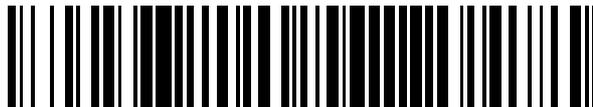


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 207**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/04** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

**A61L 31/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2011 E 11707253 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2552504**

54 Título: **Método para fabricar un stent de poli(L-láctido) con velocidad de degradación ajustable**

30 Prioridad:

**31.03.2010 US 751773**

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

**11.02.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WANG, YUNBING y  
MA, XIAO**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 559 207 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 fabricar un *stent* de poli(L-láctido) con velocidad de degradación ajustable

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

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

Descripción del estado de la técnica

15 **[0002]** La presente invención hace referencia a endoprótesis expandibles de forma radial, que se adaptan para ser implantadas en un lumen corporal. Una "endoprótesis" se corresponde con un dispositivo artificial que se coloca dentro del cuerpo. Un "lumen" hace referencia a una cavidad de un órgano tubular tal como un vaso sanguíneo. Un *stent* es un ejemplo de dicha endoprótesis. Los *stents* son dispositivos de forma generalmente cilíndrica, que funcionan para mantener abierto y a veces expandir un segmento de un vaso sanguíneo u otro lumen anatómico tal como tractos urinarios y conductos biliares. Los *stents* se utilizan normalmente en el  
20 tratamiento de estenosis aterosclerótica en vasos sanguíneos. "Estenosis" hace referencia al estrechamiento o constricción de una vía u orificio corporal. En tales tratamientos, los *stents* refuerzan los vasos sanguíneos del cuerpo e impiden la reestenosis tras la angioplastia en el sistema vascular. "Reestenosis" hace referencia a la recurrencia de estenosis en un vaso sanguíneo o válvula cardíaca después de haber sido tratada (como mediante angioplastia de balón, colocación de un *stent*, o valvuloplastia) con un éxito aparente.

25 **[0003]** Los *stents* están normalmente compuestos de andamiaje que incluye un patrón o red de elementos estructurales interconectados o puntales, formados a partir de cables, tubos o láminas de material enrollado en forma cilíndrica. Este andamiaje recibe su nombre debido a que mantiene abierta de forma física y, si se desea, expande la pared de la vía. Normalmente, los *stents* son capaces de comprimirse o contraerse sobre un catéter de forma que puedan administrarse e implementarse en un lugar de tratamiento.  
30

**[0004]** La administración incluye la inserción del *stent* por pequeños lúmenes mediante el uso de un catéter y su transporte al lugar del tratamiento. La implementación incluye la expansión del *stent* a un diámetro mayor una vez que se encuentra en la ubicación deseada. La intervención mecánica con *stents* ha reducido la tasa de reestenosis en comparación con la angioplastia con balón. Sin embargo, la reestenosis sigue siendo un problema significativo. Cuando sí que se da reestenosis en el segmento con *stent*, su tratamiento puede ser desafiante, ya que las opciones clínicas son más limitadas que para aquellas lesiones que se trataron únicamente con balón.  
35

**[0005]** Los *stents* se utilizan no solo para intervención mecánica sino también como vehículos para proporcionar terapia biológica. La terapia biológica utiliza *stents* liberadores de fármacos para administrar de forma local una sustancia terapéutica. La sustancia terapéutica también puede mitigar una respuesta biológica adversa a la presencia del *stent*. Concentraciones eficaces en el sitio tratado requieren una administración de fármacos sistémica que normalmente produce efectos secundarios adversos o incluso tóxicos. La administración local es un método de tratamiento preferido porque administra niveles de medicación totales menores que los métodos sistémicos, pero concentra el fármaco en un sitio específico. Por lo tanto, la administración local produce menos efectos secundarios y se consiguen mejores resultados.  
40  
45

**[0006]** Un *stent* liberador de fármacos puede fabricarse mediante el revestimiento de la superficie bien de un andamiaje metálico o polimérico con un portador polimérico que incluye un fármaco o agente activo o bioactivo. El andamiaje polimérico puede también servir como portador de un fármaco o agente activo.  
50

**[0007]** El *stent* debe ser capaz de satisfacer determinados requisitos mecánicos. El *stent* debe presentar suficiente resistencia radial para ser capaz de soportar cargas estructurales, concretamente fuerzas de compresión radiales, impuestas sobre el *stent* cuando soporta las paredes de un vaso sanguíneo. Una vez se ha expandido, el *stent* debe proporcionar de forma adecuada apoyo al lumen durante un tiempo requerido para el tratamiento a pesar de las diferentes fuerzas que puede que tenga que soportar, incluida la carga cíclica inducida por el bombeo del corazón. Además, el *stent* debe poseer suficiente flexibilidad con una determinada resistencia a la fractura.  
55

**[0008]** Los *stents* realizados a partir de materiales bioestables o no erosionables, tal como metales, se han convertido en el tratamiento estándar para la intervención percutánea coronaria (ICP) así como aplicaciones periféricas, tal como la arteria femoral superficial (AFS), puesto que se ha demostrado que dichos *stents* son capaces de impedir un retroceso temprano y posterior y reestenosis.  
60

**[0009]** Con el fin de no afectar a la curación de un vaso sanguíneo afectado, la presencia del *stent* es necesaria  
65

únicamente durante un periodo de tiempo limitado. Existen determinadas desventajas ante la presencia de un implante permanente en un vaso sanguíneo tal como un desajuste en la adaptabilidad entre el *stent* y el vaso sanguíneo y riesgo de episodios embólicos. Para paliar tales desventajas, el *stent* puede realizarse a partir de materiales que se erosionan o desintegran a través de su exposición a condiciones dentro del cuerpo. Por lo tanto, las partes del *stent* que se pueden erosionar pueden desaparecer de la región del implante una vez se ha completado el tratamiento, dejando un vaso sanguíneo sano. Los *stents* fabricados a partir de materiales biodegradables, bioabsorbibles y/o bioerosionables tales como polímeros bioabsorbibles pueden configurarse para que se erosionen completamente solo después de que su utilidad clínica haya terminado.

**[0010]** Al igual que un *stent* duradero, un *stent* biodegradable debe cumplir los requisitos mecánicos que dependen del tiempo. Por ejemplo, debe presentar permeabilidad durante un periodo de tiempo mínimo. Sin embargo, también es importante que un *stent* biodegradable se degrade completamente del lugar del implante dentro de un periodo de tiempo determinado. Un material biodegradable que puede proporcionar los requisitos mecánicos puede no poseer el tiempo de degradación deseado o necesario. Además, el tiempo de degradación deseado o necesario varía entre los tipos de aplicaciones, es decir, coronaria o periférica.

**[0011]** BENDIX D: "Chemical synthesis of polylactide and its copolymers for medical applications", *POLYMER DEGRADATION AND STABILITY*, BARKING, GB, vol. 59, n.º 1-3, 1 enero 1998 (1998-01-01), páginas 129-135, expone un método para fabricar un *stent* que comprende: la obtención de un material de polímero PLLA con un contenido de monómero LLA superior al 4 % en peso; el procesamiento del polímero PLLA para reducir el contenido de monómeros a no más del 2 % en peso; y la realización de un cuerpo de *stent* polimérico a partir del PLLA procesado. Donde el procesamiento comprende un proceso de extracción por solvente líquido, donde la exposición del material de polímero PLLA extrae el monómero LLA del material.

**[0012]** TAMMELA T L J ET AL: "Biodegradable urethral stents", *BJU INTERNATIONAL*, vol. 92, n.º 8, 28 octubre 2003 (2003-10-28), páginas 843-850, expone un método para fabricar un *stent* que comprende: la realización de material de polímero PLLA con una reacción de polimerización de monómeros LLA y la realización de un cuerpo de *stent* polimérico a partir del material de polímero PLLA.

### 30 SUMARIO DE LA INVENCION

**[0013]** La presente invención está dirigida a un método para fabricar un *stent* según se define en las reivindicaciones.

**[0014]** Las siguientes formas de realización representan limitaciones específicas de la forma de realización definida en las reivindicaciones.

**[0015]** Entre las formas de realización adicionales de la presente invención se incluye un método para realizar un *stent* que comprende: la selección de una temperatura de reacción entre 120-180 °C de una reacción de polimerización de monómero LLA a PLLA; la selección de un contenido de monómero LLA objetivo para el material de polímero PLLA a partir de la reacción de polimerización entre 0,5 a 2 % en peso; la ejecución de la reacción de polimerización durante diferentes tiempos de reacción con el fin de determinar un tiempo de reacción objetivo que proporcione un material de polímero PLLA con el contenido de monómero LLA objetivo; la realización del material de polímero PLLA con el contenido de monómero LLA objetivo a partir de la reacción de polimerización a la temperatura de reacción objetivo durante el tiempo de reacción objetivo; y la realización de un *stent* a partir del material de polímero PLLA con el monómero LLA objetivo.

