

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 145**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/14** (2006.01)

**B29C 47/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2007 E 07809689 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2046411**

54 Título: **Fabricación de un stent con propiedades seleccionadas en las direcciones radial y axial**

30 Prioridad:

**19.06.2006 US 471376**

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

**11.04.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CAPEK, JOHN;  
GALE, DAVID C.;  
HUANG, BIN y  
HOSSAINY, SYED FAIYAZ AHMED**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 566 145 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

Fabricación de un *stent* con propiedades seleccionadas en las direcciones radial y axial

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

5

**[0001]** Esta invención hace referencia a métodos de fabricación de *stents* que tienen propiedades mecánicas seleccionadas.

Descripción del Estado de la Técnica

10

**[0002]** Esta invención hace referencia a endoprótesis radialmente expandible, que está adaptada para ser implantada en un lumen corporal. Una "endoprótesis" corresponde a un dispositivo artificial que está situado dentro del cuerpo. Un "lumen" hace referencia a una cavidad de un órgano tubular como un vaso sanguíneo.

15

**[0003]** Un *stent* es un ejemplo de dichas 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 como el tracto urinario y conductos biliares. A menudo los *stents* se utilizan en el tratamiento de la estenosis aterosclerótica en los vasos sanguíneos. La "estenosis" hace referencia a un estrechamiento o constricción del diámetro de un conducto u orificio corporal. En dichos tratamientos, los *stents* refuerzan los vasos corporales y evitan la reestenosis tras la angioplastia en el sistema vascular. La "reestenosis" hace referencia a la reaparición de estenosis en un vaso sanguíneo o válvula cardíaca después de que haya sido tratada (como mediante angioplastia con balón, implantación de *stent* o valvuloplastia) con aparente éxito.

20

25

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

30

**[0005]** En el caso de un *stent* expandible con balón, el *stent* se monta sobre un balón dispuesto en el catéter. Montar el *stent* normalmente implica comprimir o engarzar el *stent* sobre el balón. A continuación, se expande el *stent* inflando el balón. A continuación, el balón puede desinflarse y retirarse el catéter. En caso de un *stent* autoexpandible, el *stent* puede fijarse al catéter a través de una envoltura retráctil o una funda. Cuando el *stent* está en una ubicación corporal deseada, la envoltura puede retirarse lo que permite que el *stent* se autoexpanda.

35

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

40

**[0007]** Una vez expandido, el *stent* debe mantener de manera adecuada su tamaño y forma a lo largo de su vida útil a pesar de las diversas fuerzas que puede llegar a soportar, incluyendo la carga cíclica inducida por el corazón que late. Por ejemplo, una fuerza dirigida de manera radial puede tender a provocar que un *stent* retroceda hacia dentro. Generalmente, es deseable minimizar el retroceso.

45

**[0008]** Además, el *stent* debe poseer suficiente flexibilidad para permitir el engarce, la expansión y la carga cíclica. La flexibilidad longitudinal es importante para permitir que el *stent* pueda manejarse a través de una trayectoria vascular tortuosa y para permitir que se adapte a un sitio de implantación que puede no ser lineal o puede estar sujeto a flexión. Finalmente, el *stent* debe ser biocompatible para no desencadenar ninguna respuesta vascular adversa.

50

**[0009]** La estructura de un *stent* normalmente está compuesta por andamiaje que incluye un patrón o red de elementos estructurales de interconexión a menudo denominado en la técnica como *strut* (malla estructural) o brazos. El andamiaje puede formarse de cables, tubos o láminas de material enrollado en una forma cilíndrica. El andamiaje se diseña de manera que el *stent* pueda comprimirse de forma radial (para permitir el engarce) y expandirse de forma radial (para permitir la implantación). Se permite que un *stent* convencional se expanda y contraiga a través del movimiento de los elementos estructurales individuales de un patrón unos con respecto a

otros.

**[0010]** Además, un *stent* medicado puede fabricarse revistiendo la superficie de un andamiaje metálico o polimérico con un portador polimérico que incluye un fármaco o agente activo o bioactivo. El andamiaje polimérico también puede servir como un portador de un fármaco o agente activo.

