se aplicó un revestimiento de PDLA-fármaco a un andamiaje 700 de *stent* descrito en la publicación de los Estados Unidos 2008/0275537 cuando presenta su diámetro desplegado por completo. El *stent* se comprimió después a su diámetro plegado y luego se expandió de nuevo a su diámetro desplegado mediante un balón de catéter. Aparecieron grietas y desconchado en varios lugares del revestimiento. En el caso del andamiaje 300 mostrado en la FIG. 3 de la publicación de los Estados Unidos 2008/0275537, reproducido en el presente

documento como la FIG. 2, no se produjo un problema similar de agrietamiento/desconchado para el mismo material del andamiaje, la capa de revestimiento de fármaco-polímero y la razón entre diámetro desplegado y plegado (ambos *stents* presentaban una razón entre diámetro desplegado y plegado de alrededor de 2,5). Se cree que la diferencia puede que se explique en términos de la magnitud del ángulo a través del cual los *struts* giran alrededor de puntos de articulación.

[0035] En referencia a las FIGS. 6-7 de la publicación de los Estados Unidos 2008/0275537, reproducidas en el presente documento como las FIGS. 3-4, los elementos de anillo 732 de un anillo 712 forman un ángulo F cuando se comprime el andamiaje, y un ángulo D (mayor que F) cuando se cortan inicialmente a partir del tubo de PLLA, es decir, un estado sin comprimir. En una forma de realización, el ángulo D es mayor de 100 grados y preferentemente entre 124 grados y 130 grados. Como puede apreciarse al comparar la FIG. 2 con la FIG. 3, cuando está comprimido, el elemento 730 gira en un ángulo mayor alrededor de su punto de articulación 738 que el de los elementos correspondientes asociados a la estructura 320/315 (ángulos θ_1 , θ_2 y θ_3) para la misma razón entre diámetros desplegado y plegado. La FIG. 5 muestra una configuración geométrica de un *stent* según otra forma de realización.

[0036] En una forma de realización preferente, un *stent* de polímeros está sometido a un paso de reducción del diámetro adecuado para el andamiaje de polímeros. A continuación, se aplica el revestimiento de polímero-fármaco. Después, el *stent* se engasta hasta su diámetro plegado o engastado mediante un proceso en múltiples pasos. Se descubrió que para una razón de revestimiento de polímero-fármaco de alrededor de 1:1, el método de aplicación del revestimiento mediante pulverización del fármaco-polímero disuelto en un disolvente sobre el andamiaje de polímeros reducía rápidamente los casos de agrietamiento y desconchado. Una persona del oficio de nivel medio apreciará, en vista de la presente exposición, que los métodos de la invención pueden adaptarse fácilmente a otras combinaciones de revestimiento y andamiaje que no están limitadas a la forma de realización preferente, sin desviarse del alcance de la invención.

[0037] Una de las ventajas del paso de reducción del diámetro es que se aplica un revestimiento más homogéneo para una técnica de pulverización. Con una reducción del diámetro, se aproximan más una superficie abluminal y luminal, lo que da como resultado que unas concentraciones de pulverización más similares impacten en la superficie al mismo tiempo. Si una concentración de pulverización más similar impacta en la superficie puede dar como resultado un revestimiento más uniforme.

[0038] Con referencia a la FIG. 1, en el ejemplo que sigue un andamiaje 700 de *stent* presenta un diámetro máximo que era de alrededor de 2,5 veces su diámetro plegado o completamente engastado. El revestimiento final de fármaco-polímero sobre el *stent* presenta un espesor de revestimiento de alrededor de 3 micrómetros. La razón entre fármaco y polímero era de alrededor de 1:1 y el revestimiento se aplica mediante una técnica de pulverización en la que el fármaco-polímero se disuelve en un disolvente. También se usa un paso de cocción y un engaste en cuatro etapas.