**[0016]** Entre las formas de realización adicionales de la presente invención se incluye un método para realizar un *stent* que comprende: la selección de un tiempo de reacción entre 1 - 100 h de una reacción de polimerización de monómero LLA a PLLA; la selección de un contenido de monómero objetivo del material de polímero PLLA a partir de la reacción de polimerización entre 0,5 a 2 % en peso; la ejecución de la reacción de polimerización con diferentes temperaturas de reacción entre 120-180 °C con el fin de determinar una temperatura de reacción objetivo que proporcione el contenido de monómero LLA objetivo; la realización del material de polímero PLLA con el contenido de monómero LLA objetivo a partir de la reacción de polimerización a la temperatura de reacción objetivo durante el tiempo de reacción objetivo; y la realización de un *stent* a partir del material de polímero PLLA con el contenido de monómero objetivo.

### 50 BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

60 **[0017]**

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

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

65 La fig. 3 representa un gráfico de unas constantes de velocidad de degradación frente a la concentración de

monómero L-láctido según los datos de la fig. 2.

La fig. 4 representa la dependencia de la conversión del monómero según el tiempo de reacción de la polimerización en masa de L-láctido a temperaturas diferentes.

## 5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

**[0018]** Las arterias coronarias hacen referencia generalmente a arterias que bifurcan la aorta para suministrar al músculo del corazón sangre oxigenada. Las arterias periféricas hacen referencia generalmente a vasos sanguíneos fuera del corazón y del cerebro.

**[0019]** Tanto en enfermedades arteriales coronarias como en enfermedades arteriales periféricas, las arterias se endurecen y estrechan o se ven afectadas por estenosis y limitan el flujo sanguíneo. En el caso de las arterias coronarias, el flujo sanguíneo se limita al corazón, mientras que en las arterias periféricas el flujo sanguíneo está limitado hacia los riñones, el estómago, los brazos, las piernas y los pies. El estrechamiento se produce por la acumulación de colesterol y otro material, denominado placa, en las paredes internas del vaso sanguíneo. Dichas partes estrechadas o afectadas por estenosis se denominan normalmente lesiones. Las enfermedades arteriales también incluyen la recurrencia de estenosis o reestenosis que se da después de un tratamiento de angioplastia. Aunque probablemente existen diferentes mecanismos que llevan a la reestenosis de las arterias, uno importante es la respuesta inflamatoria, que induce la proliferación de tejido alrededor del sitio de la angioplastia. La respuesta inflamatoria puede estar provocada por la expansión del balón utilizado para abrir el vaso sanguíneo o si se coloca un *stent*, por el material extraño del propio *stent*.

**[0020]** Las formas de realización de la presente invención son aplicables al tratamiento de enfermedades coronarias y periféricas en arterias coronarias y diferentes vasos sanguíneos periféricos, entre los que se incluyen la arteria femoral superficial, la arteria ilíaca y la arteria carótida. Las formas de realización se aplican además a diferentes tipos de *stent*, tal como *stents* autoexpandibles y expandibles con balón. Las formas de realización se aplican además a diferentes diseños de *stent* entre los que se incluyen estructuras de andamiaje formadas a partir de tubos, estructuras de cables y estructuras de malla tejida.

**[0021]** En formas de realización de la presente invención, un *stent* incluye una pluralidad de anillos cilíndricos conectados o acoplados con elementos de unión. Cuando se implementa en una sección de un vaso sanguíneo, los anillos cilíndricos son el soporte de carga y soportan la pared del vaso sanguíneo con un diámetro expandido o un intervalo de diámetro debido a las fuerzas cíclicas en el vaso sanguíneo. El soporte de carga hace referencia al soporte de la carga impuesta por las fuerzas radiales dirigidas interiormente. Los elementos estructurales, tal como los elementos de unión o puntales, no son soportes de carga, y sirven para mantener la conectividad entre los anillos. Por ejemplo, un *stent* puede incluir un andamiaje compuesto de un modelo o red de elementos estructurales o puntales interconectados.

**[0022]** La fig. 1 representa una vista de un *stent* de ejemplo 100. En algunas formas de realización, un *stent* puede incluir un cuerpo, un segmento principal, o andamiaje con un patrón o red de elementos estructurales interconectados 105. El *stent* 100 puede formarse a partir de un tubo (no mostrado). La fig. 1 ilustra características que no son típicas de muchos modelos de *stent* que incluyen anillos cilíndricos 107 conectados mediante elementos de unión 110. Tal y como se ha mencionado anteriormente, los anillos cilíndricos son soportes de carga puesto que proporcionan una fuerza dirigida de forma radial para soportar las paredes de un vaso sanguíneo. Los elementos de unión funcionan normalmente para fijar los anillos cilíndricos de forma conjunta.

**[0023]** El modelo estructural en la fig. 1 se presenta meramente de ejemplo y sirve para ilustrar la estructura básica y las características de un modelo de *stent*. Un *stent* tal como el *stent* 100 puede fabricarse a partir de un tubo polimérico o una lámina enrollando y uniendo la lámina para formar el tubo. Un tubo o lámina puede formarse mediante extrusión o moldeado por inyección. Un modelo de *stent*, tal como el representado en la fig. 1 puede fabricarse sobre un tubo o lámina con una técnica tal como corte por láser o grabado químico. A continuación, se puede corrugar el *stent* sobre un balón o catéter para su administración en un lumen corporal.

**[0024]** El mecanismo dominante de degradación de polímeros biodegradables es la hidrólisis química del elemento principal inestable hidrolíticamente. En un polímero de erosión en masa, el polímero se degrada químicamente y se pierde material de todo el volumen de polímero. Al tiempo que el polímero se degrada, el peso molecular disminuye. La reducción del peso molecular va seguida de una reducción de las propiedades mecánicas y, a continuación, pérdida de masa o erosión. La disminución de las propiedades mecánicas tiene como resultado finalmente una pérdida de integridad mecánica demostrada por la fragmentación del dispositivo. Se produce el ataque enzimático y la metabolización de los fragmentos, lo que da como resultado una pérdida rápida de masa del polímero.

**[0025]** El tratamiento de la enfermedad arterial con un *stent* de la presente invención presenta propiedades dependientes una vez se ha implantado que permiten el tratamiento y la curación de una sección enferma del

vaso sanguíneo. En concreto, el peso molecular, las propiedades mecánicas, la integridad mecánica y el cambio en la masa con el tiempo. Después de su utilización en una sección de la arteria enferma, el *stent* soporta la sección con un diámetro aumentado durante un periodo de tiempo. Debido a una disminución en el peso molecular, la resistencia radial disminuye hasta el punto de que el *stent* ya no puede soportar las paredes de la sección del vaso sanguíneo. La "resistencia radial" de un *stent* se define como la presión a la que un *stent* experimenta una deformación irrecuperable. La pérdida de resistencia radial va seguida de un descenso gradual de la integridad mecánica.

**[0026]** La integridad mecánica hace referencia al tamaño, forma y conectividad de los elementos estructurales del *stent*. Por ejemplo, la forma hace referencia a la forma generalmente tubular del *stent* formado mediante anillos con forma cilíndrica conectados mediante elementos de unión del modelo. La integridad mecánica comienza a perderse cuando aparecen fracturas o se propagan en elementos estructurales del *stent* debido a la degradación química (descenso del peso molecular). Se da una pérdida adicional de la integridad mecánica cuando existe rotura o pérdida de la conectividad de los elementos estructurales.

**[0027]** La necesidad clínica inicial de cualquier *stent* es proporcionar apoyo mecánico para mantener la permeabilidad o mantener un vaso sanguíneo abierto con el diámetro de implementación o cercano a este. La permeabilidad proporcionada por el *stent* permite que el segmento del vaso sanguíneo con *stent* esté sometido a un remodelado positivo con un diámetro de utilización aumentado. Al mantener la permeabilidad del segmento con *stent* en esta etapa, el *stent* impide el remodelado negativo. El remodelado hace referencia generalmente a cambios estructurales en la pared del vaso sanguíneo que mejoran su capacidad de soporte de carga de forma que la pared del vaso sanguíneo en la sección con *stent* pueda mantener un diámetro aumentado en ausencia de un soporte de *stent*. Se necesita un periodo de permeabilidad con el fin de obtener un remodelado positivo permanente.

**[0028]** Durante este periodo, el *stent* inhibe o impide la función pulsátil natural del vaso sanguíneo. La estructura de *stent* impide el retroceso y mantiene un lumen circular mientras que se remodela el vaso sanguíneo y se moldea a sí mismo con el diámetro con *stent*, lo que corresponde al remodelado positivo. Un retroceso temprano antes de que tenga lugar el suficiente modelado puede dar lugar a un remodelado negativo, haciendo referencia al moldeado del *stent* con un diámetro significativamente menor que el diámetro con *stent* original, por ejemplo, 50 % o menor que el diámetro de utilización original.

**[0029]** Cuando el polímero del *stent* se degrada, la resistencia radial del *stent* disminuye y la carga del vaso sanguíneo se transfiere de forma gradual desde el *stent* a la pared del vaso sanguíneo remodelada. El remodelado de la pared del vaso sanguíneo continúa después de la pérdida de resistencia radial del *stent*. Antes de que el *stent* pierda integridad mecánica, se recomienda que los elementos estructurales del *stent* vaya incorporados a la pared del vaso sanguíneo mediante una capa endotelial. A continuación, se separa el *stent* lo cual permite la respuesta vasomotora del vaso. La pared del vaso sanguíneo sigue remodelándose al tiempo que el vaso sanguíneo se mueve debido a la respuesta vasomotora. Finalmente el *stent* se erosiona completamente y deja un vaso sanguíneo sano con un diámetro aumentado y que permite mostrar la misma respuesta vasomotora que una sección de vaso sanguíneo sana o similar.

