

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 097**

51 Int. Cl.:

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/06 (2006.01)

B23K 26/40 (2014.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010** **E 10733129 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015** **EP 2456480**

54 Título: **Stent biodegradable con velocidad de degradación ajustable**

30 Prioridad:

21.07.2009 US 506973

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.09.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

WANG, YUNBING;
OBERHAUSER, JAMES y
MA, XIAO

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 546 097 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

Stent biodegradable con velocidad de degradación ajustable

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

10 **[0001]** La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de vasos sanguíneos con dispositivos médicos poliméricos bioabsorbibles, en concreto a *stents*.

Descripción del estado de la técnica

15 **[0002]** La presente invención se refiere a endoprótesis expandibles radialmente, que están adaptadas para implantarse en una luz corporal. Una «endoprótesis» corresponde a un dispositivo artificial que se coloca en el interior del cuerpo. Una «luz» se refiere a una cavidad de un órgano tubular, como por ejemplo un vaso sanguíneo. Un *stent* es un ejemplo de una endoprótesis de este tipo. Los *stents* son dispositivos por lo general de forma cilíndrica que sirven para mantener abierto y a veces expandir un segmento de un vaso sanguíneo u otra luz anatómica como los tractos urinarios y los conductos biliares. A menudo, los *stents* se utilizan en el
20 tratamiento de la estenosis aterosclerótica en los vasos sanguíneos. «Estenosis» se refiere al estrechamiento o constricción de un conducto u orificio del cuerpo. En dichos tratamientos, los *stents* refuerzan los vasos del cuerpo y evitan la reestenosis tras una angioplastia en el sistema vascular. «Reestenosis» se refiere a la reaparición de la estenosis en un vaso sanguíneo o válvula cardíaca después de que haya sido tratado (por ejemplo, por medio de angioplastia con balón, *stents* o valvuloplastia) con un resultado satisfactorio aparente.

25 **[0003]** Normalmente, los *stents* están compuestos de un andamiaje que incluye un patrón o red de elementos estructurales interconectados o *struts*, formado a partir de alambres, tubos o láminas de material enrolladas de forma cilíndrica. Este andamiaje recibe dicho nombre porque mantiene abierta físicamente y, si así se desea, expande la pared del conducto. Normalmente, los *stents* son capaces de comprimirse o engastarse en un catéter de modo que puedan introducirse y desplegarse en una zona de tratamiento.

30 **[0004]** La introducción incluye la inserción del *stent* a través de pequeñas luces por medio de un catéter y su transporte a la zona de tratamiento. El despliegue incluye la expansión del *stent* a un diámetro mayor una vez que se encuentra en el lugar deseado. La intervención mecánica con *stents* ha reducido la tasa de reestenosis en comparación con la angioplastia con balón. No obstante, la reestenosis sigue siendo un problema significativo. Cuando la reestenosis se produce en el segmento con *stent*, su tratamiento puede suponer un reto, puesto que las opciones clínicas son más limitadas que para aquellas lesiones que se trataron únicamente con un balón.

35 **[0005]** Los *stents* no solo se usan para intervención mecánica, sino también como vehículos para proporcionar terapia biológica. La terapia biológica usa *stents* liberadores de fármacos para administrar localmente una sustancia terapéutica. La sustancia terapéutica puede también mitigar una respuesta biológica adversa frente a la presencia del *stent*. Unas concentraciones eficaces en la zona tratada exigen una administración sistémica de fármacos, lo que a menudo produce efectos secundarios adversos o incluso tóxicos. La introducción local es un método de tratamiento preferido porque administra unos niveles totales de medicación menores que los de los
40 métodos sistémicos, pero concentra el fármaco en una zona específica. Por tanto, la introducción local produce menos efectos secundarios y consigue mejores resultados.

45 **[0006]** Un *stent* liberador de fármacos puede fabricarse al revestir la superficie de un andamiaje metálico o de polímeros de un portador polimérico que incluye un agente activo o bioactivo o un fármaco. El andamiaje polimérico también puede servir de portador de un agente activo o fármaco.

50 **[0007]** El *stent* debe ser capaz de satisfacer un número de requisitos de carácter mecánico. El *stent* debe poseer suficiente resistencia radial de modo que sea capaz de resistir las cargas estructurales, en concreto las fuerzas de compresión radiales, a las que es sometido el *stent* al soportar las paredes de un vaso. Una vez que se expande, el *stent* debe proporcionar de manera adecuada soporte luminal durante un tiempo necesario para el
55 tratamiento a pesar de las diversas fuerzas que puedan ejercerse sobre él, lo que incluye la carga cíclica inducida por los latidos del corazón. Asimismo, el *stent* debe poseer suficiente flexibilidad con una determinada resistencia a la fractura.

60 **[0008]** Los *stents* fabricados de materiales bioestables o no erosionables, como los metales, se han convertido en el estándar de tratamiento para la intervención coronaria percutánea (ICP) así como en aplicaciones periféricas, como por ejemplo la arteria femoral superficial (AFS), puesto que se ha demostrado que dichos *stents* son capaces de evitar la reestenosis y el retroceso elástico tempranos y tardíos.

[0009] Con el objetivo de que se produzca la curación de un vaso sanguíneo enfermo, la presencia del *stent* es necesaria únicamente durante un periodo de tiempo limitado. Existen determinadas desventajas de la presencia de un implante permanente en un vaso, como por ejemplo la distensibilidad desigual entre el *stent* y el vaso y el riesgo de sufrir episodios embólicos. Para paliar dichas desventajas, el *stent* puede fabricarse de materiales que se erosionan o desintegran a través de la exposición a condiciones en el interior del cuerpo. Por tanto, las partes erosionables del *stent* pueden desaparecer de la región del implante después de que se complete el tratamiento, dejando un vaso curado. Los *stents* fabricados de materiales biodegradables, bioabsorbibles y/o bioerosionables, como por ejemplo polímeros bioabsorbibles, pueden diseñarse para erosionarse por completo después de que haya finalizado la necesidad clínica de estos.

[0010] Al igual que un *stent* permanente, un *stent* biodegradable debe cumplir unos requisitos de carácter mecánico dependientes del tiempo. Por ejemplo, debe proporcionar permeabilidad durante un periodo mínimo de tiempo. Sin embargo, también es importante que un *stent* biodegradable se degrade por completo de la zona del implante en un periodo de tiempo determinado. Puede que un material biodegradable que pueda proporcionar los requisitos mecánicos no posea el tiempo de degradación necesario o deseado. Asimismo, el tiempo de degradación necesario o deseado varía entre tipos de aplicaciones, es decir, coronarias o periféricas.