[0039] El andamiaje 700 (FIG. 3) se formó a partir de un tubo extrudido de PLLA deformado radialmente hasta alrededor del diámetro máximo esperado para el andamiaje durante el uso clínico, estando descrito dicho proceso de formación con mayor detalle en la publicación de los Estados Unidos n.º 2008/275537. El paso de deformación radial produce una estructura semicristalina de orientación radial que exhibe una mayor rigidez y un menor retroceso elástico cuando se aplican cargas cíclicas y radiales al andamiaje. Se usa un láser para formar el patrón de andamiaje a partir del tubo. Preferentemente, el diámetro del tubo es mayor que un diámetro desplegado o expandido del *stent* cuando se implanta en el vaso. Esto es para minimizar la posibilidad de que el facultativo expanda excesivamente el *stent* hasta un diámetro mayor que el diámetro del tubo durante el uso. La expansión de un *stent* más allá del diámetro inicial del tubo aumenta la posibilidad de propagación de grietas en el revestimiento.

[0040] Un diámetro exterior de un andamiaje puede definirse según dónde se espera que se use, por ejemplo, un lugar o zona específica del cuerpo. Sin embargo, el diámetro exterior es normalmente solo una aproximación de lo que se necesitará durante el procedimiento. Por ejemplo, puede haber una amplia calcificación que se degrada una vez que hace efecto un agente terapéutico, lo que puede provocar que el *stent* se desplace en el vaso. Asimismo, puesto que no puede asumirse que una pared vascular sea circular en su sección transversal, y que su tamaño real es únicamente una aproximación, un facultativo puede elegir extender excesivamente el *stent* para asegurar que se mantenga en su posición. Por este motivo, se prefiere usar un tubo con un diámetro mayor que el diámetro desplegado esperado del *stent*.

[0041] En una forma de realización, la razón entre un diámetro desplegado a engastado por completo es de alrededor de 2,5. En esta forma de realización, el diámetro engastado corresponde a un diámetro externo que solo es alrededor de un 40 % del diámetro inicial. Por consiguiente, cuando se despliega, se espera que el tamaño del *stent* liberador de fármacos aumente hasta alrededor de 2,5 veces su tamaño de diámetro plegado o engastado. En otras formas de realización, la diferencia de tamaño de diámetro entre el diámetro plegado y el

diámetro desplegado puede ser de hasta 4,0, o el diámetro desplegado es entre un 250-400 % mayor que el diámetro engastado para un andamiaje de polímeros de balón expandido.

[0042] Según un aspecto de la invención, un método para aumentar la resistencia a la fractura se aplica a un andamiaje que presenta un par de *struts* que forman una parte de una celda cerrada espaciada en un ángulo mayor de 100 grados o entre 124 y 132 grados desde un *strut* opuesto. Un ejemplo de dicho patrón de andamiaje está representado en la FIG. 3. El patrón de celdas cerradas presenta elementos en forma de W formados por unos *struts* interconectados 730. En referencia a las FIGS. 3-4, un punto de articulación constituye los elementos de anillo 732 de un anillo 712. Se forma el ángulo F cuando se comprime el andamiaje, y un ángulo D (mayor que F) cuando se despliega.

[0043] Después de formarse el andamiaje, se lleva a cabo un paso de reducción del diámetro en dos etapas. Según una forma de realización preferida, un andamiaje de PLLA se somete a una temperatura de 48 grados centígrados durante 35 segundos, después un aparato de engaste reduce su diámetro alrededor de un 60 %, por ejemplo, de un diámetro de 3,45 a un diámetro de 2,03. La temperatura se mantiene 48 grados centígrados durante el engaste. Tras el engaste, se espera algo de retroceso elástico. Se espera que, en general, la reducción inicial del diámetro pueda determinarse, dentro de una aproximación razonable, a partir del tipo de patrón de andamiaje existente. Para el patrón de andamiaje representado en la FIG. 3, se observó que una reducción de un 60 % funcionaba bien.