**[0030]** El poli(L-láctido) (PLLA) es atractivo como material de *stent* debido a su resistencia relativamente alta y a una rigidez a temperatura corporal humana, aproximadamente 37 °C. Puesto que presenta una temperatura de transición vítrea entre 60 y 65 °C (*Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, Marzo 1998), permanece firme y rígido a temperatura corporal humana. Esta propiedad facilita la capacidad de un *stent* de mantener un lumen con un diámetro de utilización o cercano sin un retroceso significativo.

**[0031]** PLLA presenta un tiempo de degradación *in vitro* de hasta 3 años (*Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, Marzo 1998; *Medical Device Manufacturing & Technology* 2005). El tiempo de degradación es el tiempo necesario para la pérdida total de masa de una construcción de polímero, tal como un *stent*. El tiempo de degradación *in vivo* es más corto y depende del modelo animal. Además del perfil de erosión, un *stent* de PLLA presenta perfiles de peso molecular y propiedades mecánicas asociados (p. ej., resistencia). Tal y 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 sanguíneo enfermo. Las propiedades de degradación de PLLA no coinciden generalmente con lo que se exige o se recomienda para una aplicación de tratamiento específico. Por ejemplo, es recomendable que un *stent* de PLLA presente un tiempo de degradación de aproximadamente dos años (p. ej., de 22 a 26 meses) para una aplicación vascular coronaria, de aproximadamente dieciocho meses (p. ej., de 16-20 meses) para una aplicación periférica (p. ej., arteria femoral superficial (AFS)) e inferior a un año para aplicaciones nasales. Para aplicaciones coronarias y periféricas, la resistencia radial debería mantenerse durante un periodo de entre uno a seis meses, donde el mantenimiento de la resistencia radial hace referencia a la capacidad del *stent* de mantener la sección con *stent* con un diámetro al menos 50 % del diámetro utilizado original. Para aplicaciones coronarias y periféricas, el inicio de la pérdida de integridad mecánica no debería darse hasta al menos un periodo de entre 2 y 4 meses, donde el inicio de la pérdida de integridad mecánica se corresponde con la separación de los elementos estructurales.

- 5 **[0032]** Es recomendable adaptar el *stent* de PLLA a diferentes aplicaciones, de forma que tenga el comportamiento de degradación adecuado para cada aplicación, sin cambiar de forma significativa la composición del *stent*. Las formas de realización de la presente invención hacen referencia al ajuste del comportamiento de degradación dependiente del tiempo de un *stent* de PLLA a través de la inclusión de monómero L-láctido (LLA) en un cuerpo de *stent* compuesto de PLLA.
- 10 **[0033]** Las formas de realización del *stent* pueden incluir un cuerpo o andamiaje que está compuesto de PLLA con una pequeña cantidad objetivo de monómero LLA. El cuerpo puede estar compuesto de la cantidad objetivo de LLA y el resto del cuerpo puede ser 100 % PLLA. De forma adicional, el cuerpo puede estar hecho de la cantidad objetivo de LLA, componentes adicionales y el resto del cuerpo 100 % PLLA. El cuerpo puede ser 95 % en peso o superior y el resto del cuerpo puede ser la cantidad objetivo de LLA y de forma opcional los componentes adicionales. Los componentes adicionales pueden ser fármacos, polímeros o materiales de relleno tal como partículas biocerámicas. La presente invención incluye formas de realización que excluyen componentes adicionales o excluyen uno o más de los componentes adicionales mencionados anteriormente.
- 15 **[0034]** En formas de realización adicionales, el cuerpo de *stent* de PLLA puede incluir de forma adicional o alternativa, d-láctido, meso-láctido, glicólido, ácido láctico u otros oligómeros con un Mn inferior a 1.000 g/mol. La concentración de estos monómeros adicionales puede ser la misma que la expuesta para L-láctido.
- 20 **[0035]** El *stent* puede incluir además un revestimiento sobre el cuerpo o andamiaje. En una forma de realización, el revestimiento puede ser una mezcla de fármacos y polímeros. Por ejemplo, el revestimiento puede ser poli(D,L-láctido) y el fármaco podría ser un antiproliferativo tal como everolimus. El revestimiento puede estar libre del monómero LLA que no sea por difusión o migración fortuita de LLA en el revestimiento.
- 25 **[0036]** Los oligómeros PLLA de bajo peso molecular también pueden aumentar la velocidad de degradación y, regular así, el comportamiento de degradación. Sin embargo, el aumento se debe normalmente a grupos terminales ácidos que actúan como catalizadores para aumentar la velocidad de degradación del PLLA. De este modo, cuanto mayor sea el oligómero, más alta será la fracción del peso del oligómero necesaria en el PLLA. Por lo tanto, se requiere una fracción del peso del monómero LLA mucho menor que el oligómero determinado para un efecto similar al oligómero. La alta fracción del peso del oligómero puede tener un impacto negativo sobre las propiedades mecánicas del *stent*.
- 30 **[0037]** El efecto preciso y cualitativo de los monómeros LLA sobre el comportamiento de degradación de PLLA no se conoce. Por ejemplo, no se conoce la cantidad de monómero necesaria para obtener el comportamiento de degradación deseado. Esto puede atribuirse al menos parcialmente al hecho de que el comportamiento de degradación de un *stent* realizado a partir de un poliéster degradable semicristalino, tal como PLLA, es una compleja función de diferentes propiedades del material y el cuerpo del *stent*. Estas propiedades incluyen la velocidad de hidrólisis intrínseca del polímero (es decir, las reacciones de escisión de la cadena del elemento principal del polímero), el grado de cristalinidad, la morfología (tamaño y distribución de los dominios cristalinos en la matriz amorfa), peso molecular (según se mide mediante la viscosidad inherente, número o peso molecular medio en peso) y parámetros del cuerpo del *stent* (modelo, dimensiones de los puntales y la relación superficie y volumen).
- 35 **[0038]** Un polímero semicristalino generalmente puede presentar resistencia y tenacidad a la fractura insuficientes con el fin de proporcionar el tratamiento adecuado y seguro de un vaso sanguíneo. La fabricación del *stent* de la presente invención incluye el 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, p. ej., la cristalinidad, la morfología. La resistencia y la tenacidad a la fractura se aumentan mediante la orientación biaxial inducida de polímeros en la dirección del anillo o circunferencial y/o axial, un intervalo específico del grado de cristalinidad y pequeñas cristalitas dispersas.
- 45 **[0039]** El *stent* se realiza a partir de un tubo de polímero PLLA extrudido que se ha expandido radialmente y se ha estirado de forma axial con el fin de proporcionar la orientación inducida. El tubo de polímero se expande mediante moldeo por aire insuflado con un porcentaje de expansión radial entre 200 % y 500 % y un porcentaje de estiramiento axial de 20 % a 200 %. La tubería PLLA extrudida presenta un porcentaje de estiramiento axial de 100 % a 400 %. El *stent* se forma a partir del tubo expandido mediante corte por láser de la tubería en su estado expandido.
- 50 **[0040]** De forma adicional, se lleva a cabo el proceso de moldeo por aire insuflado de forma que resulte en pequeñas cristalitas dispersas por una matriz amorfa. Antes de la expansión, se calienta el tubo hasta una temperatura entre 70 °C y 95 °C para inducir la formación de cristalitas más pequeñas que mejoren la tenacidad a la fractura. El tubo se enfría por debajo de la temperatura de transición vítrea (Tg) tras la expansión con el fin de impedir un crecimiento del cristal adicional. El grado de cristalinidad es 30-50 %. Con una cristalinidad por debajo de 30 % el cuerpo del *stent* puede no presentar suficiente resistencia, mientras que con una cristalinidad por encima del 50 % el cuerpo del *stent* puede ser demasiado quebradizo. El peso molecular medio en número
- 60
- 65

(Mn) del material de andamiaje en el producto final (en g/mol) está entre 60 000 y 300 000, o más concretamente entre 80 000 y 200 000.

**[0041]** Una sección transversal de un puntal de ejemplo puede ser rectangular, por ejemplo, 140 x 140  $\mu\text{m}$  a 160 x 160  $\mu\text{m}$  o con una área en sección transversal entre 20 000 y 25 000  $\mu\text{m}^2$ .

**[0042]** En una forma de realización de la presente invención, el *stent* está compuesto de PLLA y menos de 1 % en peso de monómero LLA. En una forma de realización más preferida de la presente invención el *stent* incluye menos del 0,9 % en peso, menos del 0,7 % en peso, menos del 0,5 % en peso, menos del 0,4 % en peso, menos del 0,3 % en peso, menos del 0,2 % en peso o menos del 0,1 % en peso de monómero LLA. En otras formas de realización, el *stent* presente entre 1-2 % en peso de LLA, 2-3 % en peso de LLA, 3-4 % en peso de LLA. Sin embargo, tal y como se muestra a continuación, se espera que un contenido de LLA superior al 1 % en peso o superior al 2 % en peso tenga como resultado un *stent* que no mantiene la resistencia radial y la resistencia mecánica el tiempo suficiente para un tratamiento eficaz de una sección enferma de un vaso sanguíneo.