5 **[0011]** Además, puede resultar deseable que un *stent* sea biodegradable. En numerosas aplicaciones de tratamiento, la presencia de un *stent* en un cuerpo puede ser necesaria durante un periodo de tiempo limitado hasta que se logre su función prevista de, por ejemplo, mantener la permeabilidad vascular y/o administración de fármaco. Por lo tanto, los *stents* fabricados a partir de materiales biodegradables, bioabsorbibles, y/o bioerosionables como polímeros bioabsorbibles deberían configurarse para erosionarse completamente una vez  
10 que la necesidad clínica ha finalizado.

**[0012]** En general, existen diversos aspectos importantes en el comportamiento mecánico de los polímeros que afectan al diseño del *stent*. Los polímeros tienden a tener una resistencia más baja que los metales por unidad de masa. Por lo tanto, los *stents* poliméricos normalmente tienen menor resistencia circunferencial y rigidez radial que los *stents* metálicos de la misma dimensión o similar. Una resistencia radial inadecuada contribuye  
15 potencialmente a una incidencia relativamente alta de retroceso de los *stents* poliméricos tras la implantación en los vasos.

**[0013]** Otro problema potencial con los *stents* poliméricos es que sus *struts* o brazos pueden agrietarse durante el engarce y expansión, especialmente en el caso de polímeros frágiles. Las partes localizadas del patrón de *stent* sometidos a deformación sustancial tienden a ser los más vulnerables a fallar. Además, para tener resistencia  
20 mecánica adecuada, los *stents* poliméricos pueden requerir *struts* significativamente más gruesos que un *stent* metálico, lo que resulta en un perfil excesivamente grande.

**[0014]** Los métodos convencionales de construcción de un *stent* a partir de un material polimérico implican la extrusión de un tubo de polímero basado en un polímero sencillo o mezcla de polímeros y después corte por láser de un patrón en el tubo. US 2006/0076708 revela métodos de fabricación de un *stent* radialmente  
25 expandible, que incluye la elongación axial y expansión radial de un tubo de polímero.

**[0015]** Por lo tanto, sería deseable contar con métodos para fabricar *stents* poliméricos biodegradables que sean tanto resistentes como flexibles.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

**[0016]** La presente invención proporciona métodos para fabricar *stents* según la reivindicación 1. Se describen en mayor medida diversos modos de realización en las reivindicaciones dependientes.  
30

#### BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

##### **[0017]**

La FIG. 1 representa un *stent*.

La FIG. 2 representa un tubo.

35 Las FIGs. 3-4 representan moldeo por soplado de un tubo polimérico.

La FIG. 5 representa un gráfico esquemático del índice de nucleación de cristales y el índice de crecimiento de cristales, y el índice de cristalización general.

La FIG. 6 representa un tubo que expone una muestra en forma de hueso de perro (*dogbone*) axial de ejemplo.

La FIG. 7 representa un tubo que expone una muestra en forma de hueso de perro (*dogbone*) radial de ejemplo.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

**[0018]** Los diversos modos de realización de la presente invención hacen referencia a métodos de fabricación de un *stent* polimérico que tiene propiedades mecánicas seleccionadas a lo largo de la dirección axial o dirección circunferencial del *stent*, o ambas. La presente invención puede aplicarse a los dispositivos que incluyen, sin carácter limitativo, *stents* autoexpandibles, *stents* expandibles de balón, *stents* recubiertos e injertos (p.ej., injertos  
45 aórticos).

**[0019]** Para los fines de la presente invención, son aplicables los siguientes términos y definiciones:

**[0020]** La "temperatura de transición vítrea",  $T_g$ , es la temperatura a la que los dominios amorfos de un polímero cambian de un estado vítreo frágil a un estado dúctil o deformable sólido a presión atmosférica. En otras palabras, la  $T_g$  corresponde a la temperatura a la cual se produce el comienzo del movimiento segmentario en las

5 cadenas del polímero. Cuando se expone un polímero amorfo o semicristalino a una temperatura creciente, tanto el coeficiente de expansión como la capacidad calorífica del polímero aumentan a medida que se eleva la temperatura, indicando un movimiento molecular aumentado. A medida que aumenta la temperatura, el volumen molecular real en la muestra permanece constante, y por ello un coeficiente de expansión más alto apunta a un aumento en el volumen libre asociado al sistema y, por tanto, mayor libertad para que se muevan las moléculas. La capacidad calorífica creciente corresponde a un aumento en la disipación de calor a través del movimiento. La  $T_g$  de un polímero dado puede depender del índice de calentamiento y puede verse influido por la historia térmica del polímero. Además, la estructura química del polímero influye notablemente en la transición vítrea afectando a la movilidad.