[0044] Se cree que una reducción inicial del diámetro de entre alrededor de 55 a 65 % a partir de un diámetro inicial puede producir diferencias perceptibles en la cantidad de agrietamiento/desconchado del revestimiento de un andamiaje de polímeros que presenta un patrón de celdas cerradas, como por ejemplo el de la FIG. 3. No obstante, como se ha explicado anteriormente, este paso de reducción del diámetro, por sí solo, puede no producir resultados aceptables. Los resultados pueden variar en función de la naturaleza del patrón de andamiaje, la composición del revestimiento, el método de aplicación del revestimiento y el método de engaste, como se ha tratado anteriormente.

[0045] Como se podrá apreciar en vista de la presente exposición, con el objetivo de prevenir o corregir un problema de agrietamiento/desconchado con mayor consistencia, el alcance de la investigación no puede restringirse a un paso de reducción del diámetro antes del revestimiento. Lamentablemente, los inventores observaron que las complejidades asociadas a un problema de fractura de un revestimiento de polímero-fármaco sobre un andamiaje de polímeros no se prestan a una solución tan sencilla. Según este aspecto de la invención, un método para aumentar la resistencia a la fractura, por tanto, incluye no solo un paso de reducción del diámetro de alrededor de un 50-80 %, sino también una reducción del diámetro de un andamiaje de polímeros, por ejemplo, uno que presente un patrón de celdas cerradas y un desplazamiento de *struts* entre los diámetros engastado y desplegado, tal y como se ha explicado anteriormente en relación con las FIGS. 2-4; un proceso de revestimiento que incluye el depósito de un fármaco-polímero mezclado con un disolvente en una cantidad de entre alrededor de 90-98 % en peso de disolvente; un paso de recocido de alrededor de 15-60 min a una temperatura de relajación de alrededor de 5-20 grados por debajo de una temperatura de transición vítrea de un polímero amorfo y semicristalino, y un proceso de engaste que incluye una reducción del diámetro en tres partes a una temperatura de relajación de entre 5-20 grados por debajo de una temperatura de transición vítrea de un polímero amorfo (revestimiento) y un polímero semicristalino (andamiaje).

[0046] Se pretende que «temperatura de relajación» exprese una temperatura, relativamente próxima a la temperatura de transición vítrea del polímero, por ejemplo, a entre 10 y 20 grados de la temperatura de transición vítrea, que atenúe las tensiones internas/tirantez inducidas por una deformación o manipulación del material cuando el material se somete a esta temperatura elevada durante un periodo suficiente de tiempo. Cuanto más próxima esté a la temperatura de transición vítrea y por encima de esta, con mayor rapidez tiene lugar este proceso de relajación. Si el polímero está sometido a la temperatura de relajación durante mucho tiempo, entonces la orientación de la estructura empieza a romperse, lo que debilita el material. Se pretende que «periodo de relajación» exprese el periodo de tiempo durante el cual el polímero está sometido a una temperatura de relajación y que tiene el efecto de atenuar las tensiones internas del material.

[0047] Ahora que el cuerpo de *stent* se encuentra a alrededor de un 60 % de su diámetro máximo, se aplica el peso de revestimiento deseado mediante un proceso de revestimiento por pulverización. Se describen ejemplos de un proceso de revestimiento por pulverización en las publicaciones de los Estados Unidos n.ºs 2009/0087541 y 2007/0281073.

[0048] Después de que el ciclo de pulverización-secado esté completo, el *stent* se coloca preferentemente en un horno para retirar cualquier disolvente restante. Según un aspecto de la invención, este paso de cocción, que originalmente se concibió con el objetivo de evaporar el disolvente tras los pasos de pulverización-secado, puede que también aumente la resistencia a la fractura del *stent* de polímeros liberador de fármacos. La exposición prolongada a la temperatura de relajación durante la cocción y tras el proceso de pulverización-secado atenúa las tensiones internas en la capa de polímero-fármaco, el andamiaje y la capa de transición, intermedia o de

unión (tal y como se ha tratado anteriormente). El ciclo de cocción está entre 15 y 60 minutos a entre 40-50 grados Celsius. Más generalmente, la temperatura de cocción puede encontrarse alrededor de 5-20 grados centígrados por debajo de la temperatura de transición vítrea, y se escogerá la duración de modo que no se produzca degradación alguna de las propiedades mecánicas del andamiaje que soporta cargas.