**[0043]** El monómero LLA puede dispersarse en forma de polvo o partículas específicas a través de todo el cuerpo de *stent* o una parte de este. El tamaño de tales partículas puede ser inferior a 100 nm, entre 100 nm y 200 nm, o superior a 200, donde el tamaño puede hacer referencia al diámetro o a cualquier otra longitud característica. De forma alternativa, el monómero LLA puede mezclarse o disolverse a nivel molecular con el PLLA.

**[0044]** Se ha observado a partir de estudios de degradación *in vitro* e *in vivo* de *stents* de PLLA con monómero L-láctido, detallados a continuación, que LLA proporciona un aumento inesperado y dramático en la velocidad de degradación del *stent*, especialmente por encima del 1 % en peso. Los *stents* con composiciones de monómero por encima de aproximadamente 1 % en peso de LLA pierden resistencia mecánica, pierden integridad mecánica y se erosionan de forma más rápida. De forma adicional, la baja concentración de LLA presenta ventajas puesto que el efecto del monómero disperso en el polímero no presenta ningún efecto sobre las propiedades mecánicas del polímero o es mínimo.

**[0045]** De forma adicional, es importante que el monómero LLA esté dispersado de forma uniforme o considerablemente uniforme por el PLLA del *stent* con el fin de proporcionar un comportamiento de degradación uniforme por todo el cuerpo del *stent*. Se ha observado que para tales concentraciones bajas de monómero LLA, la uniformidad de la distribución depende en gran medida de la forma de mezclar o dispersar el LLA. Por tanto, formas de realización adicionales incluyen un método para mezclar el LLA en el material del *stent* de PLLA.

**[0046]** Los estudios *in vitro* e *in vivo* del comportamiento de degradación pueden utilizarse para evaluar la influencia de la concentración de monómero LLA en el comportamiento de degradación de un *stent* de PLLA. Además, la influencia puede evaluarse mediante modelos teóricos.

**[0047]** Un modelo de degradación hidrolítica para poliésteres alifáticos con la forma  $Mn(t) = Mn(0)\exp(-Kt)$ , donde  $Mn(t)$  es el peso molecular medio en número en el tiempo  $t$ ,  $Mn(0)$  es el peso molecular medio en número a  $t=0$  y  $K$  es la constante de la 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 conjeturas inherentes al modelo son razonables siempre que no se haya dado pérdida de masa, puesto que la pérdida de masa afectaría a las concentraciones de agua y grupos terminales carboxílicos en la muestra. La ecuación también puede escribirse como:  $\ln [Mn(t)/Mn(0)] = -Kt$ . Por lo tanto, al representar datos para  $Mn(t)/Mn(0)$  frente a  $t$  sobre un gráfico logarítmico lineal, uno puede deducir la velocidad de degradación hidrolítica a partir de la inclinación de los puntos de conexión.

**[0048]** Los datos de degradación *in vitro* e *in vivo* han sido generados para *stents* de PLLA con diferentes concentraciones de monómero LLA con el fin de investigar su efecto en el comportamiento de degradación de un *stent* de PLLA. Los datos *in vivo* se obtuvieron utilizando un modelo animal. Entre los parámetros y el comportamiento que se han monitorizado se incluyen el Mn, la resistencia radial, la aparición de grietas o fracturas en los puntales del *stent* (integridad estructural/mecánica) y el tiempo de degradación. En todos los estudios, se procesa el *stent* tal y como se describe en el presente documento. Los parámetros de los *stents* se muestran en la Tabla 1 a continuación. Los *stents* incluían un revestimiento sobre un andamiaje compuesto de poli(D,L-láctido) y Everolimus.

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

Especificación	Valor
Polímero elemento principal (PLLA)	
Mw	180 000-200 000
Mn	90 000-100 000
Masa de <i>stent</i> (18 mm longitud)	9,0 mg
Masa/longitud unidad	0,5 mg /mm
Cristalinidad	45 % (medido por DSC)
Sección transversal puntal	150 micras x 150 micras
Grosor revestimiento	3 micras
Masa revestimiento	308 µg (1:1 polímero:Everolimus)
Polímero revestimiento	
Mw	66 000
Mn	39 000
Moldeado por aire insuflado:	
Porcentaje expansión radial	400 %
Porcentaje elongación axial	20 %
Mecanizado por láser	120 fs láser

[0049] Los estudios *in vitro* se llevaron a cabo en una solución salina fosfatada (solución amortiguadora PBS) a 37 °C. El Mn del *stent* se midió mediante GPC utilizando ejemplos de poliestireno. El modelo animal para los estudios *in vivo* fue el minicerdo de Yucatán.

[0050] En el estudio *in vitro*, la dependencia de Mn en el tiempo se representa en forma de  $\ln[Mn(t)/Mn(0)]$  frente al tiempo con el fin de evaluar la capacidad predictiva del modelo de degradación hidrolítica. A continuación, el modelo se utiliza para evaluar el efecto de LLA en la degradación de PLLA.

[0051] En los estudios *in vitro*, también se midió el Mn en función del tiempo para *stents* de PLLA con diferentes concentraciones de monómero LLA. En estos estudios, se añadió el monómero LLA a la resina PLLA tal y como se describe en el presente documento. La fig. 2 representa un gráfico de  $\ln[Mn(t)/Mn(0)]$  frente al tiempo para esta configuración 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 LLA en PLLA.

[0052] Los datos para cada concentración se adecúan con un línea recta, cuya inclinación proporciona la constante de velocidad, K, del modelo de degradación. La constante de velocidad, K, para cada concentración de monómero LLA se resume en la Tabla 2 y la fig. 3.

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

Grupo <i>stent</i> : % en peso LLA	$k$ ( $\times 10^3$ ) (días <sup>-1</sup> )	R2
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

Se proporciona el coeficiente de determinación, R<sup>2</sup>, para cada grupo de datos con el fin de evaluar la predictibilidad del modelo de degradación lineal. Cuanto más cerca esté R<sup>2</sup> de 1, más fiable será la capacidad predictiva del modelo. Los datos en la Tabla 2 muestran un efecto inesperadamente dramático del contenido de monómero LLA sobre la degradación del *stent*. Por ejemplo, cuando la concentración de LLA aumenta desde casi 0 hasta 0,55 % en peso, K aumenta casi tres veces y desde casi 0 hasta 1 % en peso, la constante de velocidad aumenta casi seis veces. Las diferencias en el cambio en el peso molecular con el tiempo a la vez que la concentración de LLA aumenta es igual de impresionante. La tabla 3 muestra el porcentaje de caída de Mn y el Mn en momentos según las predicciones del modelo para 1 % en peso de LLA para el segundo conjunto de datos.

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

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

Tal y como se ha indicado anteriormente, la pérdida de integridad mecánica comienza antes de la pérdida de masa. Además, la pérdida de resistencia radial tiene lugar antes de la pérdida de integridad mecánica o a la vez que esta. Con el peso molecular de enmarañamiento, aproximadamente 17 000, el polímero ya no presenta propiedades mecánicas y se desintegra bajo una carga aplicada. El *stent* pierde integridad mecánica mucho antes del el peso molecular de enmarañamiento.

**[0053]** Tal y como se ha indicado anteriormente, se espera que el inicio *in vitro* de la pérdida de masa sea un límite superior para la degradación *in vivo*, es decir, la pérdida de masa comienza antes *in vivo*. Además, el inicio de la pérdida de integridad mecánica y la pérdida de resistencia radial también podría darse antes *in vivo* que *in vitro*. La Tabla 4 muestra los datos *in vivo* e *in vitro* de la pérdida de masa para un *stent* de PLLA sin monómero LLA. La diferencia en el momento en el que empieza 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 LLA.

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

**[0054]** Para las aplicaciones coronarias y periféricas, se cree que la integridad mecánica debería permanecer intacta durante al menos un periodo de 2 a 4 meses sin fracturas importantes (p. ej., rotura de puntales) después de su implantación con el fin de permitir la incorporación del *stent* en la pared del vaso sanguíneo. De forma adicional, se cree que la resistencia radial debería mantenerse durante al menos aproximadamente 1 mes para impedir un remodelado negativo. Se espera que la resistencia radial se pierda antes que la integridad mecánica y que el inicio de la pérdida de integridad mecánica empiece antes de la pérdida de masa. Un preludio del inicio de la pérdida de integridad mecánica se corresponde con la formación de grietas en el *stent*. Por lo tanto, según estos datos *in vitro*, la concentración de LLA debería ser inferior a 1 % en peso para el *stent* con el fin de mantener la resistencia radial y la integridad mecánica en los momentos deseados para aplicaciones coronarias y periféricas.