10 **[0021]** La "tensión" hace referencia a la fuerza por unidad de superficie, como en la fuerza que actúa a través de una pequeña área dentro de un plano. La tensión puede dividirse en componentes, normal y paralelo al plano, llamados tensión normal y tensión de corte, respectivamente. La tensión de tracción, por ejemplo, es un componente normal de la tensión aplicada que conduce a la expansión (aumento en la longitud). Además, la tensión de compresión es un componente normal de la tensión aplicada a materiales que resulta en su compactación (disminución en la longitud). La tensión puede resultar en la deformación de un material, que hace referencia a un cambio en la longitud. La "expansión" o "compresión" puede definirse como el aumento o disminución en la longitud de una muestra de material cuando la muestra está sometida a tensión.

20 **[0022]** La "deformación" hace referencia a la cantidad de expansión o compresión que se produce en un material a una tensión o carga dada. La deformación puede expresarse como una fracción o porcentaje de la longitud original, es decir, el cambio en la longitud dividido por la longitud original. Por lo tanto, la deformación es positiva para la expansión y negativa para la compresión.

**[0023]** El "módulo" puede definirse como la relación de un componente de la tensión o fuerza por unidad de superficie aplicada a un material dividido por la deformación a lo largo de un eje de fuerza aplicada que resulta de la fuerza aplicada. Por ejemplo, un material tiene tanto un módulo de tracción como de compresión.

25 **[0024]** La "tensión máxima" es la tensión de tracción máxima que un material soportará antes de romperse. La tensión de rotura puede denominarse también resistencia a la tracción. La tensión de rotura se calcula a partir de la carga máxima aplicada durante un ensayo dividido por el área transversal original.

**[0025]** La "tensión de rotura" es la tensión de tracción de un material en el momento de rotura.

30 **[0026]** Un *stent* puede tener un andamiaje o un sustrato que incluye un patrón de una pluralidad de elementos estructurales de interconexión o *struts*. La FIG. 1 representa un ejemplo de una vista de un *stent* 100. El *stent* 100 tiene una forma cilíndrica con un eje 160 e incluye un patrón con varios elementos estructurales de interconexión o *struts* 110. En general, un patrón de *stent* se diseña de manera que el *stent* pueda comprimirse de forma radial (engarzarse) y expandirse de forma radial (para permitir la implantación). Las tensiones que participan durante la compresión y expansión se distribuyen generalmente a través diversos elementos estructurales del patrón de *stent*. La presente invención no se limita al patrón de *stent* mostrado en la FIG. 1. La variedad en los patrones de *stent* es prácticamente ilimitada.

40 **[0027]** La estructura o sustrato subyacentes de un *stent* pueden estar fabricados completamente o al menos en parte de un polímero biodegradable o combinación de polímeros biodegradables, un polímero bioestable o combinación de polímeros bioestables, o una combinación de polímeros biodegradables o bioestables. Además, un revestimiento basado en polímero para una superficie de un dispositivo puede ser un polímero biodegradable o combinación de polímeros biodegradables, un polímero bioestable o combinación de polímeros bioestables, o una combinación de polímeros biodegradables o bioestables.

45 **[0028]** Un *stent* como el *stent* 100 puede fabricarse a partir de un tubo polimérico o una lámina mediante el enrollado y adhesión de la lámina para formar un tubo. Por ejemplo, la FIG. 2 representa un tubo 200. El tubo 200 tiene forma cilíndrica con un diámetro exterior 205 y un diámetro interior 210. La FIG. 2 también representa una superficie 215 y un eje cilíndrico 220 del tubo 200. En algunos modos de realización, el diámetro del tubo de polímero antes de la fabricación de un dispositivo médico implantable puede ser de entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 5,0 mm, o en sentido más estricto entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 3 mm. Los tubos poliméricos pueden formarse mediante diversos tipos de métodos, incluyendo, sin carácter limitativo, extrusión o moldeado por inyección.

50 **[0029]** Puede formarse un patrón de *stent* en un tubo polimérico mediante corte por láser de un patrón en el tubo. Los ejemplos representativos de láseres que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, excímero, de dióxido de carbono y YAG. En otros modos de realización, el grabado químico puede usarse para formar un patrón sobre un tubo.