[0011] El documento EP 1 184 008 A1 da a conocer: un *stent* para tratar una sección enferma de un vaso sanguíneo, que comprende: un andamiaje polimérico que consiste en poli(L-lactida), en el que la cristalinidad de la poli(L-lactida) está entre 15-60 % y en el que el peso molecular medio en peso de la poli(L-lactida) está entre 60 000 y 300 000, en relación con los estándares de poliestireno. Los documentos US 2007/253999 y WO 2007/146354 A2 dan a conocer *stents* de poli(L-lactida) biodegradables.

[0012] BENDIX D: «Chemical synthesis of polylactide and its copolymers for medical applications», *POLYMER DEGRADATION AND STABILITY*, BARKING, GB, da a conocer que los monómeros de L-lactida en PLLA son considerados impurezas que conducen a una degradación grave (rápida) durante el proceso térmico.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0013] Diversas formas de realización de la presente invención incluyen un *stent* para tratar una sección enferma de un vaso sanguíneo, que comprende: un andamiaje polimérico que comprende poli(L-lactida) y entre 0,05 % en peso y 0,5 % en peso de monómero de L-lactida mezclado, dispersado o disuelto dentro de la poli(L-lactida), en el que la cristalinidad de la poli(L-lactida) está entre 20-50 %, y en el que el peso molecular medio en número de la poli(L-lactida) está entre 60 000 y 300 000, en relación con los estándares de poliestireno.

[0014] Formas de realización adicionales de la presente invención incluyen un método de tratamiento de una sección enferma de un vaso sanguíneo, que comprende: el despliegue de un *stent* polimérico bioabsorbible en una sección enferma de un vaso sanguíneo, comprendiendo el *stent* un cuerpo que incluye un andamiaje compuesto de un patrón de *struts*, en el que el cuerpo está compuesto de poli(L-lactida) y entre 0,05 y 0,5 % de monómero de L-lactida, en el que el *stent* soporta la pared del vaso en o cerca de un diámetro de despliegue durante un periodo de soporte que es seguido de una reducción de la resistencia radial del *stent* de modo que el *stent* sea incapaz de soportar la pared del vaso, en el que el andamiaje se rompe y es absorbido por completo en el cuerpo humano.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0015]

La FIG. 1 representa un *stent* de ejemplo.

La FIG. 2 representa un gráfico del comportamiento de degradación *in vitro* de un *stent* de PLLA con diferentes concentraciones de monómero de L-lactida.

La FIG. 3 representa un gráfico de unas constantes de velocidad de degradación frente a una concentración de monómero de L-lactida en función de los datos de la FIG. 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0016] Las arterias coronarias se refieren por lo general a arterias que se ramifican de la aorta para suministrar sangre oxigenada al músculo cardíaco. Las arterias periféricas se refieren por lo general a vasos sanguíneos de fuera del corazón y el cerebro.

[0017] Tanto en la enfermedad arterial coronaria como en la enfermedad arterial periférica, las arterias se endurecen y se estrechan o se vuelven estenóticas y restringen el flujo sanguíneo. En el caso de las arterias coronarias, se restringe el flujo sanguíneo al corazón, mientras que en las arterias periféricas se restringe el flujo

sanguíneo que se dirige a los riñones, el estómago, los brazos, las piernas y los pies. El estrechamiento viene provocado por una acumulación de colesterol y otro material, llamado placa, en las paredes internas del vaso. Dichas partes estrechadas o estenóticas a menudo se denominan lesiones. La enfermedad arterial también incluye la reaparición de la estenosis o la reestenosis que se produce tras un tratamiento de angioplastia.

Aunque probablemente existen diversos mecanismos que conducen a la reestenosis de las arterias, uno importante es la respuesta inflamatoria, que ocasiona la proliferación de tejidos alrededor de una zona de angioplastia. La respuesta inflamatoria puede estar provocada por la expansión del balón usado para abrir el vaso o, si se coloca un *stent*, por el material ajeno del *stent* en sí.

[0018] Las formas de realización de la presente invención son de aplicación para el tratamiento de la enfermedad coronaria y periférica en arterias coronarias y diversos vasos periféricos, entre los que se incluye la arteria femoral superficial, la arteria ilíaca y la arteria carótida. Las formas de realización son de aplicación además a diversos tipos de *stent*, como los *stents* autoexpandibles y los *stents* expandibles por balón. Las formas de realización son de aplicación además a diversos diseños de *stent*, entre los que se incluyen estructuras de andamiaje formadas a partir de tubos, estructuras de alambre y estructuras de malla tejida.

[0019] En formas de realización de la presente invención, un *stent* incluye una pluralidad de anillos cilíndricos conectados o acoplados con elementos de enlace. Cuando se despliegan en una sección de un vaso, los anillos cilíndricos resisten cargas y soportan la pared del vaso en un diámetro expandido o un intervalo de diámetros debido a las fuerzas cíclicas del vaso. La resistencia de carga se refiere a soportar la carga impuesta por fuerzas en dirección radial hacia dentro. Los elementos estructurales, como los elementos de enlace o los *struts*, no resisten cargas, y sirven para mantener la conectividad entre los anillos. Por ejemplo, un *stent* puede incluir un andamiaje compuesto de un patrón o red de elementos estructurales interconectados o *struts*.

[0020] La FIG. 1 representa una vista de un *stent* 100 de ejemplo. En algunas formas de realización, un *stent* puede que incluya un cuerpo, esqueleto o andamiaje que presenta un patrón o red de elementos estructurales interconectados 105. Puede que el *stent* 100 se forme a partir de un tubo (no mostrado). La FIG. 1 ilustra características que son típicas de muchos patrones de *stent*, incluidos unos anillos cilíndricos 107 conectados por medio de elementos de enlace 110. Como se ha mencionado anteriormente, los anillos cilíndricos resisten las cargas en el sentido de que proporcionan una fuerza en dirección radial para soportar las paredes de un vaso. Los elementos de enlace por lo general actúan para mantener unidos los anillos cilíndricos.