**[0055]** En otro conjunto de estudios *in vitro*, se estudiaron y vigilaron grupos de *stent* con casi 0 % en peso, 0,2 % en peso, 0,55 % en peso, 1 % en peso y aproximadamente 3 % en peso de LLA en PLLA durante un periodo de cuatro meses. En estos estudios, se vigilaron la resistencia radial y la integridad del *stent*. La Tabla 5 resume el cambio observado en la resistencia radial y la integridad mecánica después de la prueba de resistencia radial para los diferentes grupos. Tal y como se muestra en la Tabla 5, para casi 0 % en peso, 0,2 % en peso y 0,55 % en peso de LLA, la resistencia radial se mantiene hasta más de 4 meses y no se observaron fracturas hasta más de 4 meses. Para 1 % en peso de LLA, la resistencia radial mostró una disminución consistente entre aproximadamente 1 ½ meses hasta aproximadamente 3 meses. La caída de la resistencia

radial podría ocurrir antes *in vivo*. De forma adicional, las fracturas significativas con solo 42 días indican una pérdida temprana de resistencia radial e integridad mecánica. Estos resultados indican que un *stent* con más del 1 % en peso de LLA podría no ser un buen candidato para aplicaciones coronarias o periféricas. La caída de la resistencia radial y las fracturas significativas en el *stent* con aproximadamente 3 % en peso de LLA indican que un *stent* de PLLA con esta concentración es completamente inadecuado.

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

Contenido LLA (% en peso)	Resistencia radial	Integridad mecánica
0,05	mantenido hasta más de 4 meses (126 días)	sin fracturas hasta más de 4 meses (126 días)
0,2	mantenido hasta más de 4 meses (126 días)	sin fracturas hasta más de 4 meses (126 días)
0,55	mantenido hasta más de 4 meses (126 días)	sin fracturas hasta más de 4 meses (126 días)
1,0	disminución consistente entre ~1 ½ meses hasta aproximadamente 3	segmentos de <i>stent</i> en partes vigilados durante 42 días
~ 3	disminución consistente que comienza a aproximadamente 2 semanas	segmentos de <i>stent</i> en partes vigilados durante 14 días

**[0056]** Se obtuvieron los resultados preclínicos *in vivo* (animal) para grupos de *stent* con un 0 % en peso; 0,1 % en peso; 0,4 % en peso de LLA; ca. 0,6 % en peso de LLA, 1 % en peso de LLA y 3,8 % en peso de LLA hasta 28 días después de la implantación. Para *stents* con 0,4 % en peso de LLA y ca. 0,6 % no se observaron fracturas en 28 días después de la implantación. Para *stents* con 1 % en peso de LLA se observaron fracturas en 28 días después de la implantación. Para *stents* con 3,8 % en peso de LLA existieron fracturas significativas a solo 7 días y el *stent* se rompió en pedazos después de 28 días.

**[0057]** El inventor observó que la formación de un tubo de PLLA que pretendía tener entre 0,05 - 0,5 % en peso de LLA mediante la mezcla mecánica de la cantidad necesaria de LLA en PLLA no daba como resultado tubos con una mezcla uniforme de LLA. Se observaron grandes variaciones en la concentración de LLA entre *stents* formados a partir de tubos de este modo.

**[0058]** En algunas formas de realización, el LLA puede mezclarse con PLLA utilizando una combinación de solventes. La combinación de solventes puede incluir una mezcla madre de la mezcla de PLLA y LLA con concentraciones de LLA mayores que la concentración objetivo. La mezcla madre se realiza mediante la disolución de LLA y PLLA en un solvente tal como cloroformo. El cloroformo se evapora para formar la mezcla madre que es una mezcla uniforme de PLLA y LLA. A continuación, se mezcla la mezcla madre mediante procesamiento por fundición, tal como en un extrusor, con una cantidad suficiente de PLLA con el fin de obtener la concentración de LLA objetivo. El método se ilustra mediante el siguiente ejemplo:

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

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

Etapas 3: Mezclar 25 % en peso de mezcla LLA en el extrusor con 390 g de PLLA para obtener 0,5 % en peso de LLA en PLLA.

**[0059]** En otras formas de realización, el LLA puede mezclarse con PLLA utilizando un revestimiento por pulverización. El revestimiento por pulverización puede incluir la preparación de una mezcla uniforme de LLA en PLLA que incluye la disolución de LLA en un solvente tal como metanol para formar una solución y pulverizar la solución sobre gránulos de PLLA. Se extrae el solvente y deja el LLA depositado sobre los gránulos de PLLA. Los gránulos de PLLA se procesan por fundición, en un extrusor, por ejemplo, para formar tubos con la concentración objetivo de LLA en PLLA. El método se ilustra mediante el siguiente ejemplo:

Etapas 1: Disolver 5 g de LLA en 100 ml de metanol anhidro para formar la solución.

Etapas 2: Pulverizar la solución sobre 1 kg de gránulos de PLLA y agitar. Etapas 3: Colocar los gránulos en una estufa de vacío para eliminar el solvente.

Etapas 4: Colocar los gránulos en un extrusor y formar tubo con 0,5 % en peso de LLA.

**[0060]** Con bajas concentraciones de LLA (p. ej., inferior a 1 % en peso), la mezcla por fundición puede tener como resultado una mezcla no uniforme de monómero LLA y polímero PLLA. De forma específica, tiene lugar la separación de fases de LLA de PLLA y ha sido observada por los inventores. La separación de fases se debe

probablemente a la amplia variación de densidad entre el monómero LLA y PLLA. La distribución no uniforme puede tener como resultado variaciones en la velocidad de degradación de los productos finales realizados a partir de PLLA.

5 **[0061]** Para abordar esto, las formas de realización adicionales sobre la realización de un material PLLA con contenido de monómero LLA para realizar un *stent* u otro dispositivo médico incluyen el control de las condiciones de polimerización durante la síntesis de PLLA, las condiciones posteriores al procesamiento o ambas. Tales formas de realización pueden proporcionar gránulos de PLLA para procesarse en un *stent* con monómero LLA distribuido uniformemente tanto con concentraciones bajas como altas de LLA, es decir, desde 10 0,01 % en peso a 5 % en peso.

**[0062]** En la síntesis de material polímero PLLA de clasificación médica convencional, obtener resina PLLA de alta pureza con un contenido de monómero LLA muy bajo es un objetivo básico o requisito. La polimerización se lleva a cabo con el objetivo de minimizar el contenido de monómero LLA en el producto final puesto que se cree normalmente que una gran cantidad de monómeros puede provocar irritación *in vivo* para algunas aplicaciones. Asimismo, es de sentido común que cualquier impureza puede complicar los procesos posteriores dependiendo de las aplicaciones. La temperatura de polimerización y el tiempo de reacción son dos variables del proceso de polimerización que influyen de forma significativa en la conversión de LLA a PLLA y, por tanto, en el contenido de LLA en un producto PLLA.

20 **[0063]** Un ejemplo de síntesis de PLLA es la polimerización por apertura de anillo de L-láctido en la fase en masa con octoato de estaño (estaño(II) 2- etilhexanoato) como catalizador. (S. Hyon *et al.*, *Biomaterials* 16 (1997) 1503-1508) Hyon *et al.* han presentado la conversión del monómero de PLLA en función del tiempo de las polimerizaciones llevadas a cabo sobre un intervalo de temperatura de 120 °C a 220 °C. La fig. 4 (fig. 4 de Hyon *et al.*) representa la dependencia de la conversión del monómero según el tiempo de reacción de la polimerización en masa de L-láctido a diferentes temperaturas (catalizador = 0,05 % en peso). La fig. muestra que la conversión del monómero LLA al PLLA resultante aumenta con el tiempo en una etapa inicial de polimerización en todas las temperaturas. En esta etapa inicial, la conversión de los polímeros resultantes muestra un aumento casi lineal hasta la conversión del monómero de aproximadamente 80 %. En etapas posteriores, o tiempos de reacción mayores, existe una disminución gradual en la conversión del monómero que se vuelve más pronunciada con temperaturas más altas, es decir, por encima de 180 °C.

35 **[0064]** Con el fin de cumplir el requisito de bajo contenido de monómero LLA, la polimerización se lleva a cabo de forma convencional a temperaturas relativamente bajas (inferiores a 180 °C, preferiblemente 140-160 °C) con tiempos de reacción cortos (inferiores a 16 h). Las temperaturas inferiores y los tiempos de reacción cortos reducen o impiden la despolimerización que regenera los monómeros. A veces la temperatura de reacción en una etapa de polimerización posterior se reduce para eliminar cualquier despolimerización.

40 **[0065]** En general, las temperaturas de polimerización de PLLA se encuentran entre 120-180 °C preferiblemente, 140-160 °C. El peso molecular del producto también se ve afectado por la temperatura y el tiempo de reacción, pero también se controla mediante una relación monómero/iniciador. Los iniciadores típicos son alcoholes como dodecanol o hexanol. Con el fin de obtener un producto PLLA con un peso molecular medio en peso entre un intervalo de 200 a 600 kg/mol, se puede utilizar una relación molar monómero/iniciador de aproximadamente 1500:1 a 4000:1 (molar). De forma adicional, se utiliza una relación de peso monómero/catalizador de entre 45 1000:1 a 2000:1 (peso). Después de la polimerización, el producto final se corta en pequeños gránulos, por ejemplo, un gránulo puede ser aproximadamente 0,1 g.