5

[0049] En referencia a la FIG. 1, después de lograr el peso final seco para el revestimiento de PDLA-fármaco, se aplica un proceso de engaste al *stent* revestido mediante cualquier aparato de engaste adecuado. En una forma de realización, el *stent* revestido que presenta el diámetro reducido está engastado según el proceso en cuatro etapas descrito en la FIG. 1.

10

[0050] Aunque se han mostrado y descrito formas de realización concretas de la presente invención, resultará evidente para los expertos en la materia que pueden hacerse cambios y modificaciones sin desviarse de los aspectos más generales de la presente invención. Por tanto, se entenderá que las reivindicaciones adjuntas abarcan dentro de su alcance todos dichos cambios y modificaciones.

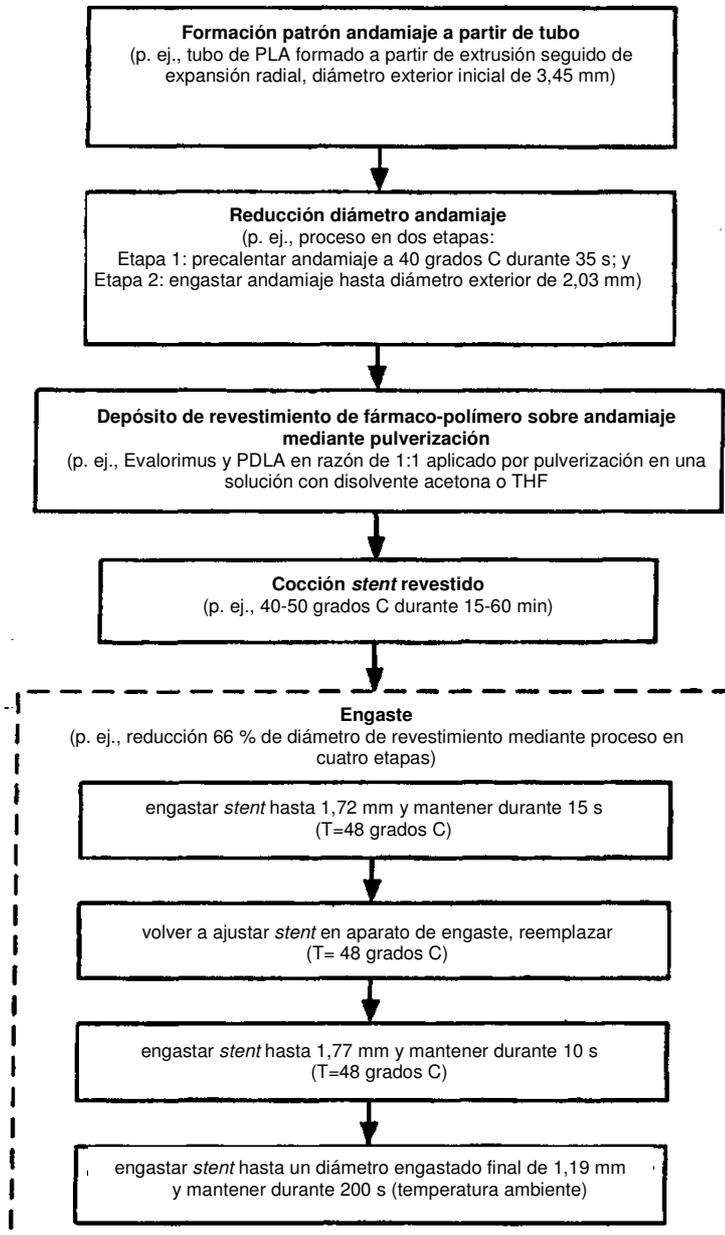
REIVINDICACIONES

1. Método para aumentar la resistencia a la fractura de un *stent* de polímeros liberador de fármacos que presenta un diámetro desplegado y un diámetro plegado, **caracterizado por** los pasos de:
5 expansión radial de un tubo de polímeros extrudido hasta un diámetro inicial que es mayor que el diámetro desplegado del *stent*;