[0021] El patrón estructural de la FIG. 1 es meramente de ejemplo y sirve para ilustrar la estructura básica y las características de un patrón de *stent*. Un *stent* como el *stent* 100 puede que se fabrique a partir de un tubo polimérico o una lámina al enrollar y pegar la lámina para formar el tubo. Puede formarse un tubo o lámina mediante extrusión o moldeado por inyección. Un patrón de *stent*, como el mostrado en la FIG. 1, puede formarse sobre un tubo o lámina con una técnica como el corte por láser o el ataque químico. El *stent* puede después engastarse en un balón o catéter para su introducción en una luz corporal.

[0022] El mecanismo predominante de degradación de un polímero biodegradable es la hidrólisis química de la cadena principal hidrolíticamente inestable. En un polímero de erosión en masa, el polímero se degrada químicamente y se pierde material de todo el volumen del polímero. Conforme el polímero se degrada, disminuye el peso molecular. La reducción de peso molecular viene seguida de una reducción de las propiedades mecánicas, y después de erosión o pérdida de masa. La disminución de las propiedades mecánicas finalmente da lugar a una pérdida de integridad mecánica, demostrada por la fragmentación del dispositivo. Se produce un ataque enzimático y la metabolización de los fragmentos, lo que da lugar a una pérdida rápida de masa del polímero.

[0023] El tratamiento de la enfermedad arterial con un *stent* de la presente invención presenta propiedades dependientes del tiempo una vez que se implanta que permiten el tratamiento y curación de una sección enferma del vaso. En concreto, el peso molecular, las propiedades mecánicas, la integridad mecánica y la masa cambian con el tiempo. Tras el despliegue en una arteria de una sección enferma, el *stent* soporta la sección en un diámetro aumentado durante un periodo de tiempo. Debido a una disminución del peso molecular, la resistencia radial se debilita hasta el punto de que el *stent* ya no puede soportar las paredes de la sección del vaso. La «resistencia radial» de un *stent* se define como la presión a la que un *stent* experimenta una deformación irreversible. La pérdida de resistencia radial está seguida de una reducción gradual de la integridad mecánica.

[0024] La integridad mecánica se refiere al tamaño, forma y conectividad de los elementos estructurales del *stent*. Por ejemplo, la forma se refiere a la forma generalmente tubular del *stent* formada por los anillos de forma cilíndrica conectados mediante los elementos de enlace del patrón. La integridad mecánica empieza a perderse cuando aparecen fracturas o se propagan por los elementos estructurales del *stent* debido a la degradación química (reducción del peso molecular). Se produce una pérdida adicional de la integridad mecánica cuando existe una rotura o pérdida de conectividad de los elementos estructurales.

[0025] La necesidad clínica inicial de cualquier *stent* es que proporcione soporte mecánico para conservar la permeabilidad o mantener un vaso abierto en o cerca del diámetro de despliegue. La permeabilidad proporcionada por el *stent* permite que el segmento con *stent* del vaso experimente una remodelación positiva en el diámetro desplegado aumentado. Al mantener la permeabilidad del segmento con *stent* en esta etapa, el *stent* evita la remodelación negativa. La remodelación se refiere por lo general a cambios estructurales en la pared del vaso que mejoran su capacidad para resistir cargas de modo que la pared del vaso en la sección con *stent* pueda mantener un diámetro aumentado en ausencia del soporte del *stent*. Se necesita un periodo de permeabilidad para obtener una remodelación positiva permanente.

[0026] Durante este periodo de tiempo, el *stent* inhibe o evita la función pulsátil natural del vaso. La estructura del *stent* evita el retroceso elástico y mantiene una luz circular mientras que el vaso se remodela y se moldea hasta lograr el diámetro del *stent*, lo que se corresponde a una remodelación positiva. Un retroceso elástico temprano antes de que se produzca un modelado suficiente puede dar lugar a una remodelación negativa, que se refiere a un moldeado del *stent* hasta un diámetro significativamente inferior al diámetro original del *stent*, por ejemplo, un 50 % o menos del diámetro de despliegue original.

[0027] Conforme se degrada el polímero del *stent*, la resistencia radial del *stent* disminuye y la carga del vaso se transfiere gradualmente del *stent* a la pared del vaso remodelado. La remodelación de la pared del vaso continúa tras la pérdida de resistencia radial del *stent*. Antes de que el *stent* pierda integridad mecánica, es deseable que los elementos estructurales del *stent* se incorporen a la pared del vaso por medio de una capa endotelial. A continuación, el *stent* se rompe, lo que permite la vasomoción. La pared del vaso continúa remodelándose a medida que se mueve el vaso debido a la vasomoción. Finalmente, el *stent* se erosiona por completo, dejando un vaso curado con un diámetro aumentado y que puede presentar la misma o una vasomoción similar a una sección de vaso sana.

[0028] La poli(L-lactida) (PLLA) resulta atractiva como material de *stent* debido a su resistencia relativamente alta y a una rigidez a la temperatura del cuerpo humano, alrededor de 37 °C. Puesto que tiene una temperatura de transición vítrea de entre alrededor de 60 y 65 °C (*Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, marzo de 1998), permanece inflexible y rígida a la temperatura del cuerpo humano. Esta propiedad facilita la capacidad de un *stent* de mantener una luz en o cerca de un diámetro desplegado sin que se produzca un retroceso elástico significativo.

[0029] El PLLA presenta un tiempo de degradación *in vitro* de hasta 3 años (*Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, marzo de 1998; *Medical Device Manufacturing & Technology* 2005). El tiempo de degradación es el tiempo necesario para la pérdida de masa completa de una construcción de polímero, como por ejemplo un *stent*. El tiempo de degradación *in vivo* es más corto y depende del modelo animal. Además de un perfil de erosión, un *stent* de PLLA presenta perfiles asociados de peso molecular y de propiedades mecánicas (por ejemplo, resistencia). Como se ha demostrado anteriormente, la dependencia del tiempo de las propiedades mecánicas y la integridad mecánica son importantes en el tratamiento de un vaso enfermo. Las propiedades de degradación del PLLA por lo general no coinciden con lo que se necesita o desea para una aplicación de tratamiento concreta. Por ejemplo, es deseable que un *stent* de PLLA tenga un tiempo de degradación de alrededor de dos años (por ejemplo, de 22 a 26 meses) para una aplicación vascular coronaria, de alrededor de dieciocho meses (por ejemplo, de 16-20 meses) para una aplicación periférica (por ejemplo, arteria femoral superficial (AFS)) e inferior a un año para aplicaciones nasales. Para aplicaciones coronarias y periféricas, la resistencia radial debería mantenerse entre uno y seis meses, donde mantener la resistencia radial se refiere a la capacidad del *stent* de mantener la sección con *stent* a un diámetro de al menos un 50 % del diámetro desplegado original. Para aplicaciones coronarias y periféricas, el comienzo de la pérdida de integridad mecánica no debería producirse hasta al menos entre 2 y 4 meses, donde el comienzo de la pérdida de integridad mecánica corresponde a la rotura de los elementos estructurales.