50 **[0066]** De forma adicional, se reduce el contenido de monómero residual sometiendo al polímero a un procesamiento posterior que extrae el monómero del polímero sintetizado. Existen diferentes métodos utilizados para la extracción de monómero en el procesamiento posterior tal como extracción por solvente, extracción por CO<sub>2</sub> supercrítico y extracción al vacío/a alta temperatura. En la extracción por solvente, el polímero se impregna en un solvente para el monómero que es una sustancia no solvente para el polímero. En la extracción por CO<sub>2</sub>, el material PLLA se expone a dióxido de carbono supercrítico que extrae el monómero LLA del material. En la extracción al vacío/a alta temperatura, se expone una muestra de PLLA a temperaturas que varían entre 140- 55 160 °C con presiones muy bajas, inferiores a 0,1 atm. Existen diferentes variables del proceso en cada uno de estos procesos que influyen en el grado de extracción de monómero. Sin embargo, la variable primaria es el tiempo de exposición al proceso. Cuanto mayor sea la exposición, más alta será la eliminación del monómero.

60 **[0067]** Entre los solventes de extracción para extraer LLA de PLLA se incluyen metanol, etanol, etc., que son solventes para LLA pero no solventes o poco solventes para PLLA. La cantidad extraída va en función del tiempo de impregnación en el solvente. Tiempos de impregnación diferentes tienen como resultado productos finales con contenido de monómero diferente. Cuanto mayor sea el tiempo de impregnación, mayor será la eliminación del monómero e inferior el contenido de monómero del producto resultante. Debido al tamaño pequeño de los gránulos, la extracción tiene como resultado un contenido uniforme de monómero en el gránulo. Como ejemplo, 65 para una concentración de monómero LLA inicial de 5 % en peso, el tiempo de exposición necesario para

conseguir una concentración de monómero objetivo inferior a 0,1 % en solventes tal como metanol puede ser al menos 24 h.

5 **[0068]** Por lo tanto, de forma convencional, la polimerización se lleva a cabo para obtener como resultado un producto con un contenido de monómero tan bajo como sea posible. De forma adicional, la extracción de monómero se aplica convencionalmente para extraer todo el monómero de un polímero o tanto como sea posible.

10 **[0069]** En los diferentes aspectos expuestos, la polimerización, sola o junto con la extracción en un procesamiento posterior, se lleva a cabo para obtener como resultado deliberadamente un material de polímero PLLA con un contenido de monómero LLA superior al recomendable convencionalmente con el objeto de proporcionar o controlar la tasa de degradación de un *stent* realizado a partir de material PLLA. De forma adicional, la extracción de monómero en el procesamiento posterior puede aplicarse ya sea de forma única o junto con la polimerización con el fin de proporcionar un producto PLLA con tal contenido de monómero. En algunas formas de realización, la concentración de monómero LLA objetivo que resulta de la polimerización, el procesamiento posterior o ambos se encuentra entre 0,01 y 2 % en peso, 0,05 y 2 % en peso, 0,05 y 1 % en peso, o 0,5 y 2 % en peso.

20 **[0070]** En otras formas de realización, la concentración de monómero LLA objetivo es inferior a 2 % en peso, inferior a 1 % en peso, inferior a 0,9 % en peso, inferior a 0,7 % en peso, inferior a 0,5 % en peso, inferior a 0,4 % en peso, inferior a 0,3 % en peso, inferior a 0,2 % en peso o inferior a 0,1 % en peso de monómero LLA. En formas de realización adicionales, la concentración de monómero LLA objetivo es 1 % en peso de LLA, 1-2 % en peso de LLA, 2-3 % en peso de LLA.

25 **[0071]** En determinadas formas de realización de la invención, el contenido objetivo de LLA del producto PLLA se controla a través del control del procesamiento posterior. En concreto, el contenido de monómero LLA se controla a través del tiempo de exposición de los gránulos de PLLA en un proceso tal como la extracción por solvente, extracción por CO<sub>2</sub> supercrítico, o extracción al vacío/a alta temperatura. Para la extracción por solvente, el tiempo de exposición se corresponde con el tiempo que los gránulos de PLLA se impregnan en el solvente de extracción. Para la extracción por CO<sub>2</sub> supercrítico, el tiempo de exposición se corresponde con el tiempo de exposición de los gránulos de PLLA a CO<sub>2</sub> supercrítico en las condiciones de extracción. Para la extracción al vacío/a alta temperatura, el tiempo de exposición se corresponde con el tiempo de exposición de los gránulos de PLLA a condiciones de extracción al vacío/a alta temperatura.

35 **[0072]** En estas formas de realización, se obtiene un material de polímero PLLA que presenta un contenido de monómero LLA relativamente alto. El contenido de LLA puede ser superior a 4 % en peso, o superior a 5 % en peso de LLA. El PLLA está expuesto a condiciones de extracción durante un tiempo de exposición objetivo durante el cual se extrae LLA del PLLA y, a continuación, se finaliza la extracción. La finalización de la extracción puede corresponderse con la extracción de PLLA del solvente o de la cámara de extracción o con el cambio de las condiciones de una cámara de extracción a condiciones que no extraen LLA. En otras formas de realización, la extracción puede llevarse a cabo en etapas en las que la extracción puede finalizarse antes de alcanzar un contenido de LLA objetivo y, a continuación, exponerse una o más veces adicionales hasta que se alcance un contenido de LLA objetivo.

45 **[0073]** Una vez se ha completado la extracción, el PLLA presenta un contenido de LLA objetivo debido a la extracción de LLA a partir de la exposición. El tiempo de exposición objetivo es el tiempo de exposición que da como resultado un contenido de monómero LLA objetivo, cuyos intervalos se presentan anteriormente, en el material de polímero PLLA. El tiempo de exposición objetivo puede determinarse a partir de la exposición de una pluralidad de muestras PLLA con diferentes tiempos de exposición. Por ejemplo, se puede seleccionar un tiempo de exposición inicial para una muestra y, a continuación, se pueden exponer muestras adicionales a tiempos de exposición progresivamente mayores hasta que se alcance una exposición que proporcione un contenido de monómero LLA objetivo.

55 **[0074]** En formas de realización adicionales, se obtiene un material de PLLA con el contenido de LLA objetivo a través del control de las condiciones de la extracción de monómero en el procesamiento posterior junto con el control de la polimerización. En tales formas de realización, se prepara primero un material de polímero PLLA con un contenido de monómero relativamente alto mediante el control de las condiciones de polimerización. El material de polímero PLLA hace referencia a polímero PLLA, monómero LLA y otras impurezas o residuo.

60 **[0075]** La realización de un material de polímero PLLA a partir de la polimerización con tal contenido de monómero LLA puede conseguirse con diferentes combinaciones de tiempos de reacción y temperaturas. El material de polímero PLLA puede realizarse con un contenido de monómero LLA, por ejemplo, superior a 4 % en peso o superior a 5 % en peso de LLA. En una forma de realización, el contenido de monómero LLA relativamente alto puede conseguirse con una temperatura de reacción relativamente baja y un tiempo de reacción corto. En otra forma de realización, el contenido de monómero LLA relativamente alto puede

conseguirse con una temperatura de reacción alta y tiempo de reacción relativamente largo. En la tercera forma de realización, el contenido de monómero LLA relativamente alto puede conseguirse en dos etapas. Durante una primera etapa donde se consigue un consumo alto de LLA con una temperatura de reacción relativamente baja y un tiempo de reacción bastante largo y, a continuación, se aumenta la temperatura de reacción con una etapa de polimerización tardía y se prolonga lo suficiente el tiempo de reacción con el fin de obtener un contenido de monómero LLA deseado. Por ejemplo, la temperatura de reacción puede ser inferior a 160 °C durante una primera etapa con un tiempo de reacción inferior a 20 h. El contenido de monómero LLA al final de esta primera etapa puede ser inferior a 1 %, inferior a 0,5 % o inferior a 0,1 %. A continuación, la primera etapa va seguida de una segunda etapa con una temperatura superior a 180 °C o 180-200 °C y un tiempo de reacción de más de 4 h. El contenido de monómero LLA del material de polímero PLLA al final de la segunda etapa puede ser superior al 4 % en peso, superior al 5 % en peso, 5-7 % en peso, 7-10 % en peso o superior a 10 % en peso.

**[0076]** El material de polímero PLLA al final de la segunda etapa con el contenido de monómero relativamente alto puede estar sujeto a una extracción en un procesamiento posterior con el fin de reducir el contenido de LLA a un contenido de monómero LLA objetivo. El contenido de monómero LLA puede reducirse mediante la extracción de cualquier valor de los intervalos de contenido de LLA objetivo expuestos, o cualquier valor entre 100 ppm y 5 % en peso.

**[0077]** En formas de realización adicionales, se puede realizar un material de polímero PLLA con el contenido de LLA objetivo mediante un esquema de polimerización que incluye dos etapas. En la primera etapa, la polimerización presenta una conversión relativamente alta que tiene como resultado un material PLLA con un contenido de monómero LLA relativamente bajo. El contenido de monómero LLA relativamente bajo puede ser inferior a los intervalos de contenido de monómero LLA objetivo expuestos o dentro de tales intervalos. En la segunda etapa, se aumenta la temperatura de reacción para provocar la despolimerización que aumenta el contenido de monómero LLA a un contenido de monómero LLA objetivo.

**[0078]** Por ejemplo, la conversión de la polimerización de la primera etapa puede ser superior al 98 %, 99 % o 99,5 %. El contenido de monómero LLA al final de la primera etapa puede ser inferior a 2 %, 1 % o 0,5 %. En la segunda etapa, la despolimerización hace que el contenido de monómero LLA aumente a cualquier intervalo o cualquier valor en los intervalos expuestos del contenido de monómero LLA objetivo.