**[0030]** El patrón de *stent* 100 en la FIG. 1 varía a lo largo de su estructura para permitir la compresión y expansión radial y flexión longitudinal. Un patrón puede incluir partes de *struts* que son rectas o relativamente rectas, siendo un ejemplo una parte 120. Además, los patrones pueden incluir elementos de doblado 130, 140 y 150.

5 **[0031]** Los elementos de doblado se doblan hacia dentro cuando un *stent* es engarzado para permitir la compresión radial. Los elementos de doblado también se doblan hacia fuera cuando un *stent* es expandido para permitir la expansión radial. Tras la implantación, un *stent* se encuentra bajo cargas de compresión cíclicas y estáticas de las paredes de los vasos. De esta manera, los elementos de doblado están sometidos a deformación durante el uso. El "uso" incluye, sin carácter limitativo, la fabricación, ensamblaje (p.ej., engarzar un  
10 *stent* en un catéter), administración del *stent* en y a través de un lumen corporal a un sitio de tratamiento y la implantación de un *stent* en un sitio de tratamiento y el tratamiento tras la implantación.

**[0032]** Además, el *stent* 100 es sometido a flexión a lo largo del eje 160 cuando se maneja a través de una trayectoria vascular tortuosa durante la administración. El *stent* 100 también se somete a flexión cuando tiene que adaptarse a un sitio de implantación que puede no ser lineal.

15 **[0033]** De este modo, un *stent* debe tener resistencia adecuada en la dirección radial para soportar cargas estructurales, concretamente fuerzas de compresión radiales, impuestas sobre el *stent* ya que soporta las paredes de un vaso. La resistencia radial se asocia a la resistencia del *stent* alrededor de la dirección circunferencial del *stent*. Además, el *stent* debe poseer suficiente flexibilidad así como resistencia a lo largo del eje longitudinal para permitir el engarce, expansión y flexión durante la administración y después de la  
20 implantación. La resistencia elevada es más significativa en la dirección radial, mientras que tanto la resistencia como la flexibilidad son importantes de manera axial. Por lo tanto, los requisitos mecánicos de un *stent* difieren en las direcciones axial y radial.

**[0034]** Una ventaja significativa de los *stents* poliméricos es que pueden fabricarse a partir de polímeros biodegradables. Por lo tanto, un *stent* biodegradable puede configurarse para erosionarse desde un sitio de  
25 implantación cuando ya no sea necesario. Sin embargo, los polímeros tienden a tener varios inconvenientes para su uso como materiales para *stents*. En comparación con los metales, la relación de resistencia a peso de los polímeros es menor que la de los metales. Un *stent* polimérico con resistencia radial inadecuada puede resultar en un fallo mecánico o retroceso hacia dentro tras su implantación en un vaso. Para compensar la menor resistencia, un *stent* polimérico exige *struts* significativamente más gruesos que los *stents* metálicos, lo que  
30 resulta en un perfil excesivamente grande.

**[0035]** Sin embargo, es conocido por aquellos expertos en la técnica que las propiedades mecánicas de un polímero pueden modificarse aplicando tensión a un polímero. James L. White y Joseph E. Spruiell, *Polymer and Engineering Science*, 1981, Vol. 21, nº 13. La aplicación de tensión puede inducir la orientación molecular a lo largo de la dirección de tensión que puede modificar las propiedades mecánicas a lo largo de la dirección de la  
35 tensión aplicada. Por ejemplo, la resistencia y el módulo son algunas de las propiedades importantes que dependen de la orientación de las cadenas poliméricas en un polímero. La orientación molecular hace referencia a la orientación relativa de cadenas poliméricas a lo largo de un eje longitudinal o covalente de las cadenas poliméricas.

**[0036]** Un polímero puede ser completamente amorfo, parcialmente cristalino o casi completamente cristalino. Un polímero parcialmente cristalino incluye regiones cristalinas separadas por regiones amorfas. Las regiones cristalinas no tienen necesariamente la misma orientación, o similar, de cadenas poliméricas. Sin embargo, un alto grado de orientación de cristalitas puede inducirse aplicando tensión a un polímero semicristalino. La tensión puede inducir también orientación en las regiones amorfas. Puede inducirse un alto grado de orientación molecular incluso en una región amorfa. Una región amorfa orientada tiende también a tener una alta resistencia y alto módulo a lo largo de un eje de alineamiento de cadenas poliméricas. Además, para algunos polímeros bajo algunas condiciones, el alineamiento inducido en un polímero amorfo puede acompañarse por la cristalización del polímero amorfo en una estructura ordenada. Esto se conoce como cristalización inducida por tensión.