[0030] Es deseable adaptar un *stent* de PLLA a diversas aplicaciones, de modo que presente el comportamiento de degradación apropiado según cada aplicación, sin cambiar significativamente la composición del *stent*. Las formas de realización de la presente invención se refieren al ajuste del comportamiento de degradación dependiente del tiempo de un *stent* de PLLA por medio de la inclusión de un monómero de L-lactida (LLA) en un cuerpo de *stent* compuesto de PLLA.

[0031] Las formas de realización del *stent* pueden incluir un cuerpo o andamiaje que está compuesto de PLLA con una pequeña cantidad dirigida de monómero de LLA. El cuerpo puede estar compuesto de una cantidad dirigida de LLA y el resto del cuerpo puede ser 100 % PLLA. De manera adicional, el cuerpo puede estar hecho de la cantidad dirigida de LLA, componentes adicionales y el resto del cuerpo de 100 % PLLA. El cuerpo puede ser 95 % en peso o superior y el resto del cuerpo la cantidad dirigida de LLA y, opcionalmente, los componentes adicionales. Los componentes adicionales pueden ser fármacos, polímeros o materiales de relleno, como por ejemplo partículas biocerámicas. La presente invención incluye formas de realización que excluyen los componentes adicionales o que excluyen uno o más de los componentes adicionales mencionados anteriormente.

[0032] En formas de realización adicionales, el cuerpo de *stent* de PLLA puede incluir, de manera adicional o alternativa, d-lactida, meso-lactida, glicólido, ácido láctico o sus oligómeros con un Mn inferior a 1000 g/mol. La concentración de estos monómeros adicionales puede ser la misma que la de los dados a conocer para la L-lactida.

[0033] El *stent* puede incluir además un revestimiento sobre el cuerpo o andamiaje. En una forma de realización, el revestimiento puede ser una mezcla de polímero y fármaco. Por ejemplo, el revestimiento puede ser poli(DL-lactida) y el fármaco podría ser un antiproliferativo como everolimus. El revestimiento puede estar exento de monómero de LLA salvo el desplazamiento o difusión accidentales de LLA al revestimiento.

[0034] Los oligómeros de PLLA de peso molecular bajo también pueden aumentar la velocidad de degradación y, en consecuencia, ajustar el comportamiento de degradación. No obstante, el aumento se debe principalmente a los grupos terminales ácidos que actúan de catalizadores para aumentar la velocidad de degradación del PLLA. En consecuencia, cuanto mayor sea el oligómero, mayor la fracción de peso de oligómero en el PLLA que se necesita. Por tanto, se necesita una fracción de peso de monómero de LLA mucho menor que la de un oligómero determinado para obtener un efecto similar al del oligómero. La fracción de peso alta de oligómero puede repercutir de manera negativa en las propiedades mecánicas del *stent*.

[0035] Se desconoce el efecto cualitativo y preciso de los monómeros de LLA en PLLA acerca del comportamiento de degradación. Por ejemplo, se desconoce la cantidad necesaria de monómero necesaria para obtener el comportamiento de degradación deseado. Ello puede al menos atribuirse parcialmente al hecho de que el comportamiento de degradación de un *stent* hecho a partir de un poliéster degradable semicristalino, como PLLA, es una función compleja de diversas propiedades del material y el cuerpo de *stent*. Dichas propiedades incluyen la velocidad de hidrólisis intrínseca del polímero (es decir, las reacciones de corte de la cadena de la cadena principal del polímero), el grado de cristalinidad, la morfología (tamaño y distribución de los dominios de cristalitas de la matriz amorfa), peso molecular (medido por la viscosidad inherente, el peso molecular medio en peso o en número) y parámetros del cuerpo de *stent* (patrón, dimensiones de los *struts*).

[0036] Por lo general, un polímero semicristalino puede que presente una resistencia y una tenacidad a la fractura insuficientes para proporcionar un tratamiento adecuado y seguro de un vaso sanguíneo. La fabricación del *stent* de la presente invención incluye un procesamiento que aumenta la resistencia y la tenacidad a la fractura del producto de *stent* final. Este procesamiento proporciona determinadas características que afectan al comportamiento de degradación, como por ejemplo la cristalinidad y la morfología. La resistencia y la tenacidad a la fractura aumentan mediante una orientación biaxial inducida de polímeros en dirección circular o circunferencial y axial, un intervalo concreto del grado de cristalinidad y unas cristalitas pequeños dispersados.

[0037] El *stent* está hecho a partir de un tubo de polímero de PLLA extrudido que se ha expandido radialmente y se ha estirado axialmente para proporcionar la orientación inducida. El tubo de polímero se expande mediante un moldeo por soplado, con un porcentaje de expansión radial de entre 200 % y 500 %, y un porcentaje de estiramiento axial de 20 % a 200 %. El tubo de PLLA extrudido presenta un porcentaje de estiramiento axial de 100 % a 400 %. El *stent* se forma a partir del tubo expandido mediante el corte por láser del tubo en su estado expandido.

[0038] De manera adicional, el proceso de moldeo por soplado se lleva a cabo de modo que dé lugar a pequeños cristalitas dispersados por una matriz amorfa. Antes de la expansión, el tubo se calienta hasta una temperatura entre 65 °C y 75 °C para ocasionar la formación de cristalitas más pequeños que mejoran la tenacidad a la fractura. El tubo se enfría por debajo de la temperatura de transición vítrea (Tg) tras la expansión para evitar un crecimiento de cristales mayor. El grado de cristalinidad es de 20-50 %. Con una cristalinidad por debajo de un 20 %, el cuerpo de *stent* puede que no presente suficiente resistencia, mientras que con una cristalinidad superior a un 50 % el cuerpo de *stent* puede que sea muy quebradizo. El peso molecular medio en número (Mn) de material de andamiaje del producto final (en g/mol) está entre 60 000 y 300 000 o, más restringidamente, entre 80 000 y 200 000.