**[0079]** A continuación, puede utilizarse el material PLLA resultante de la etapa de despolimerización para fabricar un *stent* sin ningún proceso de extracción en un procesamiento posterior con el fin de disminuir el contenido de monómero LLA. De forma opcional, la extracción en el procesamiento posterior puede llevarse a cabo sobre el material PLLA para reducir aún más el contenido de monómero LLA hasta un contenido de monómero LLA objetivo inferior.

**[0080]** En la primera etapa, la polimerización que consigue la conversión alta puede conseguirse mediante una variedad de combinaciones de temperatura y tiempos de reacción. La polimerización puede llevarse a cabo a una temperatura o temperaturas entre 120-160 °C, 125-150 °C o 140-150 °C. El tiempo de reacción es suficiente para proporcionar la conversión alta que se recomienda, por ejemplo, el tiempo de reacción puede ser superior a 10 h, 15 h, 20 h o más de 20 h. Estos intervalos del tiempo de reacción pueden corresponderse con cualquiera de los intervalos de temperatura anteriores. La temperatura de reacción para la segunda etapa puede ser superior a 180 °C, 180-200 °C o superior a 200 °C. La temperatura de reacción es suficiente para aumentar el contenido de monómero LLA hasta un contenido de monómero LLA objetivo. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede ser inferior a 6 h, inferior a 1 h, 1-2 h, 2-3 h, 3-4 h o 4-6 h.

**[0081]** En formas de realización adicionales, se puede realizar un material PLLA con un contenido de monómero LLA objetivo mediante una reacción de polimerización llevada a cabo con una temperatura de reacción elegida durante un tiempo de reacción elegido para proporcionar el material PLLA con el contenido de LLA objetivo. En esta forma de realización, la reacción de polimerización proporciona el material PLLA sin una extracción adicional posterior al procesamiento del monómero LLA. De forma opcional, la extracción en un procesamiento posterior puede llevarse a cabo sobre el material PLLA para reducir aún más el contenido de monómero LLA hasta un contenido de monómero LLA objetivo inferior. Las formas de realización incluyen cualquier temperatura entre 120-180 °C y cualquier tiempo de reacción entre 1 h y 100 h y cualquier combinación de estas temperaturas y tiempos de reacción que proporcione un material de polímero PLLA con cualquiera de los intervalos y valores dentro de tales intervalos del contenido de monómero LLA objetivo expuesto.

**[0082]** La temperatura de reacción y el tiempo de reacción elegidos que proporcionan un contenido de monómero LLA objetivo pueden determinarse al menos de dos formas. Una forma es fijando una temperatura de reacción y llevando a cabo la reacción de polimerización con diferentes tiempos de reacción para determinar el tiempo de reacción que proporciona el contenido de monómero LLA objetivo con la temperatura de reacción elegida. Por ejemplo, un contenido de monómero LLA objetivo puede ser 0,5 % en peso y una temperatura de reacción elegida puede ser 140 °C. A continuación, puede llevarse a cabo la reacción de polimerización durante tiempos de reacción de entre al menos 6 h y 30 h. El tiempo de reacción elegido es el que se corresponde con el

tiempo de reacción que proporciona el contenido de monómero LLA objetivo de 0,5 % en peso.

5 **[0083]** Otra forma de determinar la temperatura de reacción y el tiempo de reacción elegidos que proporcionan un contenido de monómero LLA objetivo es fijando un tiempo de reacción y llevando a cabo la reacción de polimerización con diferentes temperaturas de reacción con el fin de determinar la temperatura de reacción que proporciona el contenido de monómero LLA en el tiempo de reacción elegido. Por ejemplo, un contenido de monómero LLA objetivo puede ser 0,5 % en peso y un tiempo de reacción elegido puede estar alrededor de las 20 h. A continuación, puede llevarse a cabo la reacción de polimerización para temperaturas de reacción entre al menos 120 y 170 °C. La temperatura de reacción elegida es la que se corresponde con la temperatura de  
10 reacción que proporciona el contenido de monómero LLA objetivo de 0,5 % en peso. Si el tiempo de reacción es demasiado corto, puede no proporcionar el contenido de monómero LLA objetivo (véase la fig. 4). De forma adicional, existe un límite inferior del contenido de LLA con temperaturas superiores debido a la despolimerización (véase la fig. 4).

15

**REIVINDICACIONES**

1. Método para fabricar un *stent* que comprende:
 

5            la realización de material de polímero PLLA con una reacción de polimerización de monómeros LLA, donde el material de polímero PLLA presenta un contenido de monómero LLA superior al 4 % en peso; el procesamiento del material de polímero PLLA para reducir el contenido de monómero LLA a 0,01-2 % en peso; y la realización de un cuerpo de *stent* polimérico a partir del material de polímero PLLA procesado;

10           donde la realización del material de polímero PLLA con la reacción de polimerización comprende:

              la ejecución de la reacción de polimerización a una temperatura de reacción inferior a 160 °C durante un primer período de tiempo seguido de,

15            la ejecución de la reacción de polimerización a una temperatura entre 180-200 °C con el fin de obtener el material de polímero PLLA con el contenido de monómero LLA superior al 4 % en peso.
2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la temperatura de la reacción de polimerización se regula para obtener el contenido de monómero superior al 4 % en peso.
- 20           3. Método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el procesamiento comprende el tratamiento del PLLA sintetizado con un solvente que reduce el contenido de monómero.
- 25           4. Método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el procesamiento comprende un proceso de extracción por solvente líquido, donde la exposición del material de polímero PLLA extrae el monómero LLA del material.
- 30           5. Método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el procesamiento se elige del grupo consistente en extracción por CO<sub>2</sub> supercrítico y extracción al vacío/a alta temperatura.
- 35           6. Método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el material PLLA procesado presenta un contenido de monómero LLA de 0,01-1 % en peso.
7. Método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el material PLLA procesado presenta un contenido de monómero LLA de 0,01-0,5 % en peso.
- 40           8. Método para fabricar un *stent* que comprende:
 

              la realización de un material de polímero PLLA con una reacción de polimerización de monómero LLA, donde el material de polímero PLLA presenta un contenido de monómero LLA inferior al 0,5 % en peso; el aumento de la temperatura de reacción del material de polímero PLLA para provocar la despolimerización que aumenta el contenido de monómero hasta un contenido de monómero LLA objetivo de 0,01 a 2 % en peso del PLLA; y

45            la realización de un cuerpo de *stent* a partir del material de polímero PLLA con el contenido de monómero aumentado.
- 50           9. Método de acuerdo con la reivindicación 8, donde se aumenta la temperatura hasta una temperatura objetivo y el tiempo de reacción se regula para obtener el contenido de monómero objetivo.
10. Método de acuerdo con la reivindicación 8, donde se aumenta la temperatura de reacción de una temperatura con un intervalo de 120-140 °C a una temperatura con un intervalo por encima de 180 °C.
- 55           11. Método de acuerdo con la reivindicación 8, donde se aumenta el contenido de monómero hasta el contenido de monómero LLA objetivo de 0,05 a 1 % en peso de PLLA.

