

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 611**

51 Int. Cl.:

A61F 2/915 (2013.01)

A61F 2/95 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2011 E 11715839 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2563288**

54 Título: **Métodos para montar un andamiaje sobre un catéter con balón**

30 Prioridad:

30.04.2010 US 772116

07.05.2010 US 776317

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

07.03.2016

73 Titular/es:

ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.
(100.0%)

3200 Lakeside Drive
Santa Clara, CA 95054-2807, US

72 Inventor/es:

JOW, KEVIN;
WANG, YUNBING;
YANG, ARLENE SUCY y
YAN, KATHLEEN W.

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 562 611 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

Métodos para montar un andamiaje sobre un catéter con balón

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a dispositivos médicos liberadores de fármacos; más en concreto, esta invención se refiere a procesos para engarzar un andamiaje polimérico a un balón de suministro.

Antecedentes de la invención

- 10 **[0002]** La técnica reconoce varios factores que afectan a la capacidad de un andamiaje polimérico de retener su integridad estructural cuando se somete a cargas externas, tales como fuerzas de engarce y de expansión de balón. Estas interacciones son complejas y los mecanismos de acción no se entienden por completo. De conformidad con la técnica, existen muchas y significativas características que diferencian un andamiaje polimérico bioabsorbible del tipo expandido a un estado desplegado mediante deformación plástica con respecto a un estent metálico que funciona de manera similar. De hecho, varios de los métodos/modelos aceptados analíticos o empíricos utilizados para predecir el comportamiento de los estents metálicos tienden a ser poco
15 fiables, si no inapropiados, como métodos/modelos para predecir de manera fiable y consistente el comportamiento altamente no lineal de un andamiaje polimérico de carga. Los modelos, por lo general, no son capaces de proporcionar un grado aceptable de certeza requerida para propósitos de implantación del andamiaje dentro de un cuerpo, o predecir/anticipar los datos empíricos.

- 20 **[0003]** Además, se reconoce que el estado de la técnica en la fabricación de balones relacionados con dispositivos médicos, por ejemplo, balones no distensibles para el despliegue de estents y/o angioplastias, solo proporciona información limitada sobre cómo podría comportarse un material polimérico cuando se utiliza para sostener un lumen dentro de un ser vivo mediante deformación plástica de una red de anillos interconectados mediante *struts*. En resumen, los métodos concebidos para mejorar las características mecánicas de una estructura de balón inflado de pared fina, la mayor parte análogas a las propiedades mecánicas de una membrana precargada cuando el balón se infla y sostiene un lumen, simplemente proporcionan poca o ninguna información sobre el comportamiento de un andamiaje polimérico desplegado. Una diferencia, por ejemplo, es la propensión a la fractura o a las grietas que se desarrollan en un andamiaje. Por lo tanto, la técnica reconoce el problema mecánico como demasiado diferente para proporcionar información útil, a pesar de la similitud compartida en la clase de material. Como mucho, la técnica de fabricación de balones proporciona solo unas guías generales para intentar mejorar las características de un andamiaje polimérico bioabsorbible con extensión de balón.
30

- 35 **[0004]** El material de polímero considerado para utilizarse como un andamiaje polimérico, por ejemplo, PLLA o PLGA, se puede describir, mediante comparación con un material metálico utilizado para formar un estent, de alguna de las siguientes maneras. Un polímero adecuado tiene una relación resistencia-peso baja, lo cual significa que se necesita más material para proporcionar una propiedad mecánica equivalente a la de un metal. Por lo tanto, los *struts* deben hacerse más gruesos y amplios para que tengan la resistencia necesaria. El andamiaje también tiende a ser quebradizo o a tener una tenacidad a la fractura limitada. Las propiedades inelásticas anisotrópicas y dependientes de la velocidad (es decir, la resistencia/rigidez del material varía dependiendo de la velocidad a la que se deforma el material) inherentes al material solo agravan esta complejidad a la hora de trabajar con un polímero, en concreto, polímeros bioabsorbibles, tales como PLLA o PLGA.
40

- 45 **[0005]** Las etapas de procesamiento realizadas y los cambios de diseño efectuados en un estent metálico que normalmente no han planteado preocupaciones, o requerían una atención cuidadosa a cambios inesperados en las propiedades mecánicas medias del material pueden, por lo tanto, no ser aplicables también a un polímero debido a la naturaleza no lineal y a veces impredecible de las propiedades mecánicas del polímero en una condición de carga similar. En ocasiones se necesita llevar a cabo una validación amplia antes incluso de que sea posible predecir de manera más general si una condición particular se debe a un factor u a otro, por ejemplo, ¿fue un defecto el resultado de una o más etapas de un proceso de fabricación, o una o más etapas en un proceso que tiene lugar después de la fabricación de un andamiaje, por ejemplo, el engarce? Como consecuencia, un cambio en un proceso de fabricación, en un proceso de posfabricación o incluso cambios relativamente menores en un diseño de patrón de andamiaje deben, en general, investigarse más a fondo que si se utilizara un material metálico en vez del polímero. Por lo tanto, se deduce que a la hora de elegir entre diferentes diseños de estents poliméricos para la mejora de los mismos, hay muchas menos inferencias, teorías o métodos sistemáticos de descubrimiento disponibles, como herramienta para dirigirse hacia un camino claro de
50 entre caminos improductivos, y hacia caminos más productivos para la mejora, que cuando se hacen cambios en un estent metálico.
55

[0006] Por lo tanto, se reconoce que, considerando las inferencias previamente aceptadas en la técnica para la validación o viabilidad de estents cuando se utiliza un material metálico isotrópico y dúctil, dichas inferencias serían inapropiadas para una andamijaje polimérico. Un cambio en un patrón de andamijaje puede afectar no solo a la rigidez o a la cobertura del lumen del andamijaje en su estado desplegado que sostiene un lumen, sino también a la propensión a fracturas que se desarrollan cuando el andamijaje se engarza o se está desplegando. Esto quiere decir que, en comparación con un estent metálico, en general no se puede hacer ninguna suposición con respecto a si un patrón de andamijaje cambiado puede no producir un resultado adverso, o requerir un cambio significativo en una etapa de procesamiento (por ejemplo, formación del tubo, corte con láser, engarce, etc.). Sencillamente, las propiedades inherentes altamente favorables de un metal (generalmente propiedades invariantes de tensión/presión con respecto a la velocidad de deformación o la dirección de carga, y la naturaleza dúctil del material), que simplifican el proceso de fabricación del estent, permiten que se saquen inferencias de manera más sencilla entre una etapa de procesamiento y/o un patrón de estent cambiado y la capacidad del estent de ser fabricado de manera fiable con el nuevo patrón y sin defectos cuando se implanta en el interior de un ser vivo.

[0007] Los efectos de un cambio en el patrón de los *struts* y anillos de un andamijaje polimérico plásticamente deformado, tanto cuando se engarza como cuando después se despliega mediante un balón, desafortunadamente, no son tan fáciles de predecir como en un estent de metal. De hecho, se reconoce que pueden surgir problemas inesperados durante la fabricación del andamijaje como resultado de un patrón cambiado que no habría necesitado ningún cambio si el patrón se hubiera formado, en cambio, a partir de un tubo de metal. A diferencia de los cambios en un patrón de estent metálico, un cambio en un patrón de andamijaje de polímero puede necesitar otras modificaciones en las etapas de fabricación o en el procesamiento posfabricación, tales como engarce y esterilización.

[0008] WO2007/146354 describe un estent que comprende un elemento curvado alineado cilíndricamente formado por un primer *strut* y un segundo *strut*, siendo el ángulo entre los *struts* mayor que aproximadamente 90 [grados], donde el estent se fabrica a partir de un tubo radialmente expandido en al menos aproximadamente 400 %. Este documento también describe métodos para su preparación.

[0009] Un problema encontrado con un andamijaje de polímero es la susceptibilidad del andamijaje a dañarse cuando se engarza a un balón. Las fuerzas no uniformes aplicadas durante un proceso de engarce pueden causar deformaciones irregulares en los *struts* de un andamijaje de polímero, lo cual puede provocar la formación de grietas y la pérdida de resistencia. Existe una necesidad constante de mejorar los métodos de engarce, o los procedimientos de preengarce utilizados para andamijajes de polímero para reducir el caso de la formación de grietas o la producción de deformaciones en *struts* irregulares.

[0010] Otro problema encontrado frecuentemente con un andamijaje para su colocación en un lugar de un cuerpo utilizando un balón es retener de manera fiable el andamijaje sobre el balón conforme pasa a través de la tortuosa anatomía. Si el andamijaje no se sostiene sobre el balón con suficiente fuerza, puede resbalarse del balón durante el transporte al lugar de destino. Para un estent metálico, hay varios enfoques propuestos para aumentar la retención de un estent de metal a un balón durante el transporte al lugar de destino. No obstante, los métodos propuestos hasta ahora para retener un andamijaje de polímero a un balón necesitan mejorar.

[0011] En vista de los problemas anteriores, se necesita mejorar la retención de un andamijaje de polímero en un balón a la vez que se evitan los efectos adversos en las características mecánicas del andamijaje cuando se despliega por completo para sostener un lumen.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0012] La invención proporciona un método de conformidad con la reivindicación 1. Se exponen varios modos de realización en las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0013]

La FIG. 1 muestra un proceso para fabricar un andamijaje y engarzar el andamijaje fabricado a un balón de conformidad con la invención.

La FIG. 2 es una vista plana de una parte de un andamijaje de polímero que se engarzó a un balón de conformidad con aspectos de la invención. Esta vista describe el patrón de la estructura de carga del andamijaje completamente desplegado que se engarza a un balón de conformidad con el proceso de la FIG. 1.

La FIG. 3 es una vista esquemática que muestra un primer modo de realización de un aparato y un método de alineación de andamijaje.

La FIG. 4 es una vista esquemática que muestra un segundo modo de realización de un aparato y un método de alineación de andamiaje.