[0039] Una sección transversal de un *strut* de ejemplo puede ser rectangular, por ejemplo 140 x 140 µm a 160 x 160 µm o que presente una superficie transversal entre 20 000 y 25 000 µm². Como se muestra más adelante, se espera que un contenido de LLA superior a 1 % en peso o superior a 2 % en peso dé lugar a un *stent* que no mantenga la resistencia radial ni la resistencia mecánica durante suficiente tiempo para lograr un tratamiento eficaz de una sección enferma de un vaso.

[0040] El monómero de LLA puede dispersarse en forma de polvo o de partículas concretas en todo o una parte de un cuerpo de *stent*. El tamaño de dichas partículas puede ser inferior a 100 nm, entre 100 nm y 1000 nm o superior a 1000 nm, donde el tamaño puede referirse al diámetro o a otra longitud característica. De manera alternativa, el monómero de LLA puede mezclarse o disolverse a nivel molecular con el PLLA.

[0041] Se ha observado a partir de estudios *in vitro* e *in vivo* de degradación de *stents* de PLLA con monómero L-lactida, que se tratan más adelante, que el LLA proporciona un aumento drástico e inesperado de la velocidad de degradación del *stent*, en concreto por encima de alrededor de 1 % en peso. Los *stents* que presentan composiciones de monómero por encima de alrededor de 1 % en peso de LLA pierden resistencia mecánica, pierden integridad mecánica y se erosionan muy rápido para lograr un tratamiento eficaz en aplicaciones coronarias y periféricas. De manera adicional, la baja concentración de LLA resulta ventajosa puesto que el efecto del monómero dispersado en el polímero no tiene efecto alguno o tiene un efecto mínimo en las propiedades mecánicas del polímero.

[0042] De manera adicional, es importante que el monómero de LLA esté dispersado de manera uniforme o de manera sustancialmente uniforme por el PLLA del *stent* para proporcionar un comportamiento de degradación uniforme por el cuerpo del *stent*. Se ha observado que, para concentraciones tan bajas de monómero de LLA, la uniformidad de distribución depende en gran medida del modo de mezclar o dispersar el LLA. En consecuencia, las formas de realización adicionales incluyen un método de mezclar el LLA en el material de *stent* de PLLA.

[0043] Los estudios *in vitro* e *in vivo* de comportamiento de degradación pueden usarse para evaluar la influencia de la concentración de monómero de LLA sobre el comportamiento de degradación de un *stent* de PLLA. Asimismo, la influencia puede evaluarse por medio de modelos teóricos.

[0044] Un modelo de degradación hidrolítica para poliésteres alifáticos presenta la forma $M_n(t) = M_n(0) \exp(-Kt)$, donde $M_n(t)$ es el peso molecular medio en número en un tiempo t , $M_n(0)$ es el peso molecular medio en número en $t=0$ y K es la constante de velocidad de degradación hidrolítica. Pitt, C.G., *J. of Applied Polymer Science* 26, 3779-3787 (1981); Pitt, C.G., *Biomaterials* 2, 215-220 (1981); Weir, N.A., *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: J. of Engineering in Medicine* 218, 307-319 (2004); Weir, N.A., *Part H: J. of Engineering in Medicine* 218, 321-330 (2004). Las suposiciones inherentes al modelo son razonables siempre que no se haya producido la pérdida de masa, puesto que la pérdida de masa afectaría a las concentraciones de agua y a los grupos terminales carboxílicos de la muestra. La ecuación también puede escribirse del siguiente modo: $\ln [M_n(t)/M_n(0)] = -Kt$. Por tanto, al representar los datos para $M_n(t)/M_n(0)$ frente a t en un gráfico log-lineal, puede que se infiera la velocidad de degradación hidrolítica a partir de la pendiente de los puntos conectados.

[0045] Se han generado datos de degradación *in vitro* e *in vivo* para *stents* de PLLA con diferentes concentraciones de monómero de LLA para investigar su impacto en el comportamiento de degradación de un *stent* de PLLA. Los datos *in vivo* se obtuvieron por medio de un modelo animal. Los parámetros y el comportamiento que se han controlado incluyen el M_n , la resistencia radial, la aparición de grietas o fracturas en los *struts* del *stent* (integridad estructural/mecánica) y el tiempo de degradación. En todos los estudios, el *stent* se procesa del modo descrito en la presente memoria. Los parámetros de los *stents* se muestran en la Tabla 1 a continuación. Los *stents* incluían un revestimiento sobre un andamiaje compuesto de poli(DL-lactida) y Everolimus.

Tabla 1. Resumen de parámetros de *stent* en estudios de degradación

Característica	Valor
Polímero cadena principal (PLLA)	
Mw	180 000-200 000
Mn	90 000-100 000
Masa de <i>stent</i> (longitud 18 mm)	9,0 mg
Masa / unidad de longitud	0,5 mg /mm
Cristalinidad	45 % (medido por DSC)
Sección transversal <i>strut</i>	150 micrómetros x 150 micrómetros
Espesor revestimiento	3 micrómetros
Masa revestimiento	308 µg (1:1 polímero:Everolimus)
Polímero revestimiento	
Mw	66 000
Mn	39 000
Moldeo por solplado:	
Porcentaje de expansión radial	400 %
Porcentaje de alargamiento axial	20 %
Mecanizado por láser	120 fs láser

[0046] Los estudios *in vitro* se llevaron a cabo en una solución salina fosfatada (tampón PBS) a 37 °C. El M_n del *stent* se midió por GPC por medio de estándares de poliestireno. El modelo animal para los estudios *in vivo* fue mini cerdo de Yucatán ____.

[0047] En el estudio *in vitro*, la dependencia del Mn del tiempo se representa en forma de $\ln[Mn(t)/Mn(0)]$ frente al tiempo para evaluar la capacidad predictiva del modelo de degradación hidrolítica. El modelo se usa después para evaluar el efecto de LLA en la degradación de PLLA.

[0048] En los estudios *in vitro*, también se midió el Mn en función del tiempo para *stents* de PLLA que presentaban diferentes concentraciones de monómero de LLA. En dichos estudios, el monómero de LLA se añadió a la resina de PLLA del modo descrito en la presente memoria. La FIG. 2 representa un gráfico de $\ln[Mn(t)/Mn(0)]$ frente al tiempo de este conjunto para cuatro grupos de *stents*: nominal (0,05 % en peso de LLA), 0,2 % en peso de LLA, 0,55 % en peso de LLA, 1 % en peso de LLA y 3,3 % en peso de monómero de LLA en PLLA.