**[0037]** Como se indica arriba, debido a la magnitud y direcciones de tensiones impuestas sobre un *stent* durante el uso, es importante para la estabilidad mecánica del *stent* tener propiedades mecánicas adecuadas, como resistencia y módulo, en las direcciones axial y circunferencial. Por lo tanto, puede ser ventajoso modificar las propiedades mecánicas de un tubo, a usarse en la fabricación de un *stent*, mediante orientación inducida de la tensión aplicada en la dirección axial, dirección circunferencial, o ambas. De este modo, un tubo modificado puede tener un grado deseado de orientación en ambas direcciones u orientación biaxial.

**[0038]** Los tubos de polímero formados por métodos de extrusión tienden a poseer un grado significativo de alineamiento de cadena polimérica axial. Sin embargo, dichos tubos extrudidos de manera convencional tienden a no poseer, o sustancialmente no poseer, alineamiento de la cadena polimérica en la dirección circunferencial.

Un tubo fabricado mediante moldeo por inyección tiene un grado relativamente bajo de alineamiento de cadena polimérica en ambas direcciones axial y circunferencial.

5 **[0039]** Puesto que las regiones altamente orientadas en polímeros tienden a asociarse a mayor resistencia y módulo, puede resultar deseable incorporar procesos que induzcan el alineamiento de cadenas poliméricas a lo largo de uno o más ejes o direcciones preferidos en la fabricación de *stents*.

**[0040]** Por lo tanto, puede resultar deseable fabricar un *stent* a partir de un tubo polimérico con orientación inducida en la dirección axial, como se muestra mediante una flecha 235 en la FIG. 2 y en la dirección circunferencial como se indica mediante una flecha 240. Un tubo orientado biaxial puede configurarse para tener una resistencia y módulo deseados tanto en la dirección circunferencial como en la axial.

10 **[0041]** En general, la expansión y extensión de un tubo no son independientes. Por ejemplo, en un caso, cuando un tubo polimérico se deforma o expande radialmente en ausencia de fuerza de tracción axial, la longitud axial puede tender a disminuir. De modo similar, en otro caso, cuando un tubo polimérico se deforma o extiende de manera axial en ausencia de una fuerza radial, puede producirse contracción radial, es decir, el diámetro del tubo puede tender a disminuir. En ambos casos, el grosor del tubo puede disminuir. Si el grosor radial disminuye o  
15 aumenta depende del índice de deformación y la fuerza aplicada para deformar el tubo. Por ejemplo, un índice de deformación y/o fuerza relativamente altos pueden reducir el grosor radial con menor contracción radial. Además, cuando el grado de deformación radial es mayor que el grado de deformación axial, el grosor radial puede tender a disminuir. El grado de deformación radial y axial puede ser dado por las relaciones de estiramiento radial y axial, respectivamente, que se definen a continuación.

20 **[0042]** El grado de expansión radial, y la resistencia y orientación radial así inducida, de un tubo pueden cuantificarse mediante una relación de expansión radial (RE, por sus siglas en inglés):

Diámetro exterior de tubo expandido

Diámetro interior original del tubo

**[0043]** La relación RE puede expresarse también como un porcentaje de expansión:

25 
$$\text{Expansión radial \%} = (\text{Relación RE} - 1) \times 100\%$$

**[0044]** De modo similar, el grado de extensión axial, y resistencia y orientación axial así inducida, puede cuantificarse mediante una relación de extensión axial (AE, por sus siglas en inglés):

Longitud de tubo extendido

Longitud original de tubo

30 **[0045]** La relación AE puede expresarse también como un porcentaje de expansión:

$$\text{Expansión axial \%} = (\text{Relación AE} - 1) \times 100\%$$

35 **[0046]** El grado de alineamiento de cadena polimérica inducido con tensión aplicada puede depender de la temperatura del polímero. Por encima de la T<sub>g</sub>, el alineamiento de cadena polimérica puede inducirse fácilmente con tensión aplicada ya que las cadenas poliméricas tienen mayor movilidad por debajo de T<sub>g</sub>. En consecuencia, la cantidad de deformación depende de la temperatura de un material polimérico. Por lo tanto, es ventajoso deformar el tubo a una temperatura por encima de T<sub>g</sub>.