La FIG. 5 es una vista esquemática que muestra un tercer modo de realización de un aparato y un método de alineación de andamiaje.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS MODOS DE REALIZACIÓN

[0014] Una "temperatura de transición vítrea", T_g , es la temperatura a la que los dominios amorfos de un polímero cambian generalmente de un estado vítreo y quebradizo a un estado sólido deformable o dúctil a presión atmosférica. En otras palabras, la T_g corresponde a la temperatura a la que se produce el inicio del movimiento segmentario notable en las cadenas del polímero: Cuando un polímero amorfo o semicristalino se expone a una temperatura creciente, el coeficiente de expansión y la capacidad calorífica del polímero aumentan a medida que se aumenta la temperatura, lo cual indica un mayor movimiento molecular. A medida que se aumenta la temperatura, el volumen molecular real de la muestra permanece constante y, de esta manera, un mayor coeficiente de expansión indica un aumento en el volumen libre asociado al sistema y, por lo tanto, una mayor libertad para que se muevan las moléculas. La capacidad calorífica creciente corresponde a un aumento en la disipación del calor mediante el movimiento. La T_g de un polímero determinado puede depender de la velocidad de calentamiento y puede estar influenciada por la historia térmica del polímero. Además, la estructura química del polímero influye en gran medida en la transición vítrea afectando a la movilidad.

[0015] La poli(L-lactida) (PLLA) y la poli(lactida-co-glicolida) (PLGA) y la poli(L-lactida) (PLLA) son ejemplos de una clase de polímeros semicristalinos que se pueden utilizar para formar la estructura de andamiaje descrita en el presente documento. PLLA es un homopolímero y PLGA es un copolímero. El porcentaje de glicolida (GA) en un andamiaje construido con PLGA puede variar, lo cual puede influir en el intervalo inferior de T_g . Por ejemplo, el porcentaje de GA en el material de la matriz puede variar entre 0 %-15 %. Para PLLA, el inicio de la transición vítrea se produce a aproximadamente 55 °C. Con un aumento de la GA de aproximadamente 0 % a 15 %, el intervalo inferior de la T_g para PLGA puede ser correspondientemente inferior en aproximadamente 5 grados Celsius.

[0016] En un modo de realización, se forma un tubo mediante una extrusión de PLLA. Para formar este tubo se puede utilizar el proceso de formación de tubo descrito en la publicación estadounidense n.º 2010/00025894. El tubo polimérico solidificado acabado de PLLA se puede deformar entonces en las direcciones radial y axial mediante un proceso de moldeo por soplado en el que la deformación se produce progresivamente a una velocidad longitudinal predeterminada a lo largo del eje longitudinal del tubo. Por ejemplo, el moldeo por soplado se puede llevar a cabo como se describe en la publicación estadounidense n.º 2009/0001633. Esta deformación biaxial, después de formarse el tubo, puede producir una mejora notable en las propiedades mecánicas de los miembros estructurales del andamiaje cortados del tubo sin esta expansión. El grado de expansión radial que experimenta el tubo de polímero caracteriza el grado de orientación cristalina o molecular circunferencial inducida. En un modo de realización preferido, el índice de expansión radial o índice RE (por sus siglas en inglés) es aproximadamente 450 % del diámetro interior del tubo inicial y el índice de expansión axial o índice AE (por sus siglas en inglés) es aproximadamente 150 % de la longitud del tubo inicial. Los índices RA y AE se definen en la publicación estadounidense n.º 2010/00025894.

[0017] El diámetro exterior del andamiaje anterior se puede determinar por el lugar en el que se espera utilizarse, por ejemplo, una localización o área específica del cuerpo. No obstante, el diámetro exterior normalmente es solo una aproximación de lo que se necesitará durante el procedimiento. Por ejemplo, puede haber una calcificación extensa que se descomponga una vez que un agente terapéutico haga efecto, lo que puede causar que el andamiaje se desplace en el vaso sanguíneo. Además, puesto que una pared de un vaso sanguíneo no puede asumirse como circular en sección transversal, y su tamaño real solo una aproximación, un médico puede elegir extender demasiado el andamiaje para asegurarse de que permanece en su sitio. Por este motivo, se prefiere utilizar un tubo con un diámetro mayor que el diámetro desplegado esperado del andamiaje.

[0018] En un modo de realización, el índice del diámetro desplegado con respecto al diámetro totalmente engarzado es aproximadamente 2,5. En este modo de realización, el diámetro engarzado corresponde a un diámetro exterior que es solo aproximadamente 40 % del diámetro inicial. Por consiguiente, cuando se despliega el andamiaje liberador de fármacos se espera que aumente de tamaño hasta aproximadamente 2,5 veces su tamaño de diámetro plegado o engarzado.

[0019] En un ejemplo concreto, se forma un andamiaje a partir de un tubo biaxialmente expandido que tiene un diámetro exterior de 3,5 mm, que corresponde aproximadamente a un diámetro desplegado (el andamiaje se puede expandir de forma segura hasta 4,0 mm dentro de un lumen). Cuando se engarza sobre el balón, el andamiaje tiene un diámetro exterior de 1,3 mm, o aproximadamente 37 % del diámetro del tubo inicial de 3,5 mm.

[0020] Como se mencionó anteriormente, la fabricación de un andamiaje de polímero expandido con balón presenta dificultades que no están presentes en los andamiajes metálicos. En concreto, una dificultad es la fabricación de un andamiaje de polímero, lo cual significa la red de carga de los *struts* que incluye conectores que unen elementos de anillo o miembros que proporcionan la rigidez y la resistencia radial necesaria para sostener un lumen. En concreto, existen dificultades actuales en la fabricación de un andamiaje de polímero que sea capaz de experimentar un grado significativo de deformación plástica sin pérdida de resistencia, por ejemplo, grietas o fracturas de *struts*. En los modos de realización descritos, un andamiaje de polímero es capaz de ser deformado de un diámetro engarzado a al menos 2,5 veces el diámetro engarzado sin pérdida significativa de resistencia. Además, el andamiaje de polímero se retiene sobre un balón de suministro con una fuerza de retención que es significativamente mayor que los métodos previos de retención de andamiajes para un andamiaje de polímero.

Proceso de engarce

[0021] La invención aborda dificultades únicas presentadas por un andamiaje que necesita retenerse en un balón. Estas dificultades están presentes por varias razones. En primer lugar, hay menos espacio disponible entre los *struts* en un estado engarzado, lo cual evita que el material del balón se extienda entre los *struts*. Como resultado, hay menos empotramiento o interferencia entre los *struts* y el material del balón, en cuya interferencia/empotramiento se han basado previamente para aumentar la fuerza de retención de los estents en los balones. Esta condición es un resultado de la necesidad de fabricar *struts* más anchos y gruesos para el andamiaje, en comparación con un estent de metal, para proporcionar una resistencia radial desplegada adecuada. En segundo lugar, un polímero, a diferencia de un metal, es mucho más sensible a los cambios de temperatura. La técnica se ha basado previamente en el calor para retener un estent metálico sobre un balón. No obstante, las temperaturas que previamente se han considerado eficaces para la retención del estent se encuentran dentro de una Tg del polímero. Por lo tanto, dichos intervalos de temperatura se han evitado, puesto que el calentamiento de un andamiaje dentro de, o por encima de, la Tg induce cambios significativos en la orientación molecular del material de polímero que provocan una pérdida de resistencia cuando el andamiaje se deforma plásticamente hasta su diámetro desplegado.

[0022] La técnica ha ideado previamente métodos para retener un estent sobre un balón de suministro en respuesta a estas dificultades. En un ejemplo, el estent se engarza al balón de suministro a una temperatura muy por debajo de la Tg del polímero. Entonces, el estent, dispuesto entre los extremos del balón, se aísla térmicamente de los extremos del balón. A continuación, los extremos del balón se calientan a aproximadamente 185 grados Fahrenheit para expandir el diámetro del material del balón en sus extremos. Los extremos expandidos del balón forman bordes elevados que sostienen los extremos del estent para resistir el desalojo del estent del balón. En un ejemplo, este proceso proporcionó una fuerza de retención de aproximadamente 0,35 lb. para un andamiaje de poli(L-lactida) (PLLA) engarzado a un balón de copolímero de bloque de polimida-poliéster (PEBAX).

[0023] Como se explica con más detalle a continuación, se descubrió, inesperadamente, que existe un cierto grado de movimiento beneficioso entre las cadenas de polímeros interconectadas de una estructura de andamiaje calentada a temperaturas justo por debajo de la Tg del polímero cuando el andamiaje se engarza a un balón, frente al mismo andamiaje engarzado al balón a una temperatura inferior, tal como a temperatura ambiente. Por ejemplo, para una temperatura controlada de entre aproximadamente 48 °C y 54 °C, 48 °C-50 °C o 48 °C, se encontró que un andamiaje de PLLA engarzado a un balón mostraba una mejora notable en la fuerza de retención del andamiaje en el balón, aunque producía de manera no simultánea efectos secundarios inaceptables para el andamiaje desplegado, por ejemplo, agrietamiento excesivo, o formación de huecos, fractura y/o pérdida de memoria en el material, lo cual afectaba a sus cualidades de resistencia y rigidez de rendimiento radial desplegado.

[0024] Un problema encontrado en la fabricación de un andamiaje para la colocación en un lugar de un cuerpo utilizando un balón es la capacidad del andamiaje de engarzarse de forma segura al balón de manera que se establezca una fuerza de retención adecuada entre el andamiaje y el balón. Una "fuerza de retención" de un andamiaje engarzado a un balón significa la fuerza máxima, aplicada al andamiaje a lo largo de la dirección de desplazamiento a través de un vaso sanguíneo, que el andamiaje-balón es capaz de resistir antes de desalojar el andamiaje del balón. La fuerza de retención de un andamiaje en un balón se establece mediante un proceso de engarce, por el que el andamiaje se deforma plásticamente sobre la superficie del balón para formar un ajuste que resista el desalojo del andamiaje del andamiaje. Son muchos los factores que afectan a la retención de un andamiaje sobre un balón. Estos factores incluyen el grado de contacto de superficie a superficie entre el balón y el andamiaje, el coeficiente de fricción de las superficies del balón y del andamiaje, y el grado de protrusión o extensión del material del balón entre los *struts* del andamiaje. Para un andamiaje de metal existen una gran variedad de métodos conocidos para mejorar la fuerza de retención de un andamiaje sobre un balón mediante la modificación de una o varias de las propiedades anteriores; no obstante, muchos de ellos no son adecuados o tienen una utilidad limitada para un andamiaje polimérico, debido a las diferencias en las características mecánicas de un andamiaje de polímero frente a un andamiaje de metal, como se ha mencionado anteriormente.

La más notable de estas diferencias es la fragilidad del material de polímero adecuado para la fabricación de un andamiaje expandido con balón, frente a la de un andamiaje de metal. Mientras que un andamiaje de metal se puede deformar lo suficiente para obtener una fuerza de retención deseada, el intervalo de deformación disponible para un andamiaje de polímero, aunque evita el agrietamiento o los problemas relacionados con las fracturas, es, en comparación, bastante limitado.