[0049] Los datos para cada concentración se ajustan con una línea recta, cuya pendiente proporciona la constante de velocidad, K, del modelo de degradación. La constante de velocidad, K, para cada concentración de monómero de LLA se resume en la Tabla 2 y en la FIG. 3.

Tabla 2. Constante de velocidad K para el modelo de degradación a partir de datos *in vitro*

Grupo <i>stent</i> : % en peso de LLA	$k \times 10^3$ (días ⁻¹)	R ²
Nominal	1,9	0,962
0,2	3,0	0,972
0,55	7,2	0,969
1	13,4	0,960
3,3	48,8	0,989

[0050] Se proporciona el coeficiente de determinación, R², para cada grupo de datos para evaluar la previsibilidad del modelo de degradación lineal. Cuanto más cerca esté R² de 1, mayor fiabilidad tendrá la capacidad predictiva del modelo. Los datos de la Tabla 2 muestran un efecto drástico e inesperado del contenido de monómero de LLA sobre la degradación del *stent*. Por ejemplo, cuando la concentración de LLA aumenta de cerca de 0 a 0,55 % en peso, K aumenta cerca de tres veces y, desde cerca de 0 a 1 % en peso, la constante de velocidad aumenta cerca de seis veces. Las diferencias de cambio de peso molecular con el tiempo a medida que aumenta la concentración de LLA son igual de drásticas. La Tabla 3 muestra el porcentaje de descenso de Mn y el Mn en puntos en el tiempo en función de las predicciones del modelo para 1 % en peso de LLA para el segundo conjunto de datos.

Tabla 3. Cambio de peso molecular con el tiempo para PLLA con 1 % en peso de PLLA

Días	Descenso de Mn	Mn
20	23 %	77 k
40	41 %	59 k
60	55 %	45 k
80	65 %	35 k
120	80 %	20 k

[0051] Como se ha indicado anteriormente, la pérdida de integridad mecánica comienza antes de la pérdida de masa. Asimismo, la pérdida de resistencia radial se produce antes o al mismo tiempo que la pérdida de integridad mecánica. En el peso molecular de enmarañamiento, alrededor de 17 000, el polímero ya no tiene propiedades mecánicas y se desintegra sometido a una carga aplicada. El *stent* pierde integridad mecánica mucho antes de llegar al peso molecular de enmarañamiento.

[0052] Como se ha indicado anteriormente, se espera que el comienzo *in vitro* de pérdida de masa sea un límite máximo para la degradación *in vivo*, es decir, que la pérdida de masa empiece antes *in vivo*. Asimismo, el comienzo de pérdida de integridad mecánica y la pérdida de resistencia radial también podrían producirse antes *in vivo* que *in vitro*. La Tabla 4 muestra datos *in vivo* e *in vitro* de pérdida de masa para un *stent* de PLLA sin monómero de LLA. La diferencia en el tiempo en que comienza la pérdida de masa y la diferencia en el grado de pérdida es significativa.

Tabla 4. Comparación de pérdida de masa *in vitro* e *in vivo* para *stent* de PLLA sin monómero de LLA

Tiempo (meses)	Pérdida de masa <i>in vitro</i>	Pérdida de masa <i>in vivo</i>
9	0 %	20 %
12	0 %	30 %
18	-	35 %
21	9 %	-

[0053] Para aplicaciones coronarias y periféricas, se cree que la integridad mecánica debería permanecer intacta durante al menos entre 2 y 4 meses sin fracturas graves (por ejemplo, rotura de *struts*) tras la implantación para

permitir la incorporación del *stent* en la pared del vaso. De manera adicional, se cree que la resistencia radial debería mantenerse durante alrededor de 1 mes para evitar una remodelación negativa. Se espera que la resistencia radial se pierda antes que la integridad mecánica y se espera que el comienzo de la pérdida de integridad mecánica se inicie antes de la pérdida de masa. El comienzo de la pérdida de integridad mecánica viene precedido de la formación de grietas en el *stent*. Por tanto, en función de estos datos *in vitro*, la concentración de LLA debería ser inferior a 1 % en peso para que el *stent* mantenga la resistencia radial y la integridad mecánica durante los tiempos deseados para aplicaciones coronarias y periféricas.

[0054] En otro conjunto de estudios *in vitro*, se estudiaron grupos de *stents* con cerca de 0 % en peso, 0,2 % en peso, 0,55 % en peso, 1 % en peso y alrededor de 3 % en peso de LLA en PLLA y se realizó su seguimiento a lo largo de un periodo de cuatro meses. En estos estudios, se realizó un seguimiento de la resistencia radial y la integridad del *stent*. La Tabla 5 resume el cambio observado en la resistencia radial y la integridad mecánica tras probar la resistencia radial de los diferentes grupos. Como se muestra en la Tabla 5, para cerca de 0 % en peso, 0,2 % en peso y 0,55 % en peso de LLA, la resistencia radial se mantiene hasta pasados 4 meses y no se observaron fracturas hasta pasados 4 meses. Para 1 % en peso de LLA, la resistencia radial mostró una disminución constante entre alrededor de 1 mes y medio y alrededor de 3 meses. El descenso de resistencia radial podría producirse más pronto *in vivo*. De manera adicional, las fracturas significativas a los 42 días solo indican una pérdida temprana de resistencia radial e integridad mecánica. Estos resultados indican que un *stent* con más de 1 % en peso de LLA es, con toda probabilidad, poco adecuado para aplicaciones coronarias o periféricas. El descenso de resistencia radial y las fracturas significativas en el *stent* con alrededor de un 3 % de LLA indican que un *stent* de PLLA con esta concentración es totalmente inadecuado.