 formación de un andamiaje (700) de *stent* a partir del tubo; reducción del diámetro del andamiaje hasta alrededor de un 50-80 % del diámetro inicial;
10 pulverización de una solución que comprende un fármaco-polímero disuelto en un disolvente sobre la superficie del andamiaje, en el que la solución pulverizada se encuentra entre un 90-98 % en peso de disolvente;

 cocción del andamiaje que presenta en este el fármaco-polímero durante un primer periodo de relajación; y
15 engaste del *stent* hasta su diámetro plegado que incluye una pluralidad de pasos intermedios de engaste, en el que al menos un paso intermedio de engaste es seguido de un segundo periodo de relajación.
2. Método según la reivindicación 1, en el que el andamiaje presenta elementos en forma de W.
- 20 3. Método según la reivindicación 2, en el que un *strut* gira en un ángulo mayor de 130 grados cuando el *stent* se expande de una configuración plegada a una configuración desplegada.
4. Método según la reivindicación 1, en el que el paso de pulverización incluye la aplicación de una pluralidad de soluciones de alrededor de un 90-98 % en peso de disolvente que incluye un secado intermedio por aire forzado para retirar el disolvente hasta que se alcanza un peso final de revestimiento.
25
5. Método según la reivindicación 4, en el que el paso de cocción incluye una temperatura de alrededor de 5-20 grados por debajo de la temperatura de transición vítrea del polímero de revestimiento durante alrededor de 15-60 minutos.
30
6. Método según la reivindicación 5, en el que el polímero de revestimiento es PDLA y el polímero de andamiaje es PLLA o PLGA.
7. Método según la reivindicación 6, en el que la razón entre los diámetros desplegado y plegado está entre 2:1 y 5:1.
35
8. Método según la reivindicación 1, en el que el polímero del fármaco-polímero es PDLA.
9. Método según la reivindicación 1, en el que el polímero de andamiaje se selecciona del conjunto que consiste en PGLA o PDLA.
40