[0025] Para andamiajes poliméricos, la temperatura de transición vítrea (T_g) de su material de la matriz tiene que ser superior a las temperaturas fisiológicas ($37\text{ }^\circ\text{C}$) para mantener la resistencia radial después de la implantación. Un andamiaje formado a partir de PLLA tiene una T_g de aproximadamente $55\text{ }^\circ\text{C}$ - $60\text{ }^\circ\text{C}$. Cuando un andamiaje de PLLA se engarza a un balón a aproximadamente $25\text{ }^\circ\text{C}$, apenas se produce un movimiento de cadena de polímeros libre. Como consecuencia, el PLLA es quebradizo y susceptible a la formación de grietas. Además, a esta temperatura, muy por debajo de la T_g , el andamiaje tenderá a retroceder o a volver a su diámetro inicial del tubo, hasta un cierto grado, debido a la memoria del material. Además, cuando el andamiaje se deforme durante el engarce, la presión inducida en la matriz del polímero provocará que el andamiaje se extienda hasta un cierto punto una vez que se elimine la fuerza de engarce, puesto que habrá un porcentaje de deformación elástica cuando el andamiaje se engarce al balón, que cause que el andamiaje vuelva a su diámetro original cuando se alivie la fuerza de engarce. Este grado de retroceso elástico, por así decirlo, limita la cantidad de retención del andamiaje sobre el balón, puesto que el grado de contacto entre el andamiaje y el balón se reduce. Dicho de otra manera, cuando hay retroceso elástico a un diámetro mayor, la fuerza normal que el andamiaje imparte sobre el balón mientras se aplica la fuerza de engarce, que es proporcional a la magnitud de la fuerza de retención, disminuye una vez que se elimina el engarzador debido al porcentaje de retroceso elástico en el andamiaje.

[0026] Una solución es aumentar la fuerza de retención por encima de la del diámetro de engarce final. No obstante, cuando se engarza hasta un diámetro aproximadamente 2,5 veces menor que un diámetro inicial para aumentar la fuerza de retención, debe tenerse en cuenta el aumento de los casos de formación de grietas en el andamiaje. Estas grietas pueden hacer que el andamiaje sea incapaz de funcionar de manera adecuada cuando el balón lo despliegue por completo. Puede haber una pérdida significativa de rigidez y resistencia radial que da como resultado una fractura. Como consecuencia, evitar las grietas o la pérdida de resistencia es una preocupación constante cuando se realizan esfuerzos para engarzar un andamiaje de manera suficiente desde un diámetro inicial, preferiblemente cerca del diámetro desplegado, hasta un diámetro de engarce final designado para aumentar la fuerza de retención.

[0027] La resistencia a la fractura de un material de polímero, especialmente cuando se deforma a temperaturas muy por debajo de la T_g , depende de la velocidad a la que se deforme el material. No obstante, los inventores descubrieron que una solución al problema de la retención/agrietamiento del andamiaje descrito anteriormente no se encuentra simplemente disminuyendo la velocidad a la que se engarza el andamiaje sobre el balón. Las velocidades que producirían mejoras notables en la retención del andamiaje sin pérdida de resistencia serían inviables para la producción de andamiajes.

[0028] En la búsqueda de una solución para el problema de la retención del andamiaje, inicialmente no estaba claro si la retención del andamiaje, sin realizar daños perjudiciales al andamiaje, se podría mejorar aumentando o variando la presión del balón durante el engarce, iniciando etapas de engarce de andamiaje incluyendo diferentes velocidades, tiempos de espera intermedios y finales en distintos diámetros de engarce, por ejemplo, etapas de preengarce, o aumentando la temperatura del andamiaje mientras éste se engarza, o una combinación de estos factores. Se llevó a cabo un estudio preliminar para determinar si la modificación de uno o varios de estos factores en un proceso de engarce de andamiaje podría mejorar la retención del andamiaje. De esta manera, se estudiaron inicialmente factores que incluían la temperatura, el tiempo de espera, la fuerza de presión del balón, la secuencia de presión, el tamaño de iniciación de la presión y la velocidad de engarce, y se recogieron los resultados y se estudiaron bajo un enfoque estadístico de múltiples factores para identificar los factores clave que alteraban la retención de un andamiaje a un balón. Para este estudio preliminar, se utilizó un engarzador de iris para engarzar el andamiaje. El andamiaje se calentó mediante el calentamiento de las mordazas del engarzador, aunque el andamiaje se puede calentar de manera alternativa mediante un gas de aire caliente forzado o fluido calentado para expandir el balón.

[0029] Basándose en este estudio de múltiples factores, se planteó la hipótesis de que un intervalo de temperatura cuidadosamente elegido podría mejorar los resultados, lo cual fue una sorpresa. Anteriormente se creía que calentar un andamiaje durante el engarce resultaba poco o nada beneficioso porque o bien una temperatura elevada induciría un movimiento molecular que destruiría la alineación de la cadena necesaria para proporcionar al andamiaje sus propiedades de resistencia en estado desplegado, o bien la temperatura era demasiado baja para afectar al andamiaje o al balón.

[0030] Se llevó a cabo un estudio más especializado para identificar un intervalo de temperatura que podría producir una diferencia significativa en la fuerza de retención del andamiaje sin causar efectos adversos en el andamiaje desplegado o engarzado. Las TABLAS 1 y 2, a continuación, proporcionan estadísticas para una

fuerza de retención de un balón-andamiaje de polímero como una función de la temperatura del andamiaje durante el engarce. El proceso de engarce fue similar al descrito en la FIG. 1. Se llevaron a cabo dos estudios, uno para temperaturas del andamiaje de 37 °C-48 °C y el otro para temperaturas del andamiaje de 48 °C-80 °C, respectivamente. Ambas pruebas evaluaron la fuerza de retención para un andamiaje de PLLA que tenía el patrón descrito en US 2010/0004735 y engarzado a un balón PEBAX. Más específicamente, un primer estudio incluyó la realización de varios ensayos a 37 °C, 42,5 °C y 48 °C y un segundo estudio incluyó la realización de varios ensayos a 48 °C, 55 °C, 65 °C y 80 °C.

[0031] Las TABLAS 1 y 2 muestran la media y la desviación estándar de la fuerza de retención (obtenidas utilizando un procedimiento estándar de ensayo de tracción) para un andamiaje de PLLA que tiene el patrón descrito en US 2010/0004735 y engarzado a un balón PEBAX. "Número" se refiere al número de ensayos realizados a las temperaturas de andamiaje correspondientes.

TABLA 1

Temp (Celsius)	Número	Media	Desv Est
48	11	1,18	0,33
55	9	1,16	0,15
65	8	1,41	0,17
80	4	2,03	0,20

TABLA 2

Temp (Celsius)	Número	Media	Desv Est
<u>37</u>	<u>20</u>	<u>0,74</u>	<u>0,19</u>
<u>42,5</u>	<u>21</u>	<u>1,24</u>	<u>0,11</u>
<u>48</u>	<u>13</u>	<u>1,24</u>	<u>0,14</u>

[0032] Modificar la presión y el tiempo de espera del andamiaje para las temperaturas de engarce de 40 °C y 55 °C mejoró la retención del andamiaje. No obstante, la modificación de estos parámetros fuera de este intervalo produjo pocos cambios. Específicamente, para un intervalo de engarce de 40 °C y 55 °C la retención se puede mejorar incrementando la presión del balón para aumentar el diámetro del balón al diámetro de andamiaje de preengarce, y después el andamiaje se engarzó sobre el balón hasta un diámetro de engarce final mientras se liberaba la presión. De manera adicional, el andamiaje se puede engarzar hasta un diámetro intermedio, después el balón se desinfla y a continuación se vuelve a inflar, seguido del engarce del andamiaje hasta un diámetro de engarce final.

[0033] El estudio anterior se llevó a cabo para PLLA. Se contemplan resultados similares para PLGA, si se tiene en cuenta la Tg para el material diferente y asumiendo otras características del patrón de andamiaje y del proceso. Para PLGA con un % de GA de aproximadamente 5 %, los intervalos de temperatura para el engarce pueden ser de entre aproximadamente 46 grados Celsius a 53 grados Celsius. Para PLGA con un % de GA de aproximadamente 15 %, los intervalos de temperatura para el engarce son de aproximadamente 43 grados Celsius a 50 grados Celsius.

[0034] Basándose en los resultados anteriores, se extrajeron las siguientes conclusiones. Cuando el andamiaje se engarza a un balón mientras se calienta a temperaturas que están dentro del intervalo de la Tg para el andamiaje de polímero, hay una mayor tendencia a que se produzca la realineación de la cadena de polímeros, que provocará una pérdida de resistencia cuando el andamiaje se despliegue posteriormente. En las pruebas subsiguientes se observó una formación de grietas inaceptable (en el número o en la extensión de las grietas), huecos o una fractura total. Cabe señalar que los andamiajes aceptables tienen grietas. El grado de formación de grietas que causa que un andamiaje se rechace se basa en pruebas realizadas en el andamiaje cuando se despliega por completo, por ejemplo, pruebas de envejecimiento acelerado, fatiga, carga cíclica y carga estática e incluyen una inspección visual del andamiaje.

[0035] Por lo tanto, cabe señalar que cierto grado de formación de grietas o huecos es permisible y, de hecho, se espera. Por lo tanto, la validación de un proceso de engarce por lo general no se puede realizar simplemente examinando o contando el número de grietas o huecos. Es necesario realizar pruebas para establecer, con un grado razonable de seguridad, una relación entre los lugares y la naturaleza de las imperfecciones en esos lugares del andamiaje y su capacidad para funcionar de manera adecuada. Es necesario realizar pruebas mecánicas para evaluar el grado de integridad estructural en el andamiaje de polímero desplegado. Entonces, basándose en las estadísticas, se puede tomar una determinación con respecto al tipo, el número y/o la ubicación de las grietas/huecos que distinguen entre un andamiaje aceptable y uno inaceptable. Un andamiaje, a

pesar de la presencia de una o varias grietas y/o huecos, se puede considerar entonces capaz de expandirse plásticamente en el interior de un lumen del cuerpo mediante el balón al que se engarza. Como tal, el andamiaje se considera capaz de proporcionar un beneficio terapéutico al lumen del cuerpo incluyendo la sujeción radial del lumen a pesar de la presencia de una o varias grietas/huecos.