Tabla 5. Resistencia radial e integridad mecánica de *stents* de PLLA con diferente contenido de monómero de LLA

Contenido de LLA (% en peso)	Resistencia radial	Integridad mecánica
0,05	se mantiene hasta pasados 4 meses (126 días)	sin fracturas hasta pasados 4 meses (126 días)
0,2	se mantiene hasta pasados 4 meses (126 días)	sin fracturas hasta pasados 4 meses (126 días)
0,55	se mantiene hasta pasados 4 meses (126 días)	sin fracturas hasta pasados 4 meses (126 días)
1,0	disminución constante entre ~1 mes y medio y alrededor de 3 meses	se observaron segmentos de <i>stent</i> en pedazos a los 42 días
~ 3	disminución constante empezando a alrededor de las 2 semanas	se observaron segmentos de <i>stent</i> en pedazos a los 14 días

[0055] Los resultados preclínicos *in vivo* (animales) de grupos de *stent* con 0 % en peso, 0,1 % en peso, 0,4 % en peso de LLA, aproximadamente 0,6 % en peso de LLA, 1 % en peso de LLA y 3,8 % en peso de LLA se han obtenido para hasta 28 días tras la implantación. Para *stents* con 0,4 % en peso de LLA y aproximadamente 0,6 % no se observaron fracturas a los 28 días tras la implantación. Para *stents* con 1 % en peso de LLA, se observaron fracturas a los 28 días tras la implantación. Para *stents* con 3,8 % en peso de LLA, hubo fracturas significativas solo a los 7 días y el *stent* se rompió en pedazos tras 28 días.

[0056] El inventor ha observado que la formación de un tubo de PLLA que se pretenda que tenga entre 0,05 – 0,5 % en peso de LLA mediante la mezcla mecánica de la cantidad necesaria de LLA en PLLA no da lugar a tubos con una mezcla uniforme de LLA. Se observaron grandes variaciones de la concentración de LLA entre *stents* formados a partir de tubos de este modo.

[0057] Se proporcionan dos métodos que dan lugar a una mezcla uniforme con una concentración constante de monómero de LLA en diferentes tubos y *stents* fabricados a partir de este. El primer método incluye la realización de una mezcla madre de mezcla de PLLA y LLA con concentraciones de LLA superiores a la concentración objetivo. La mezcla madre se realiza al disolver LLA y PLLA en un disolvente como cloroformo. El cloroformo se evapora para formar la mezcla madre que es una mezcla uniforme de PLLA y LLA. A continuación, la mezcla madre se mezcla mediante procesamiento por fusión, como por ejemplo en una extrusora, con una cantidad suficiente de PLLA para obtener la concentración objetivo de LLA. El método está ilustrado por el siguiente ejemplo:

Etapas 1: se disuelven 2g de monómero de LLA y 8 g de PLLA en 400 ml de cloroformo

Etapas 2: se evapora cloroformo para formar una mezcla uniforme de PLLA y LLA con 25 % en peso de LLA.

Etapas 3: se mezcla 25 % en peso de mezcla de LLA en una extrusora con 4 kg de PLLA para obtener 0,5 % en peso de LLA en PLLA.

El segundo método de preparación de una mezcla uniforme de LLA en PLLA incluye la disolución de LLA en un disolvente como cloroformo para formar una solución y la pulverización de la solución en sedimentos de PLLA. Se retira el disolvente, dejando el LLA depositado en los sedimentos de PLLA. Los sedimentos de PLLA se procesan por fusión en una extrusora, por ejemplo, para formar tubos con la concentración objetivo de LLA en PLLA. El método está ilustrado por el siguiente ejemplo:

5

Etapa 1: se disuelven 0,5 g de LLA en 100 ml de metanol anhidro para formar una solución.

Etapa 2: se pulveriza la solución en 1 kg de sedimentos de PLLA y se agita.

Etapa 3: se colocan los sedimentos en una estufa de vacío para retirar el disolvente.

10

Etapa 4: se colocan los sedimentos en una extrusora y se forma un tubo con 0,5 % en peso de LLA.

REIVINDICACIONES

- 5 1. *Stent* para tratar una sección enferma de un vaso sanguíneo, que comprende un andamiaje polimérico que comprende poli(L-lactida) y entre 0,05 y 0,5 % en peso de monómero de L-lactida mezclado, dispersado o disuelto dentro de la poli(L-lactida), en el que la cristalinidad de la poli(L-lactida) está entre 20-50 %, y en el que el peso molecular medio en número de la poli(L-lactida) está entre 60 000 y 300 000, en relación con los estándares de poliestireno.
- 10 2. *Stent* según la reivindicación 1, en el que el andamiaje comprende más de 95 % en peso de poli(L-lactida).
3. *Stent* según la reivindicación 1, en el que el andamiaje está compuesto de un patrón de *struts*, incluyendo el patrón una pluralidad de anillos cilíndricos conectados mediante *struts* de enlace.
- 15 4. *Stent* según la reivindicación 3, en el que los *struts* presentan una sección transversal rectangular, siendo la superficie transversal de entre 20 000 y 25 000 μm^2 .
5. *Stent* según la reivindicación 1, en el que el andamiaje presenta una orientación de cadena de polímeros inducida mediante la expansión radial de un tubo entre 200-500 % y la formación del *stent* a partir de este.
- 20 6. *Stent* según la reivindicación 1, en el que la L-lactida está en forma de partículas con un tamaño entre 100 y 1000 nm.