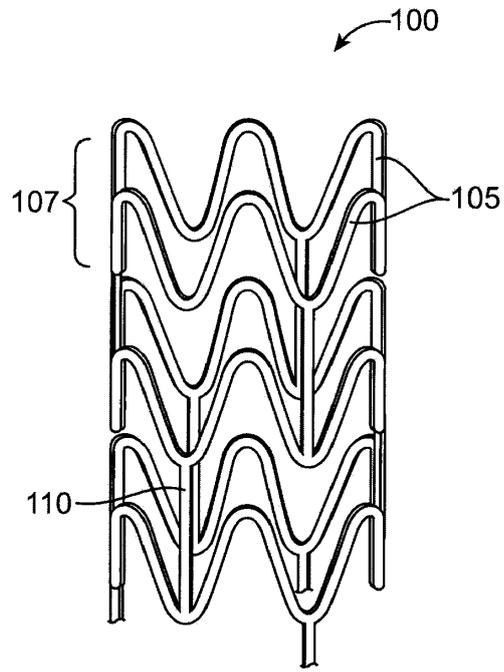


FIG. 1

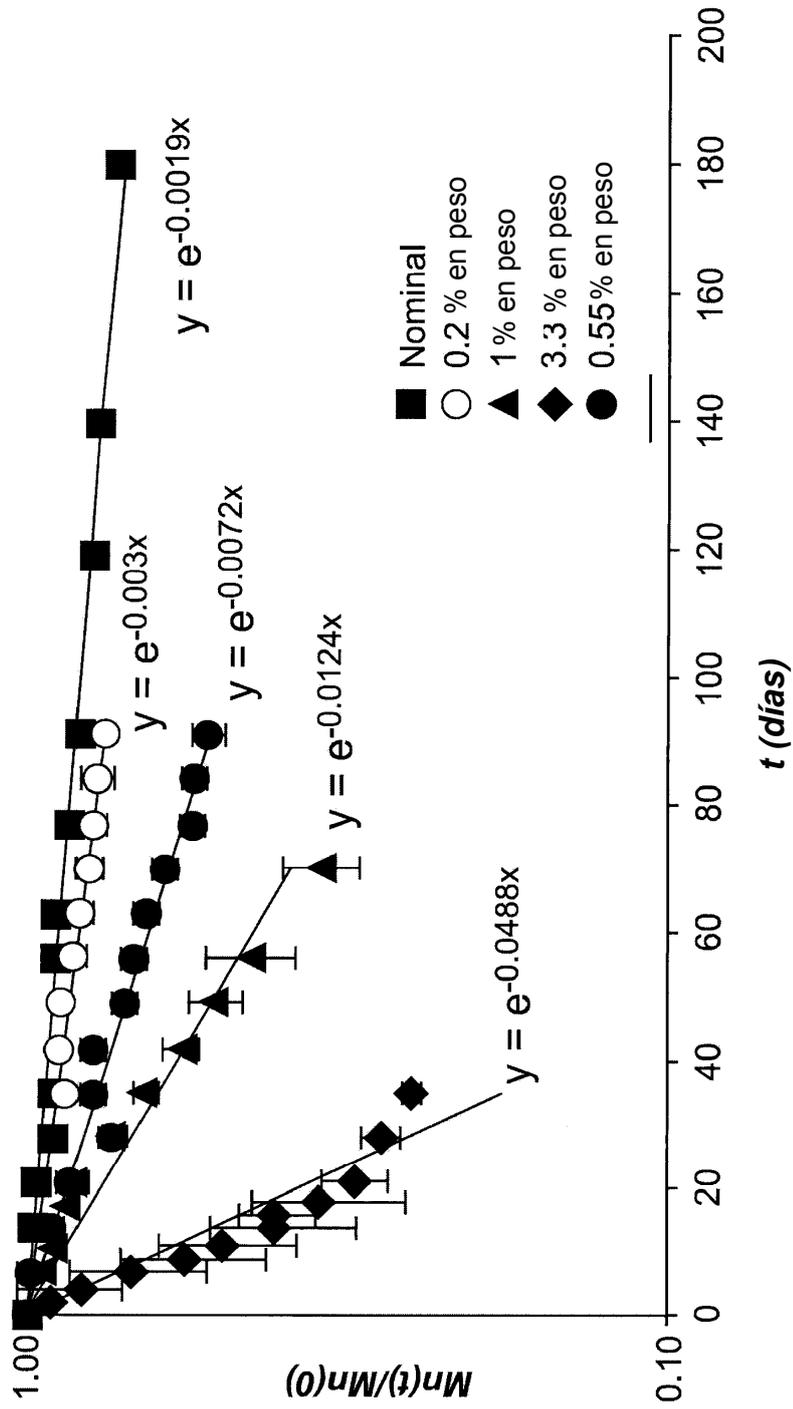


FIG. 2

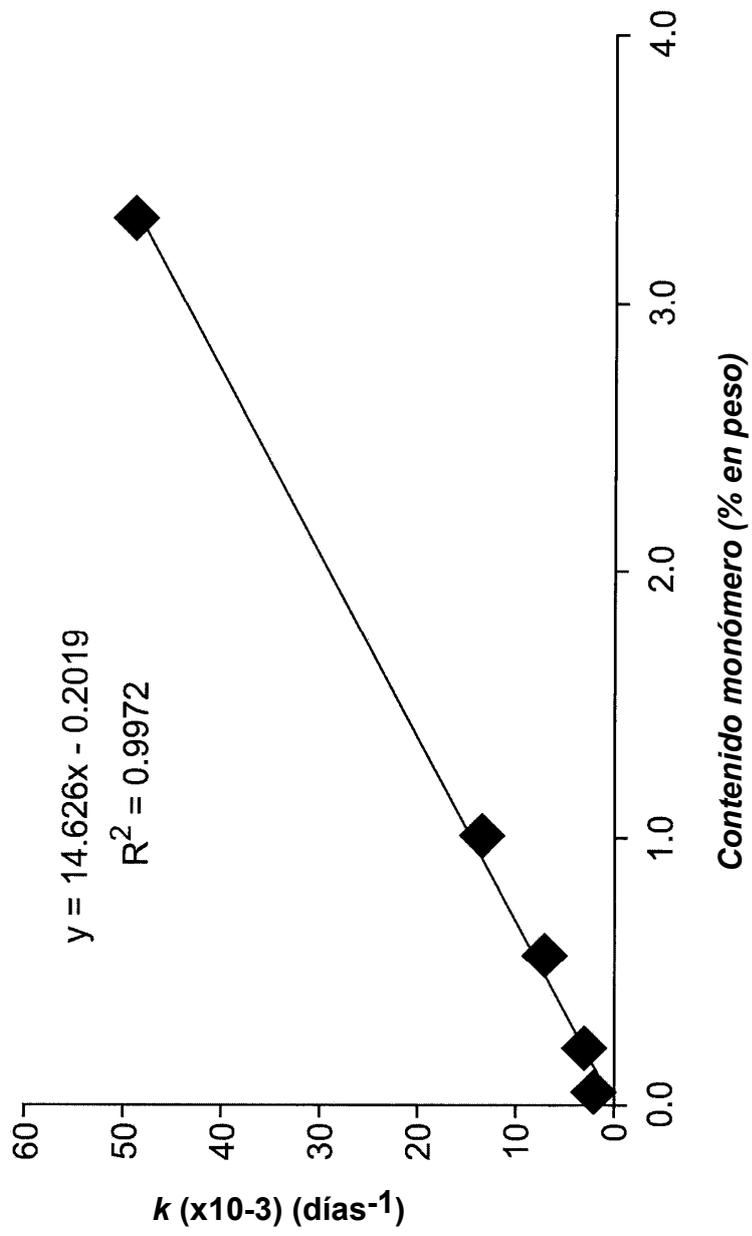


FIG. 3

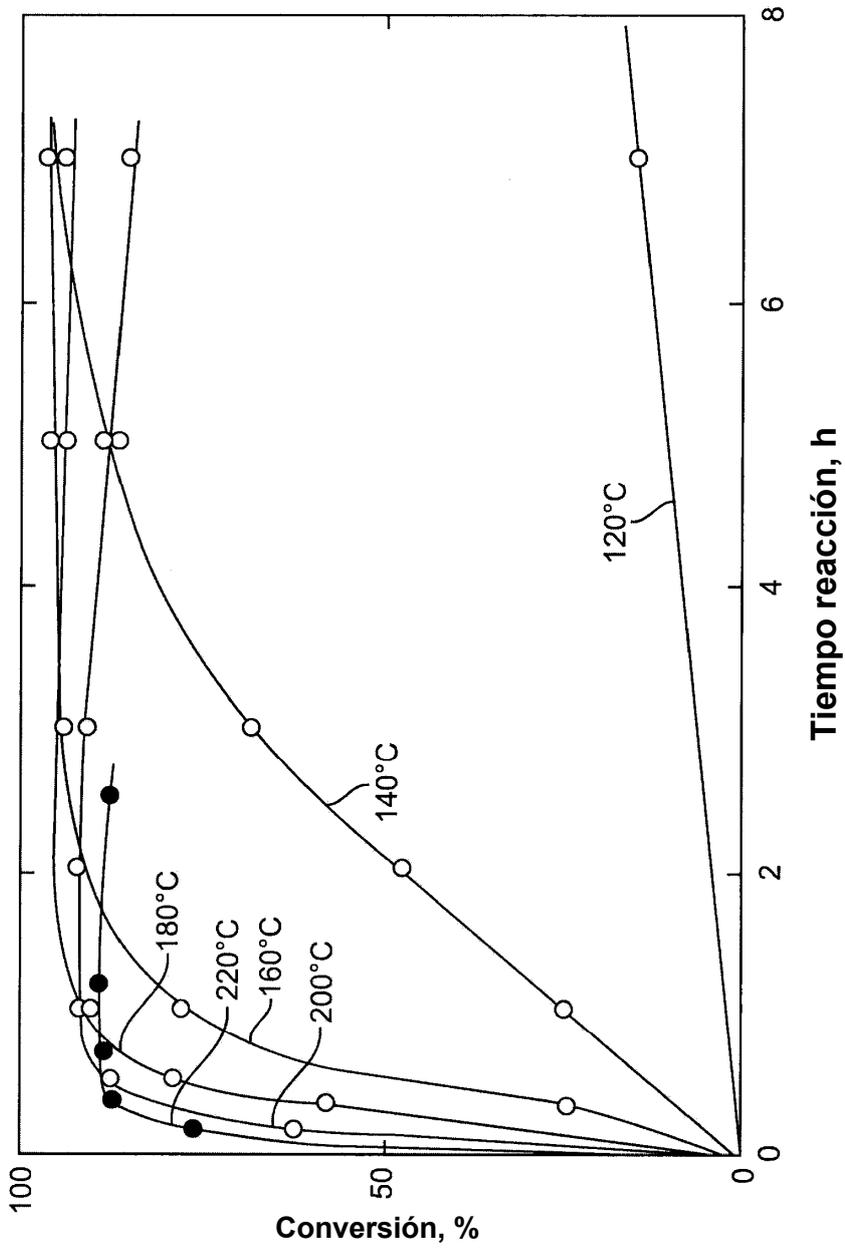


FIG. 4