5 **[0036]** Si la temperatura de engarce se eleva demasiado con respecto a la Tg del polímero, la memoria del material de la matriz en el diámetro del tubo inicial se pierde o se modifica conforme se deforma el andamiaje. Como consecuencia, cuando el andamiaje se expande posteriormente bajo condiciones fisiológicas, por ejemplo, temperatura corporal, se vuelve más susceptible a la formación de grietas debido a sus propiedades quebradizas a temperaturas corporales y a la falta de alineación de la cadena desde su diámetro inicial. La fuerza de retención y la integridad del andamiaje cuando se engarza al balón normalmente mejoran a temperaturas más altas, no obstante, el andamiaje pierde su integridad estructural cuando se despliega posteriormente si la temperatura se eleva demasiado con respecto a la Tg. Por otro lado, cuando el andamiaje se calienta a temperaturas por debajo de aproximadamente 15 grados Celsius de la temperatura de transición vítrea, o no se calienta, no hay una mejora notable en la retención del andamiaje. Y si se aumenta la fuerza de engarce para mejorar la retención del andamiaje a estas temperaturas, se produce una pérdida de resistencia a medida que aparecen grietas en el andamiaje engarzado y desplegado. Por lo tanto, se concluyó que para una temperatura por debajo de aproximadamente 15 grados a partir de la Tg, el andamiaje mostró más o menos el mismo grado de tenacidad a la fractura que mostraría bajo condiciones fisiológicas.

20 **[0037]** Sorprendentemente, cuando el intervalo de temperatura se elevó a un intervalo de aproximadamente 15 grados por debajo y hasta aproximadamente la Tg, hubo una mejora notable y consistente en la fuerza de retención del andamiaje, sin pérdida inaceptable de la integridad estructural del andamiaje desplegado. Se cree que cuando el andamiaje de polímero se engarzó a una temperatura ligeramente por debajo de su Tg (por ejemplo, de 5 a 15 grados Celsius por debajo de la Tg), había cadenas muy cortas del material de la matriz que eran capaces de moverse libremente para ayudar en la deformación del andamiaje sin exceder los límites de tensión del material. Al mismo tiempo, las cadenas más largas de la matriz mantienen sustancialmente su alineación y, por lo tanto, permanecen intactas sin perder su conjunto de orientación cuando se expande el tubo inicial. Al hacer esto, el andamiaje se puede engarzar hasta un diámetro para una buena retención del andamiaje, aunque la orientación de la mayoría de las cadenas de polímeros sería la misma para asegurar una resistencia y una tenacidad a la rotura deseables en el producto final, es decir, cuando el andamiaje se despliega para sostener un vaso sanguíneo.

35 **[0038]** La retención mejorada del andamiaje también se puede explicar por lo que respecta a la interacción balón-andamiaje. Como se mencionó anteriormente, cuando la temperatura se aumentó al intervalo de la Tg, hubo una capacidad de retención del andamiaje mejorada. Cuando la temperatura estuvo por debajo de aproximadamente 15 grados Celsius de la Tg, no hubo ninguna mejora (misma fuerza de engarce utilizada en ambos casos). En el primer caso, se cree que con la temperatura aumentada hay una mayor cohesión o contacto entre el andamiaje y el balón a consecuencia de la temperatura aumentada. A medida que las temperaturas del material del andamiaje y el balón aumentan, el material se vuelve más distensible y da como resultado una adherencia más fuerte entre las dos superficies, o un mayor contacto superficie-superficie. Como consecuencia, la fuerza de retención aumenta. Para las pruebas se utilizó un balón PEBAX.

40 **[0039]** Mientras que las tendencias observadas en los datos de las pruebas fueron en cierto modo hipótesis, no estaba claro si existía un grado de movimiento de cadena de polímeros inducido dentro de un intervalo de temperatura que supusiera alguna diferencia en el resultado sin producir también efectos secundarios indeseables. Los estados de tensión-presión de un andamiaje de polímero expandido a 2,5 veces su diámetro inicial (es decir, engarzado a desplegado) son difíciles de entender mediante los datos empíricos, y mucho menos mediante los modelos analíticos. Además, la interpretación de la técnica, como conocen los inventores, era que cuando un andamiaje de PLLA y PLGA se deforma, los efectos de la temperatura en las propiedades del andamiaje o en la retención del andamiaje son mínimos a no ser que el intervalo de temperatura esté comprendido en la Tg. A pesar de esta interpretación común, los inventores descubrieron que cuando la temperatura se elevó a la Tg, o cerca de la Tg, hubo una mejora consistente en la fuerza de retención del andamiaje para el andamiaje de polímero cuando se engarzó al balón, y sin pérdida de integridad estructural en el andamiaje desplegado.

Procedimiento de preengarce

55 **[0040]** De conformidad con otro aspecto de la presente exposición, se encontró una solución al problema de las altas tasas de rechazo de los andamiajes, cuya solución residía en cambios en un proceso de preengarce. Antes del descubrimiento, el problema del rechazo de andamiajes no se podía explicar o remediar con los métodos existentes para diagnosticar o solucionar, respectivamente, los problemas de engarce. Durante un proceso de preengarce, el diámetro del andamiaje se reduce hasta un diámetro intermedio de su diámetro inicial y hasta un diámetro de engarce final sobre el balón. Después de que el diámetro del andamiaje se haya reducido en diámetro mediante el engarzador, el andamiaje se coloca sobre un balón del catéter de suministro y se vuelve a

insertar en el engarzador. El engarzador reduce el diámetro del andamiaje hasta su diámetro de engarce final sobre el balón. Cuando se reduce hasta el diámetro de engarce final, hay una fuerza de retención entre el andamiaje y el balón para retener el andamiaje sobre el balón. (La exposición se refiere a un “andamiaje”. Se entenderá que se aplican los mismos procesos y aparatos descritos en el presente documento a un “estent” con balón expandible que utilice un andamiaje como estructura de carga).

[0041] Para la fase de preengarce del proceso, el andamiaje se sostiene en un extremo distal de un soporte de andamiaje, tal como una varilla, un mandril o un catéter. El extremo proximal del soporte del andamiaje se sostiene en un soporte de base, del que se depende para alinear el extremo distal del soporte del andamiaje, donde se sitúa el andamiaje, con las mordazas del engarzador de manera que el andamiaje se pueda colocar de manera adecuada en el interior del engarzador antes de que se deforme hasta su diámetro de preengarce. Este proceso se lleva a cabo en un medio que es relativamente estéril y tiene una humedad baja. Como se entenderá, cuando el andamiaje está en el interior del engarzador y se aplica la fuerza de engarce, no se puede inspeccionar visualmente la interacción entre las superficies del andamiaje y las mordazas del engarzador a medida que se deforma el andamiaje hasta un diámetro reducido. El andamiaje se deforma en el interior de una cavidad que bloquea por completo la vista del andamiaje. Como tal, un operador no puede identificar deformaciones irregulares del andamiaje a medida que se deforma. Un andamiaje que, cuando se deforma, desarrolla *struts* doblados o torcidos de manera irregular no se puede descubrir hasta después de sacarlo del engarzador e inspeccionarlo visualmente. En este punto, se ha producido un daño irreparable y el andamiaje se descarta.

[0042] Como se conoce de forma general en la técnica, la naturaleza de la deformación de un artículo mediante fuerzas aplicadas de manera externa puede, en algunas situaciones, inferirse de las fuerzas de reacción aplicadas por el artículo contra el cuerpo, a través del cual se aplica la fuerza externa. Por ejemplo, si el cuerpo que aplica la fuerza al artículo se programa para aplicar un desplazamiento a una velocidad prescrita, monitorizar los cambios en la fuerza necesaria para mantener el desplazamiento aplicado puede proporcionar pistas sobre cómo se deforma el cuerpo. En el caso de un andamiaje, un operador puede establecer la velocidad de engarce y monitorizar la fuerza aplicada. Sin embargo, los métodos conocidos para la instrumentación no son capaces de proporcionar el nivel de precisión necesario para inferir cómo se deforman los *struts* individuales por las mordazas del engarzador. Por lo tanto, el operador no tiene prácticamente conocimiento sobre cómo se deforman los *struts* del andamiaje en el interior del engarzador. El único conocimiento que tiene el operador sobre cómo podría haberse deformado el andamiaje cuando se encuentra en el engarzador se produce cuando el andamiaje se retira del engarzador y se inspecciona visualmente. De nuevo, en este punto se ha producido un daño irreparable y el andamiaje se descarta.

[0043] A un inventor se le presentó el problema de una alta proporción de andamiajes de polímero que se rechazaban porque los *struts* del andamiaje estaban siendo deformados de manera irregular durante un proceso de preengarce, y dicho daño de deformación irregular causaría potencialmente las fracturas o *struts* rotos durante el despliegue del andamiaje. Las preocupaciones sobre la resistencia y la rigidez del andamiaje planteadas por la aparición de deformaciones irregulares en una etapa de preengarce sólo se agravan si el andamiaje se deforma entonces de manera adicional durante un engarce final al balón. Como se entenderá, a menudo pueden producirse deformaciones irregulares de los *struts* del andamiaje. No obstante, cuando los *struts* de un andamiaje de polímero se doblan o se tuercen de manera irregular, se consideran más a menudo inaceptables que si esto se produjera en un andamiaje formado a partir de un metal. Doblar o torcer de manera irregular los *struts* de polímero puede producir grietas y fracturas, un caso poco frecuente en los andamiajes de metal. De esta manera, las irregularidades aceptables para un estent de metal engarzado son, en muchos casos, inaceptables para un andamiaje de polímero.

[0044] La solución al problema de los altos índices de rechazo afrontada por el inventor fue bastante imprecisa por dos razones. En primer lugar, puesto que no había medios disponibles para hacer un seguimiento de la deformación del andamiaje de polímero en el interior del engarzador, no se sabía si el problema se debía al engarzador, a un proceso ocurrido durante la fabricación del andamiaje, o a la alineación del andamiaje en el engarzador. A pesar del amplio conocimiento en la técnica sobre el engarce, ningún proceso propuesto anteriormente relacionado con el engarce conocido por el inventor, ni ningún método para diagnosticar un problema de engarce arrojaron luz sobre una solución al problema. En segundo lugar, la técnica ha tratado de manera más bien amplia la mejora de los procesos de engarce para estents de metal. Sin embargo, las suposiciones hechas sobre el estent a la hora de mejorar los procesos de engarce, o la solución de problemas, han ignorado o menospreciado las diferencias significativas entre los andamiajes de polímero y los estents de metal. En primer lugar, las deformaciones irregulares de los *struts* de metal, aunque no son deseables, son a menudo aceptables. No puede decirse lo mismo de un andamiaje de polímero debido a sus propiedades materiales. En segundo lugar, los andamiajes de polímero son más susceptibles a las deformaciones irregulares que los estents de metal debido al espacio reducido entre los *struts* de polímero en comparación con los *struts* de metal (los *struts* de polímero son más gruesos que los *struts* de metal teniendo propiedades de rigidez equivalentes). La técnica existente relativa a los engarzadores no explica de manera adecuada estas diferencias.