FIG. 1



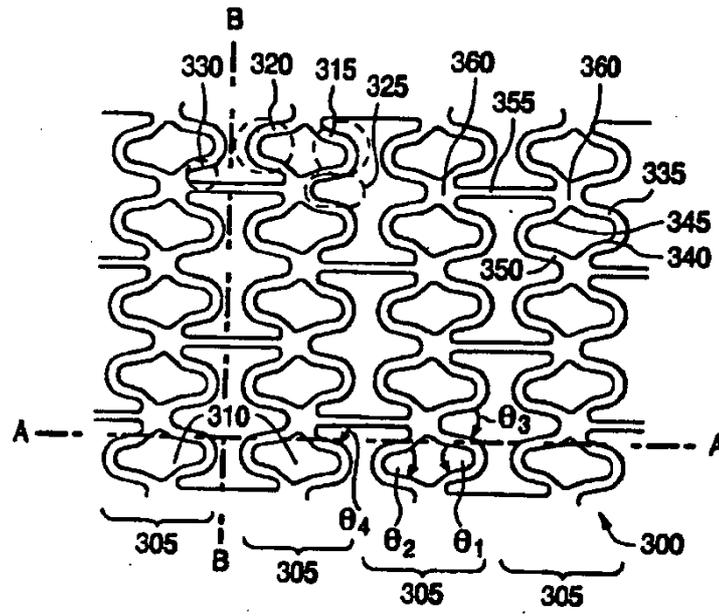


FIG. 2

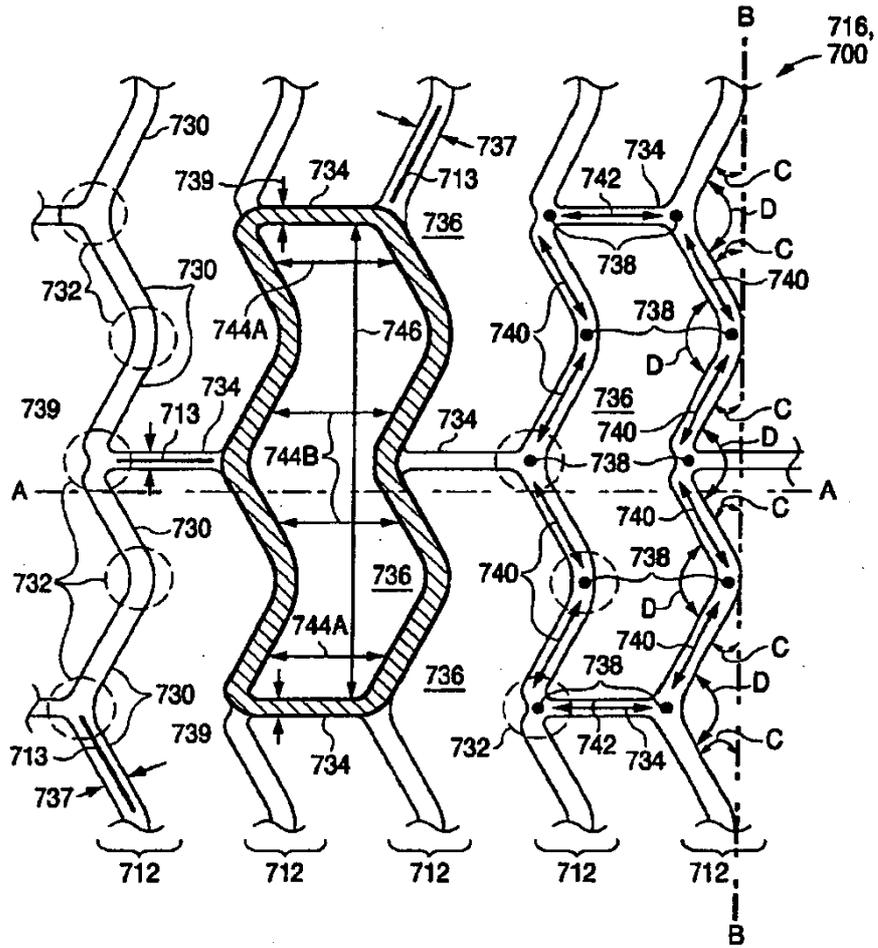


FIG. 3

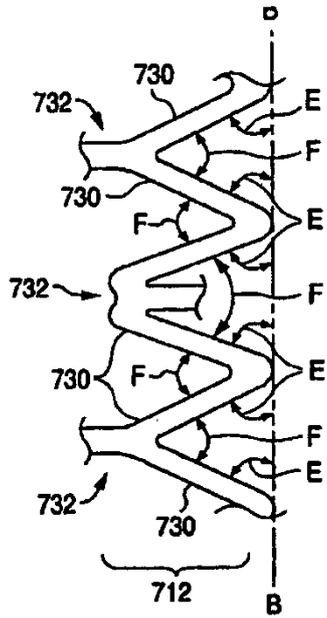


FIG. 4

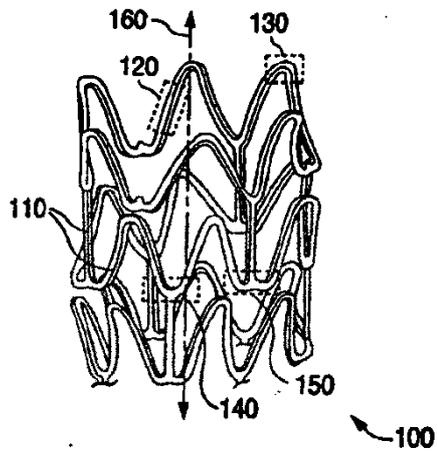


FIG. 5