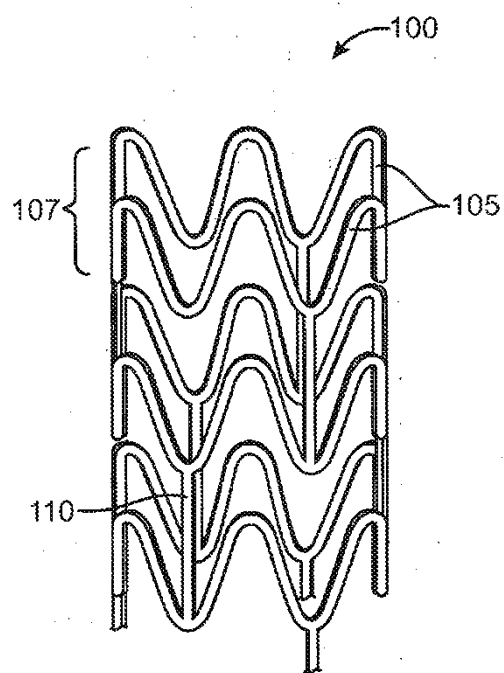


FIG. 1

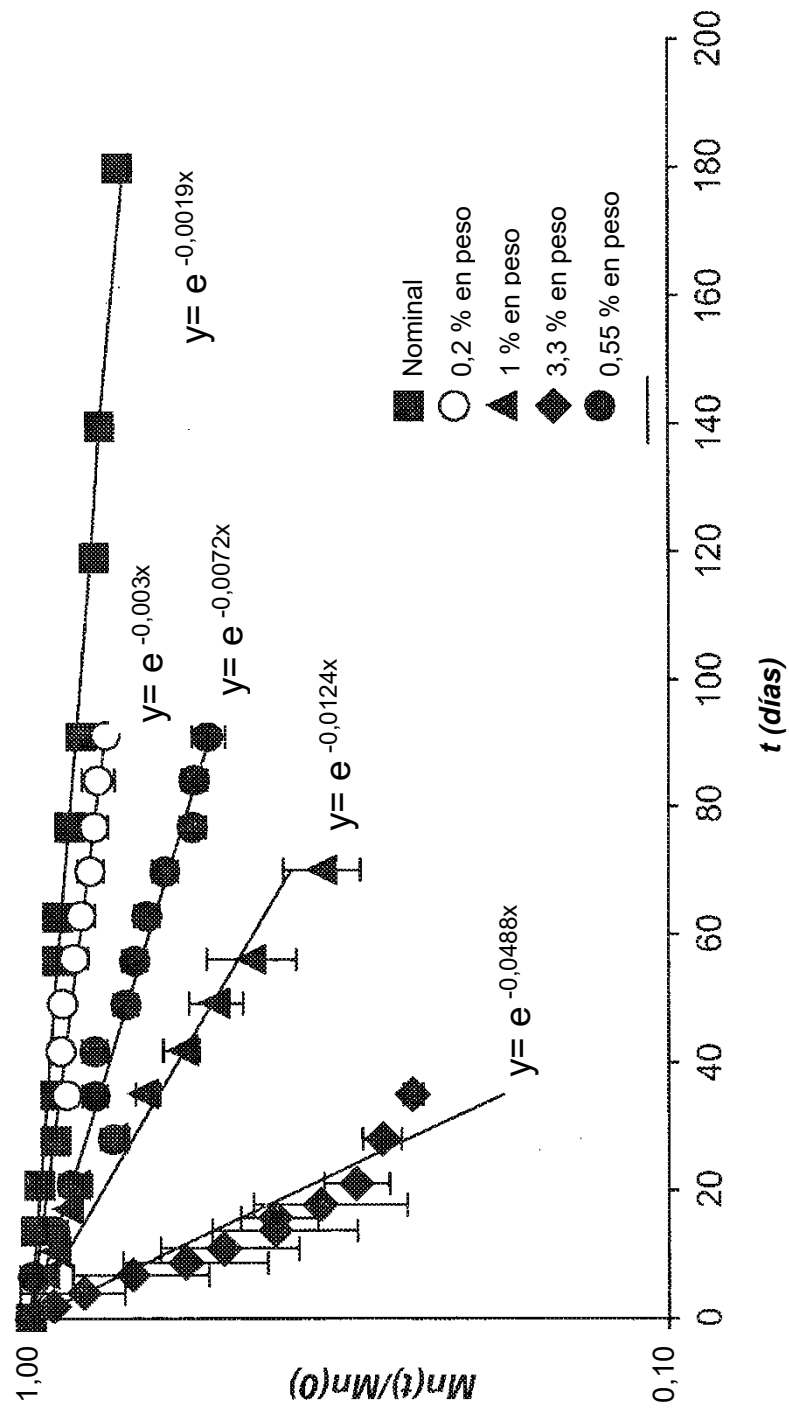


FIG. 2

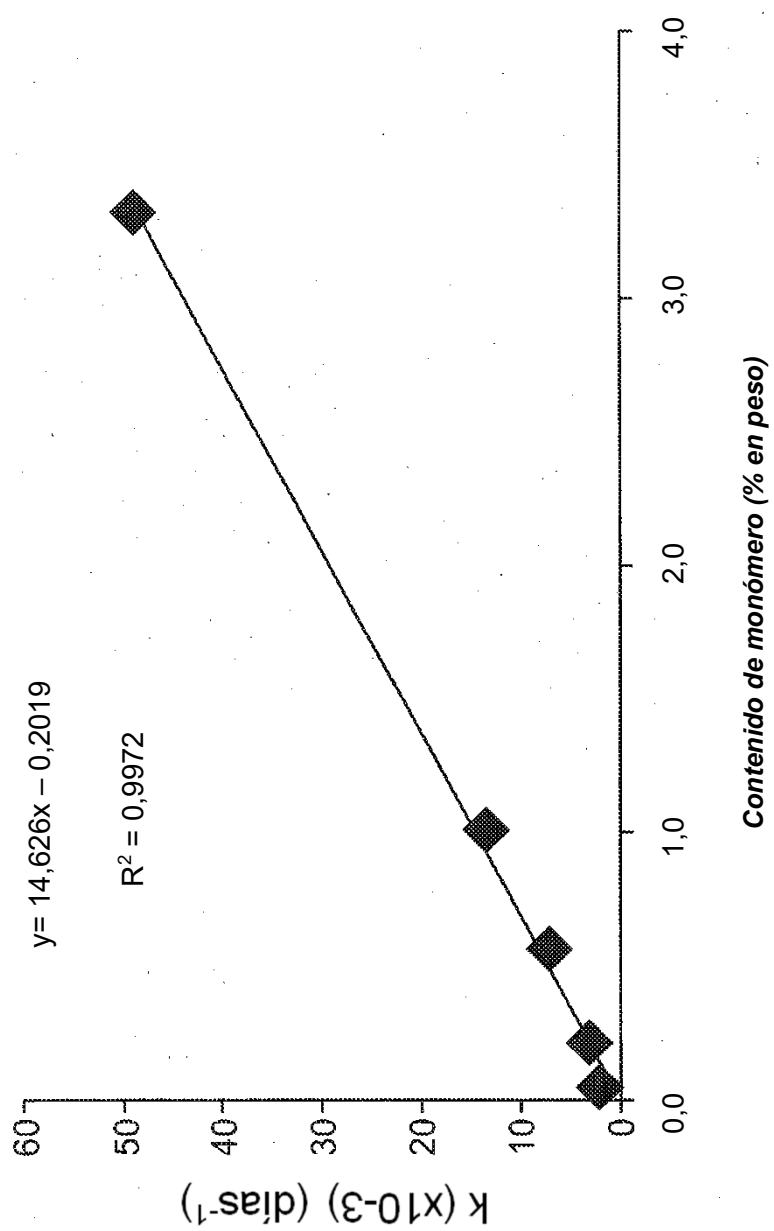


FIG. 3