[0045] Se descubrió que las cargas electrostáticas que se pueden desarrollar en un andamiaje de polímero eran una de las principales causas del daño del andamiaje. La influencia de esta carga se observó cuando el andamiaje, sostenido sobre el soporte del andamiaje, se inspeccionó visualmente. Un extremo del andamiaje se elevó ligeramente más fuera del soporte del andamiaje que el extremo opuesto. Cuando se aplicó presión al extremo elevado del andamiaje, por ejemplo, aplicando presión con el dedo, y después se dejó de ejercer esta presión, el extremo volvió a su posición elevada. Cuando el andamiaje se roció con un aerosol desionizador, el desplazamiento hacia arriba del extremo del andamiaje desapareció. Por lo tanto, se concluyó que el extremo elevado fue causado por una carga electrostática en el andamiaje.

[0046] La capacidad del material de entregar sus electrones o absorber el exceso de electrones es una función de la conductividad del material. Por ejemplo, un conductor puro, tal como el cobre, tiene una construcción molecular rígida que no permitirá que sus electrones se muevan libremente. Los materiales no conductores, tales como un polímero, por ejemplo PLLA, tienen una construcción molecular que se altera más fácilmente por la fricción, el calor o la presión aplicada al material para inducir una carga en la superficie. Si la conductividad de la superficie está controlada, entonces se puede evitar una carga estática. Añadir conductividad superficial al polímero puede evitar la acumulación de electricidad estática. Normalmente, esto se logra utilizando aditivos tales como humedad y aerosoles antiestáticos. Los aerosoles antiestáticos normales están hechos de un material a base de jabón diluido en un disolvente volátil. El disolvente se evapora dejando una capa conductora en la superficie del material. La superficie del polímero se vuelve conductora. Se puede evitar una carga estática siempre y cuando no se altere la capa. También se pueden utilizar desionizadores eléctricos conocidos en la técnica.

[0047] Los andamiajes indicados para el preengarce se desionizaron mediante un desionizador eléctrico antes del preengarce, para determinar si la eliminación de una carga estática afectaría en la forma en la que se engarza el andamiaje. Cuando los andamiajes desionizados se retiraron del engarzador, había menos casos de deformaciones irregulares en los *struts*. Basándose en este descubrimiento, se pensó que las cargas electroestáticas, que causaban que el andamiaje se desalineara con el engarzador, inducían resistencia no uniforme a la deformación en el interior del engarzador para hacer que los *struts* se doblaran y se torcieran de manera irregular al engarzarse. La presencia de una carga estática y la desalineación resultante de un andamiaje que podría producirse debido a la presencia de esta carga no fue de extrañar (el andamiaje está hecho de un polímero). Sin embargo, el efecto en el engarce debido a la presencia de esta carga y la desalineación resultante fue bastante sorprendente. Un cambio relativamente menor en el proceso de engarce, es decir, la desionización del andamiaje justo antes del engarce, fue desproporcionado en relación con el cambio en los resultados producidos.

[0048] Se evaluaron aproximadamente 600 andamiajes utilizando un proceso de preengarce que incluía una etapa de desionización. Con esta etapa incluida en el proceso de preengarce, la tasa de rechazo se redujo del 60 % a menos del 30 % (aproximadamente 26 %), una mejora impresionante.

[0049] Para conseguir resultados similares, los andamiajes se pueden rociar o sumergir en una solución de desionización, o se puede utilizar un desionizador eléctrico, antes de ajustarse sobre un soporte. El soporte del andamiaje 20, por ejemplo, las superficies del balón, y/o el andamiaje se pueden rociar justo antes de insertar el andamiaje en el dispositivo de engarce. Además, tras cualquier ajuste del andamiaje sobre el soporte, el andamiaje se puede rociar de nuevo con una solución de desionización, puesto que cualquier movimiento deslizante entre las superficies puede causar de nuevo una acumulación de carga estática. De conformidad con un modo de realización, un proceso de preengarce para un andamiaje desionizado va seguido de un proceso de engarce final que incluye una segunda etapa de desionización justo después de la alineación final. Después de que el andamiaje se haya alineado con los marcadores del balón, el andamiaje y el balón se desionizan mediante un desionizador eléctrico para eliminar cualquier posible acumulación estática entre las superficies que se produjera durante la alineación final.

[0050] Basándose en lo anterior, se planteó la hipótesis de que otras mejoras con respecto a la alineación de un andamiaje de polímero en el interior de un engarzador podrían reducir de manera adicional las tasas de rechazo. Además de desionizar el andamiaje de polímero cuando se sitúa sobre el soporte del andamiaje, por ejemplo, una varilla, un mandril o un catéter, la base que mantiene el soporte del andamiaje en su lugar se modificó para permitir una alineación más precisa con el engarzador. Como resultado, una mejor alineación de la posición del soporte del andamiaje con respecto al engarzador también mejoró los resultados. A partir de este descubrimiento, se confirmó que, en general, un andamiaje de polímero desalineado es más susceptible a sufrir daños en el interior de un engarzador que un estent de metal desalineado correspondiente. Un andamiaje de polímero que tiene una desalineación "leve" en el interior del engarzador tiene muchas más posibilidades de sufrir daños.

[0051] La técnica conocida proporciona un aparato para alinear y sostener un andamiaje sobre un soporte de andamiaje cuando se coloca entre las mordazas de un engarzador. Dichos sistemas de engarce comercial se conocen bien. Uno de estos sistemas de engarce proporciona un soporte de base que tiene una pinza o

mordazas para sujetar un extremo del soporte del andamiaje a la base. Por ejemplo, se utiliza una perilla de bloqueo para ajustar el soporte del andamiaje para mantenerlo en su sitio. Entonces se coloca un andamiaje en el extremo del soporte del andamiaje, o se coloca el andamiaje en el soporte del andamiaje antes de fijar el soporte del andamiaje a la base. El andamiaje sostenido se inserta a continuación en el interior del engarzador moviendo el extremo del soporte del andamiaje dentro de las mordazas del engarzador. El acoplamiento de las mordazas del engarzador en el andamiaje utilizando esta disposición ha resultado satisfactorio en el pasado. Pero cuando se enfrentó al número inexplicable de andamiajes rechazados engarzados utilizando este sistema de engarce y al descubrimiento de que se necesitaba una alineación más precisa para un andamiaje de polímero durante el engarce, se sospechó que una mejora en la alineación podría producir resultados aún mejores en un proceso de preengarce, además de desionizar el andamiaje antes del engarce.

[0052] Una base que utiliza una perilla de bloqueo o un bloqueo mecánico es susceptible de crear condiciones en las que el soporte del andamiaje no está lo suficientemente alineado con el engarzador. Por ejemplo, si la perilla se ajusta demasiado, o no se ajusta lo suficiente, el soporte del andamiaje puede estar orientado ligeramente hacia arriba o hacia abajo. Esta disposición puede producir frecuentemente una desalineación leve del andamiaje con las mordazas del engarzador, lo cual puede producir una deformación irregular durante la reducción del diámetro. Previamente se pensó que el grado de esta desalineación por un operador, por ejemplo, cuando se realiza la alineación habitual del andamiaje para un preengarce, era leve y no relevante como para sospechar que era necesaria una mejora en la alineación del andamiaje. No obstante, el descubrimiento del inventor sobre la alineación en el interior de un engarzador para un andamiaje de polímero, a diferencia de un andamiaje de metal, reveló que una alineación precisa era más importante de lo que se pensaba previamente.

[0053] La FIG.3 muestra un carro de alineación para un andamiaje de polímero. El carro de alineación incluye un carro 40 que incluye una superficie de alineación 40a y un elemento magnético 50 dispuesto sobre o cerca de la superficie 40a. El carro se puede acercar o alejar de un dispositivo de engarce 30. El eje de alineación se representa como eje **A**. El andamiaje 10, por ejemplo, el andamiaje con un patrón 200 o un patrón intermedio 216 (descrito a continuación), se sostiene sobre un soporte 20, que se sujeta a lo largo del eje **A** por el carro 40.

[0054] El carro 40 se acerca y se aleja del dispositivo de engarce 30, por ejemplo, un engarzador de iris que tiene una cabeza de engarzador 30a y mordazas 32, a lo largo de un raíl 45 de tal manera que el soporte 20 permanece paralelo al eje **A** y al eje central del dispositivo de engarce 30. Cuando se consigue la alineación, todas las superficies exteriores, proximales y distales, del andamiaje 10 reciben las mordazas 32 aproximadamente al mismo tiempo. Para lograr esta condición, el andamiaje 10 se coloca en el interior de la cabeza 30a y equidistante entre las mordazas 32 de manera que se produce una compresión radial uniforme casi perfecta del andamiaje para evitar que los *struts* del andamiaje se tuerzan o se doblen de manera irregular. La alineación de la superficie 40a con el eje **A**, de manera que cuando el soporte 20 está alineado con la superficie 40a su eje central está situado en el eje **A** y se extiende paralelo al mismo, se puede conseguir utilizando un sistema de alineación láser conocido u otro dispositivo adecuado. El soporte 20, cuando se coloca en la superficie 40a se sujeta de manera segura a la misma mediante una fuerza magnética de atracción entre el elemento 50 y una parte de metal del soporte 20. El soporte 20 necesita solo alinearse con la superficie 40a. Se puede utilizar una ranura formada en la superficie 40a y que se extiende en paralelo al eje **A** para ayudar a alinear el soporte 20 de manera adecuada en la superficie. No se necesita ningún ajuste mecánico para sujetar el soporte 20 a la base 40. Como tal, hay menos tendencia a que un soporte de andamiaje se desalinee con respecto al eje **A** por un operador.

[0055] Se dirige una boquilla o pistola de aire antiestática 52 hacia las cabezas del engarzador y el andamiaje 10 para eliminar cualquier carga estática existente sobre el andamiaje de polímero 10 y/o en el engarzador durante el preengarce. La pistola de aire se puede pasar por encima del andamiaje antes de insertarse en el engarzador. O la pistola de aire se puede colocar adyacente a la abertura (como se muestra) y hacerse funcionar durante el preengarce. El carro 40 se desplaza a lo largo del raíl 45 para colocar el extremo del soporte 20 y el andamiaje 10 en el interior de la cabeza 30a, y a continuación retirar el andamiaje 10 y el soporte 20 de la cabeza 30a después del preengarce.

[0056] En un modo de realización alternativo, se puede proporcionar un segundo soporte de base 41 en el lado opuesto del engarzador 30 para sostener el extremo 20b del soporte del andamiaje 20, como se representa en la FIG. 4. Esta disposición sostiene el soporte del andamiaje en ambos extremos 20b, 20a a diferencia del soporte de tipo voladizo representado en la FIG. 3. El primer soporte de base 40 está situado en un lado del engarzador 30 y el segundo soporte de base 41 está situado en el lado opuesto del engarzador 30. Cada uno se puede controlar mediante el mismo mecanismo de raíl, el cual mueve las bases 40/41 juntas de un lado a otro. El segundo soporte de base 41 se puede construir como parte de un carro de alineación al igual que el carro de alineación descrito en relación con la FIG. 3. De esta manera, el soporte de base 41 puede formar parte de un carro de alineación móvil a lo largo de un raíl 45 e incluir una superficie (no se muestra) para recibir el extremo 20b sobre una superficie plana o ranurada. También se puede colocar un imán sobre o cerca de esta superficie para sujetar el extremo 20b del soporte del andamiaje 20 en su lugar. Al alinear el soporte del andamiaje 20 y el andamiaje 10, las superficies se juntan para sostener el soporte del andamiaje 20 en los extremos 20a, 20b.

Entonces, ambas bases 40, 41 se mueven de derecha a izquierda en la FIG. 4 para colocar el andamiaje alineado 10 en el interior del engarzador 30. Haciendo referencia a la FIG. 4, de manera alternativa, la segunda base 41 puede tener una abrazadera con una parte de superficie de apoyo superior 41a y una superficie de apoyo inferior 41b. Se utiliza una perilla o tornillo 43 para unir las dos superficies 41a, 41b con el fin de sujetar el extremo 20b. Se utiliza una pistola de aire antiestática 52 para eliminar la carga estática. La longitud de la superficie 40a y la fuerza del imán y la correspondiente longitud de la superficie 40a en el lado izquierdo (si no se utiliza una abrazadera) es tal que ambos extremos de apoyo 20a, 20b se sujetan en una disposición de tipo fijo (es decir, no se fijan en los extremos). De esta manera, el extremo 20a y el extremo 20b no pueden rotar alrededor de ningún eje porque están fijos. Esta disposición facilita el grado de precisión que el inventor encontró necesario algunas veces para mejorar el engarce del andamiaje de polímero.

[0057] En cualquiera de los modos de realización descritos en relación con la FIG. 4, o en relación con la FIG. 5, los soportes de las bases 40, 41 se pueden manejar para aplicar una fuerza de tensión al soporte del andamiaje 20 (separando ligeramente las bases 40, 41). Aplicando una tensión **T**, se puede eliminar cualquier comba posible del soporte del andamiaje 20, que pueda resultar necesario debido a una longitud extendida del soporte del andamiaje 20 necesaria para sostener ambos extremos 20a, 20b en lados opuestos del engarzador 20. De manera adicional, con respecto a los modos de realización descritos en relación con la FIG. 4 y los modos de realización asociados a la FIG. 5, se pueden colocar más andamiajes de los ilustrados en el soporte 20 debido al soporte fijo (a diferencia del voladizo en un extremo). Puesto que el soporte 20 está apoyado en ambos extremos, el soporte 20 no debería doblarse en el medio debido al peso de los andamiajes, o a su propio peso. También se puede aplicar una tensión **T** si resulta necesario para mantener una alineación precisa con el eje del engarzador. De esta manera, en el modo de realización representado en la FIG. 4 se pueden engarzar dos andamiajes al mismo tiempo.

[0058] La FIG. 5 muestra otro modo de realización de un sistema de alineación de andamiajes. Se colocan dos bases 40, 41 en lados opuestos del engarzador 30. Cada base incluye un imán 50 para retener los extremos 20a, 20b en las bases 40, 41 respectivamente. La alineación se consigue colocando los extremos 20a, 20b sobre las bases 40, 41 como antes en la FIG. 3. En este modo de realización, se coloca un primer y un segundo andamiaje 10 en lados opuestos del engarzador 30 para que ambos andamiajes se puedan engarzar, uno después del otro. El andamiaje 10 de la derecha en la FIG. 5 se mueve al interior del engarzador 30 desplazando las bases 40, 41 a lo largo de los raíles 45, 46 de derecha a izquierda. Se utiliza la pistola de aire 52 para eliminar la carga estática. Después de completar este preengarce, el andamiaje 10 de la izquierda del andamiaje se preengarza moviendo las bases 40, 41 de izquierda a derecha. Se utiliza la misma o una segunda pistola de aire antiestática 52 para eliminar una carga estática. Se puede aplicar una tensión **T** al soporte 20 como en el modo de realización representado en la FIG. 4.

[0059] De conformidad con la exposición, también se proporciona un proceso de fabricación de un andamiaje y un proceso de preengarce y engarce final que incluye las etapas de alineación que se acaban de describir. El proceso de fabricación de un andamiaje incluye la formación del andamiaje a partir de un tubo expandido para aumentar sus características de resistencia y rigidez. Preferiblemente, el proceso de engarce tiene múltiples etapas e incluye una selección de un intervalo de temperatura reducido para calentar el andamiaje, seleccionado de conformidad con la temperatura de transición vítrea del polímero.

[0060] La FIG. 1 es un diagrama de proceso que ilustra las etapas utilizadas para fabricar un andamiaje de polímero y engarzar el andamiaje a un balón. En este ejemplo, se formó un andamiaje a partir de un tubo de PLLA radialmente expandido. El andamiaje tenía un patrón de *strut* como se muestra en la FIG. 2. Los *struts* tenían un grosor de aproximadamente 0,152 mm y el balón utilizado fue un balón PEBAX. Se utilizó un engarzador de iris para el preengarce y el engarce final del andamiaje al balón.

[0061] Un proceso de engarce puede proceder de la siguiente manera. En la preparación para el preengarce de un andamiaje, el andamiaje se desioniza y se alinea con el engarzador 30 utilizando el sistema de alineación de la FIG. 3. Entonces, el diámetro de la cabeza de engarce se mueve a una posición intermedia que es más grande que el diámetro exterior inicial del andamiaje (OD, por sus siglas en inglés). La temperatura de las mordazas se eleva a, o aproximadamente a, 48 °C y se deja estabilizar a esa temperatura. El andamiaje se preengarza y después se retira del engarzador.

[0062] Se utiliza una pistola de aire filtrado antiestática para desionizar el andamiaje antes y/o durante el preengarce. Antes del preengarce, la pistola de aire antiestática se pasa por encima del andamiaje desde la parte delantera a la trasera para eliminar las cargas estáticas del andamiaje. En un caso, la pistola de aire filtrado antiestática se aplica durante 10 segundos a 1 minuto a lo largo del andamiaje. En otro modo de realización, la pistola de aire desioniza el andamiaje durante el preengarce. La pistola de aire filtrado antiestática se aplica durante 10 segundos a 1 minuto a lo largo del andamiaje.

[0063] Se selecciona un catéter de suministro (que sostiene el balón) con el tamaño correcto para ajustar el andamiaje. El andamiaje se coloca sobre el balón del catéter con la parte distal del andamiaje alineada con la

parte distal del catéter. El catéter se coloca entonces sobre el carro de alineación deslizante 40. Se realiza un ajuste final al andamiaje para posicionarlo entre los marcadores del balón sobre el catéter. El andamiaje y el catéter se mueven al interior de las mordazas de engarce, deslizando el carro 40 hacia delante a lo largo del raíl 45.

5 **[0064]** El ciclo es iniciado por el operador. A modo de ejemplo, para un andamiaje de 3,0 x 18 mm, el diámetro interior (ID, por sus siglas en inglés) de la cabeza de engarce pasa a un diámetro de ,083" donde permanece durante 30 segundos. Esta es la etapa 1. El sistema pasa automáticamente a la etapa 2 donde la cabeza pasa a un ID de ,068" y se mantiene durante 15 segundos. Durante esta etapa, el catéter del balón se infla hasta 17 psi. Después de completarse esta etapa, el balón se desinfla y la cabeza de engarce se abre para permitir que se retire el catéter. El andamiaje recibe una alineación final con respecto a los marcadores del balón. El andamiaje y el balón se colocan de nuevo en el interior de la cabeza de engarce. El operador inicia la etapa 3 donde la cabeza se reduce hasta un diámetro de ,070" durante 10 segundos. Durante esta etapa 3, el balón se infla también hasta 17 psi. Una vez se completa, la máquina pasa automáticamente a la etapa 4, donde el balón se desinfla y el ID de la cabeza de engarce se reduce a ,047" y se mantiene durante 200 segundos. Cuando esta cuarta y última etapa se completa, la cabeza se abre y el catéter y el andamiaje se retiran. El andamiaje se retiene sobre el balón y se coloca inmediatamente en una funda.

[0065] Como se indica anteriormente, en un modo de realización preferido un andamiaje tiene el patrón de andamiaje descrito en la solicitud estadounidense nº de serie 12/447.758 (US 2010/0004735) de Yang & Jow, *et al.* Otros ejemplos de patrones de andamiaje adecuados para PLLA se encuentran en US 2008/0275537.

20 **[0066]** La FIG. 2 muestra una vista detallada de una parte intermedia 216 de un patrón de *strut* 200 representado en US 2010/0004735. La parte intermedia incluye anillos 212 con *struts* de anillo lineales 230 y elementos de articulación curvados 232. Los *struts* de anillo 230 están conectados entre sí mediante elementos de articulación 232. Los elementos de articulación 232 están adaptados para flexionarse, lo cual permite que los anillos 212 pasen de una configuración no deformada a una configuración deformada. La línea B--B se encuentra en un plano de referencia perpendicular al eje central 224 representado en US 2010/0004735. Cuando los anillos 212 están en la configuración no deformada, cada *strut* de anillo 230 está orientado a un ángulo X distinto de cero con respecto al plano de referencia. El ángulo X distinto de cero está entre 20 grados y 30 grados, y de forma más limitada en o aproximadamente en 25 grados. Asimismo, los *struts* de anillo 230 están orientados hacia un ángulo interior Y con respecto a los otros anillos del engarce. El ángulo interior Y está entre 120 grados y 130 grados, y de forma más limitada en o aproximadamente en 125 grados. En combinación con otros factores tales como la expansión radial, que el ángulo interior sea de al menos 120 grados provoca una alta resistencia tangencial cuando el andamiaje se despliega. Que el ángulo interior sea inferior a 180 grados permite que el andamiaje se engarce mientras se minimiza el daño a los *struts* del andamiaje durante el engarce, y puede permitir también la expansión del andamiaje a un diámetro desplegado que es mayor que su diámetro inicial antes del engarce. Los *struts* de enlace 234 conectan los anillos 212. Los *struts* de enlace 234 están orientados en paralelo o sustancialmente en paralelo con respecto a un eje del orificio del andamiaje. Los *struts* de anillo 230, los elementos de articulación 232 y los *struts* de enlace 234 definen varias celdas cerradas en forma de W 236. El límite o perímetro de una celda cerrada en forma de W 236 está oscurecido en la FIG. 2 para mayor claridad. En la FIG. 2, las formas en W aparecen rotadas 90 grados en sentido contrario a las agujas del reloj. Cada una de las celdas cerradas en forma de W 236 está inmediatamente rodeada por otras seis celdas cerradas en forma de W 236, lo cual significa que el perímetro de cada celda cerrada en forma de W 236 confluye con una parte del perímetro de las otras seis celdas cerradas en forma de W 236. Cada celda cerrada en forma de W 236 linda con o toca las otras seis celdas cerradas en forma de W 236.

45 **[0067]** Haciendo referencia a la FIG. 2, el perímetro de cada celda cerrada en forma de W 236 incluye ocho *struts* de anillo 230, dos *struts* de enlace 234, y diez elementos de articulación 232. Cuatro de los ocho *struts* de anillo forman un lateral proximal del perímetro de la celda y los otros cuatro *struts* de anillo forman un lateral distal del perímetro de la celda. Los *struts* de anillo opuestos de los laterales proximal y distal son paralelos o sustancialmente paralelos entre sí. En cada uno de los elementos de articulación 232 hay un punto de intersección 238 hacia el que convergen los *struts* de anillo 230 y los *struts* de enlace 234. Hay un punto de intersección 238 adyacente a cada extremo de los *struts* de anillo 230 y de los *struts* de enlace 234. Las distancias 240 entre los puntos de intersección adyacentes a los extremos de los *struts* de anillo 230 son las mismas o sustancialmente las mismas para cada *strut* de anillo 230 de la parte intermedia 216 del patrón del *strut* 200. Las distancias 242 son las mismas o sustancialmente las mismas para cada *strut* de enlace 234 de la parte intermedia 216. Los *struts* de anillo 230 tienen anchuras 237 que son uniformes en dimensión a lo largo del eje longitudinal individual 213 del *strut* de anillo. Las anchuras del *strut* de anillo 234 están entre 0,15 mm y 0,18 mm, y de forma más limitada en o aproximadamente en 0,165 mm. Los *struts* de enlace 234 tienen anchuras 239 que también son uniformes en dimensión a lo largo del eje longitudinal individual 213 del *strut* de enlace. Las anchuras del *strut* de enlace 239 están entre 0,11 mm y 0,14 mm, y de forma más limitada en o aproximadamente en 0,127 mm. Los *struts* de anillo 230 y los *struts* de enlace 234 tienen el mismo o

sustancialmente el mismo grosor en la dirección radial, que está entre 0,10 mm y 0,18 mm, y de forma más limitada en o aproximadamente en 0,152 mm.

5 **[0068]** Como se muestra en la FIG. 2, el espacio interior de cada celda cerrada en forma de W 236 tiene una dimensión axial 244 paralela a la línea A--A y una dimensión circunferencial 246 paralela a la línea B--B. La dimensión axial 244 es constante o sustancialmente constante con respecto a la posición circunferencial dentro de cada celda cerrada en forma de W 236 de la parte intermedia 216. Es decir, las dimensiones axiales 244A adyacentes a los extremos superior e inferior de las celdas 236 son las mismas o sustancialmente las mismas que las dimensiones axiales 244B más alejadas de los extremos. Las dimensiones axial y circunferencial 244, 246 son las mismas entre las celdas cerradas en forma de W 236 de la parte intermedia 216.

10 **[0069]** A partir de la FIG. 2 se entenderá que el patrón del *strut* de un andamiaje que comprende *struts* de anillo lineales 230 y *struts* de enlace lineales 234 se formó a partir de un tubo de polímero radial y axialmente expandido. Los *struts* de anillo 230 definen varios anillos 212 capaces de pasar de una configuración no deformada a una configuración deformada. Cada anillo tiene un punto central, y al menos dos de los puntos centrales definen el eje central del andamiaje. Los *struts* de enlace 234 están orientados en paralelo o sustancialmente en paralelo con respecto al eje central del andamiaje. Los *struts* de enlace 234 conectan los anillos 212. Los *struts* de enlace 232 y los *struts* de anillo 230 definen las celdas cerradas en forma de W 236. Cada celda en forma de W 236 linda con otras celdas en forma de W. Los *struts* de anillo 230 y los elementos de articulación 232 de cada anillo 212 definen una serie de crestas y valles que se alternan entre sí. Cada cresta de cada anillo 212 está conectada por uno de los *struts* de enlace 234 a otra cresta de un anillo inmediatamente adyacente, formando de esta manera una disposición de "ladrillo" inclinado de las celdas en forma de W.

20 **[0070]** Aunque se han mostrado y descrito modos de realización concretos de la presente invención, resultará obvio para los expertos en la materia que se pueden realizar cambios y modificaciones sin desviarse de la presente invención en sus aspectos más amplios. Por lo tanto, las reivindicaciones adjuntas han de abarcar en su alcance todos estos cambios y modificaciones.

REIVINDICACIONES

1. Método para engarzar un andamiaje expandido con balón (10) a un balón, que comprende las etapas de:
- 5 proporcionar un tubo que comprende un polímero **caracterizado por** un intervalo de temperatura de transición vítrea que tiene un límite inferior de Tg-inferior;
expandir radialmente el tubo para aumentar su rigidez radial;
formar el andamiaje (10) a partir del tubo radialmente expandido;
engarzar el andamiaje (10) al balón mientras que el andamiaje tiene una temperatura de entre aproximadamente la Tg-inferior y 15 grados por debajo de la Tg-inferior; y
10 **caracterizado por que** incluye además, antes del engarce del andamiaje (10) para reducir el daño al andamiaje (10), las etapas de: posicionar el andamiaje (10) sobre un soporte (20); y desionizar el andamiaje (10) mientras que permanece sobre el soporte (20) para reducir cualquier acumulación de carga estática sobre el andamiaje (10) que podría haberse producido mientras que el andamiaje (10) estaba colocado sobre el soporte (20).
2. Método de la reivindicación 1, en el que el intervalo de temperatura es de aproximadamente 48-54 grados centígrados.
3. Método de la reivindicación 1, en el que el polímero es PLGA.
4. Método de la reivindicación 3, en el que el intervalo de temperatura está entre aproximadamente 46 a 53 grados centígrados con contenido de GA de 5 % o aproximadamente 43 a 50 grados centígrados para contenido de GA de aproximadamente 15 %.
- 20 5. Método de la reivindicación 1, en el que el intervalo de temperatura está entre aproximadamente la Tg-inferior y 10 grados por debajo de la Tg-inferior.
6. Método de la reivindicación 1, en el que el intervalo de temperatura está entre aproximadamente la Tg-inferior y 5 grados por debajo de la Tg-inferior.
7. Método de la reivindicación 1, en el que el polímero es PLLA **caracterizado por** un intervalo de temperatura de transición vítrea que tiene un límite inferior de aproximadamente 55 °C y el andamiaje (10) se engarza al balón mientras que el andamiaje (10) tiene una temperatura de entre aproximadamente 48 °C y 54 °C.
- 25 8. Método de la reivindicación 1, en el que el andamiaje (10) tiene una serie circunferencial de celdas cerradas que tienen una forma de W (236) y *struts* de enlace lineales (234) que conectan las celdas en forma de W (236).
9. Método de la reivindicación 8, en el que las celdas cerradas en forma de W (236) incluyen celdas nominales en el segmento intermedio del cuerpo tubular y celdas finales en los extremos distal y proximal del cuerpo tubular, siendo los *struts* de enlace lineales (234) de las celdas finales axialmente más largos que los *struts* de enlace lineales (234) de las celdas nominales.
- 30 10. Método de la reivindicación 8, en el que las estructuras de anillo (212) están formadas por varios pares de *struts* de anillo (230), teniendo cada par *struts* de anillo (230) orientados a un ángulo interior con respecto a los otros, estando el ángulo interior dentro de un intervalo de aproximadamente 120 grados a aproximadamente menos de 180 grados.
- 35 11. Método de la reivindicación 1, en el que en una primera etapa de engarce el andamiaje (10) se engarza hasta un primer diámetro colocando una cabeza de engarzador (30a) en un primer diámetro y manteniendo la cabeza de engarzador (30a) en el primer diámetro mientras que el balón se infla hasta una primera presión.
- 40 12. Método de la reivindicación 11, en el que en una segunda etapa de engarce la cabeza de engarzador (30a) del andamiaje se mueve hasta un segundo diámetro, inferior al primer diámetro, y la cabeza de engarzador (30a) se mantiene en el segundo diámetro mientras que el balón se infla hasta una segunda presión.
13. Método de la reivindicación 12, en el que después de la segunda etapa de engarce se realiza una tercera etapa de engarce, que incluye mover la cabeza de engarzador (30a) del andamiaje hasta un tercer diámetro, inferior al segundo diámetro, y mantener la cabeza de engarzador (30a) en el tercer diámetro, y en el que después de la reducción del diámetro del andamiaje hasta el tercer diámetro, el andamiaje (10) se retira del dispositivo de engarce, se ajusta sobre el balón, después se vuelve a insertar en el interior del dispositivo de engarce y se engarza al balón.
- 45 14. Método de la reivindicación 1, en el que el soporte (10) es una varilla, un mandril o un catéter.

FIG. 1

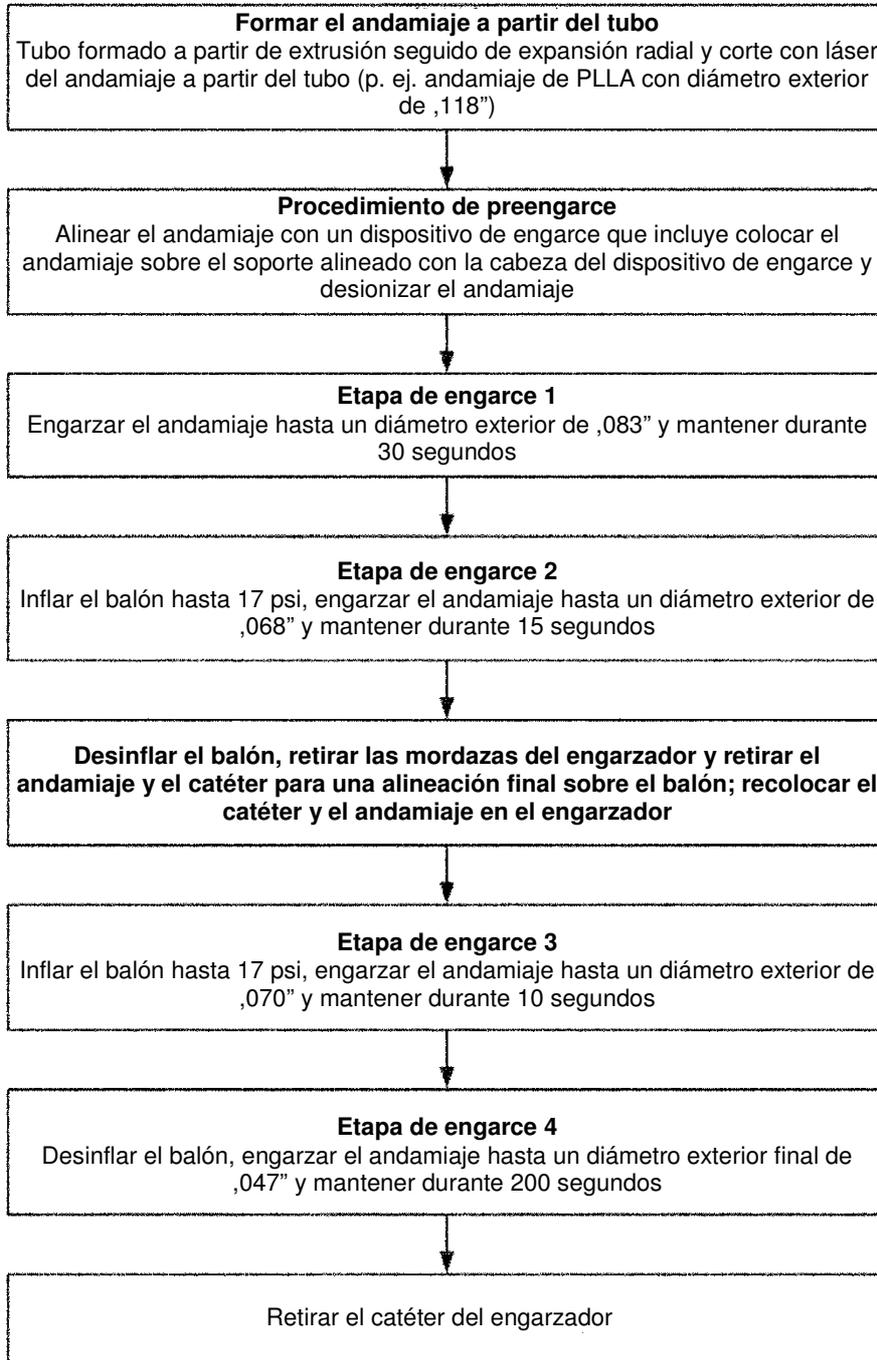
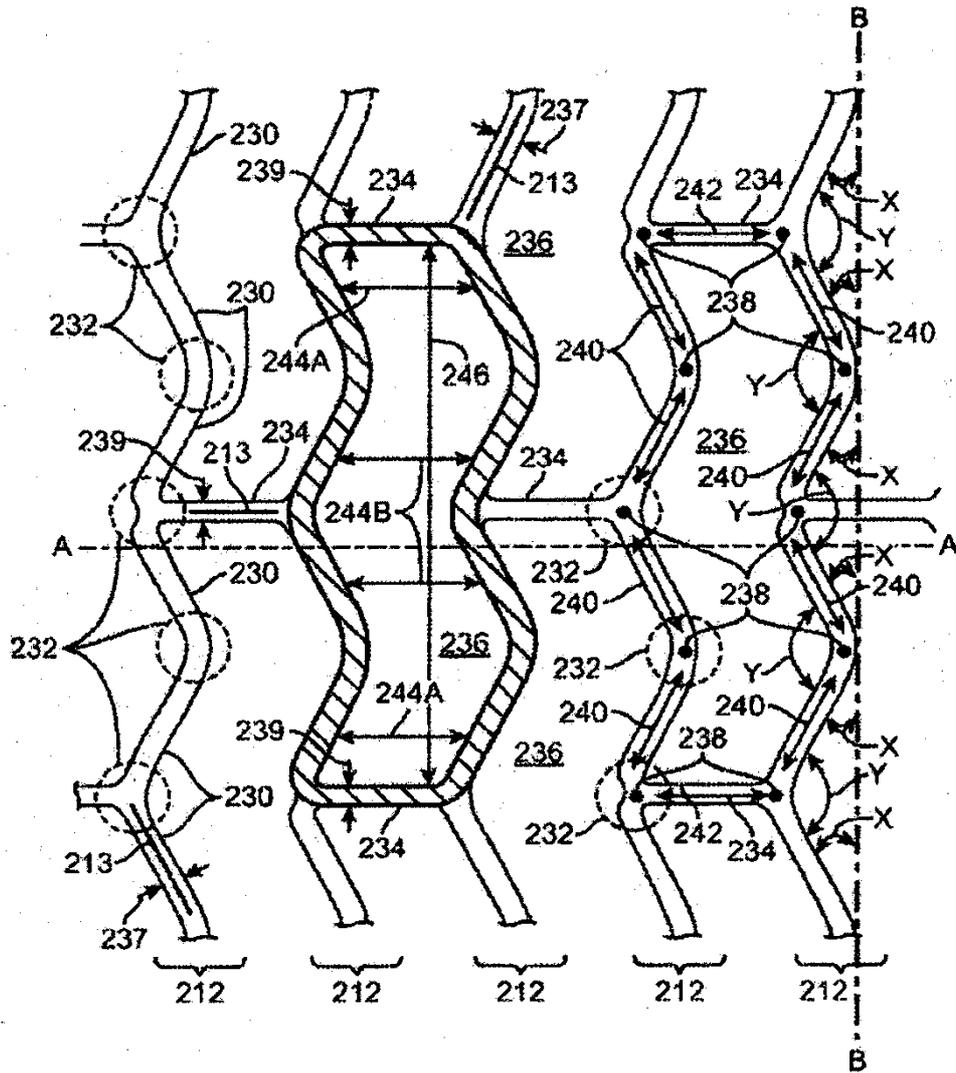


FIG. 2



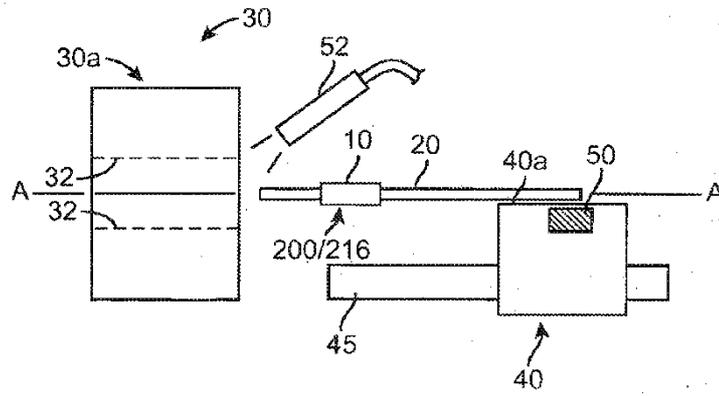


FIG. 3

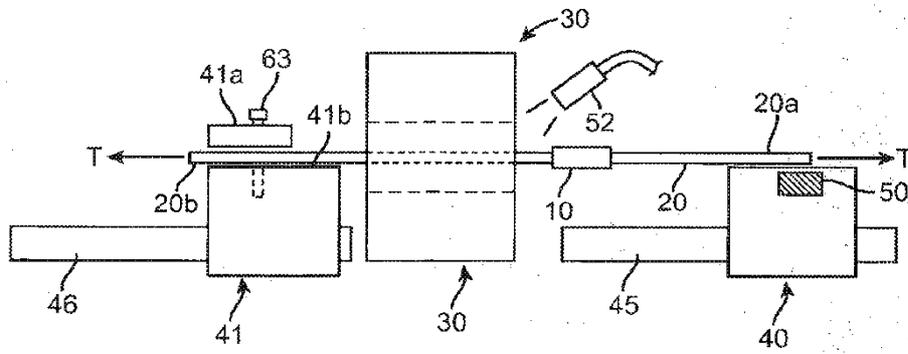


FIG. 4

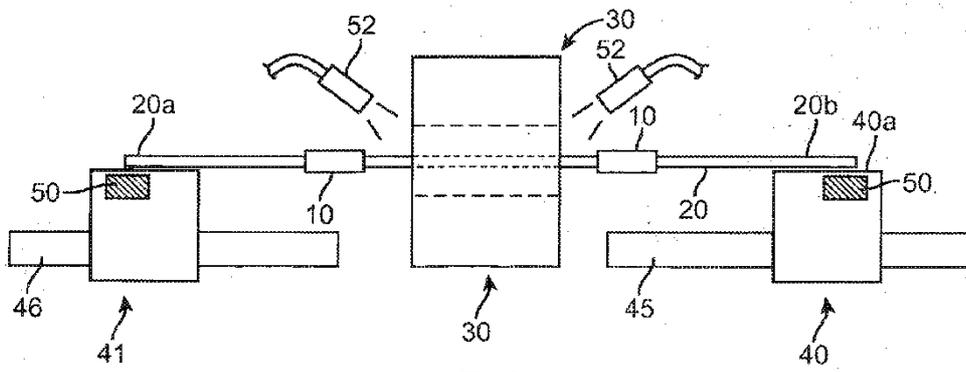


FIG. 5