40 **[0047]** El tubo polimérico puede calentarse antes de y/o contemporáneamente a la deformación por encima de T<sub>g</sub>. La temperatura del tubo puede aumentarse a una temperatura de deformación antes de la deformación y mantenerse a la temperatura de deformación durante la deformación. La temperatura del tubo puede aumentarse también a un índice constante o no lineal durante la deformación.

45 **[0048]** Además, el tubo polimérico puede ser termoendurecido tras la deformación para permitir que las cadenas poliméricas se reorganicen tras la deformación. El "termoendurecido" hace referencia a dejar que las cadenas poliméricas se equilibren o reorganicen a la estructura orientada inducida, provocado por la deformación, a una temperatura elevada. El termoendurecido puede ser necesario puesto que la reorganización de cadenas poliméricas es un proceso dependiente del tiempo y la temperatura. Una estructura orientada que es estable de manera termodinámica a una temperatura dada puede no formarse de manera instantánea. Por lo tanto, la estructura puede formarse a lo largo de un periodo de tiempo. Durante este periodo de tiempo, el polímero en el estado deformado puede mantenerse a una temperatura elevada para permitir que las cadenas poliméricas

adopten la estructura orientada. El polímero puede mantenerse en el estado deformado manteniendo una presión radial y tensión axial en el tubo.

5 **[0049]** Además, el tubo deformado puede entonces ser enfriado. El tubo puede enfriarse lentamente desde una temperatura por encima de  $T_g$  a una temperatura por debajo de  $T_g$ . De manera alternativa, el tubo puede enfriarse rápidamente por debajo de  $T_g$  a una temperatura ambiente. El tubo puede mantenerse en el diámetro deformado durante el enfriamiento.

10 **[0050]** Además, la temperatura del proceso de deformación se usa para controlar la cristalinidad del proceso de deformación. Aunque hay varias propiedades físicas de un polímero que afectan a las propiedades mecánicas de un tubo polimérico, la cristalinidad del polímero del tubo de mayor importancia debido a que el proceso de deformación puede influir en el grado de cristalinidad. En general, a medida que la cristalinidad de un polímero aumenta, el módulo del polímero aumenta. Además, aumentar la cristalinidad puede aumentar también la  $T_g$  de un polímero, provocando que el polímero presente un comportamiento frágil a temperaturas más elevadas.

15 **[0051]** Por lo tanto, la cristalinidad de un tubo polimérico antes de la deformación y las condiciones del proceso de la deformación pueden influir en las propiedades mecánicas en las direcciones axial y radial. La cristalinidad de un tubo deformado puede controlarse mediante el control de la temperatura del proceso de deformación. En general, tiende a producirse la cristalización en un polímero a temperaturas entre  $T_g$  y  $T_m$  del polímero. El índice de cristalización en este rango varía con la temperatura. La FIG. 5 representa un gráfico esquemático del índice de nucleación de cristales ( $R_N$ ) el índice de crecimiento de cristales ( $R_{CG}$ ), y el índice de cristalización general ( $R_{CG}$ ). El índice de nucleación de cristales es el índice de crecimiento de nuevos cristales y el índice de crecimiento de cristales es el índice de crecimiento de cristales formados. El índice de cristalización general es la suma de las curvas  $R_N$  y  $R_{CG}$ .

20

25 **[0052]** La temperatura del tubo durante la deformación se controla para tener un índice de cristalización que resulte en un grado deseado de cristalización. En algunos modos de realización, la temperatura puede encontrarse en un rango en el que el índice de cristalización general es relativamente bajo para eliminar o reducir un aumento en la cristalinidad durante la deformación. En otros modos de realización, la temperatura puede encontrarse en un rango en el que el índice de cristalización general sea relativamente alto para aumentar la cristalinidad durante la deformación. Además, la cristalinidad puede controlarse también controlando la temperatura durante el termoendurecido.

30 **[0053]** La temperatura se encuentra en un intervalo en el que el índice de nucleación de cristales es mayor que el índice de crecimiento de cristales. Por ejemplo, la temperatura puede encontrarse donde la relación del índice de nucleación de cristales a índice de crecimiento de cristales es 2, 5, 10, 50, 100 o superior a 100. Bajo estas condiciones, el polímero resultante tiene un número relativamente alto de dominios cristalinos que son relativamente pequeños. Puesto que el tamaño de los dominios cristalinos disminuye junto con un aumento en el número de dominios, la tenacidad a la fractura del polímero puede aumentarse sin el comienzo de comportamiento frágil.

35

40 **[0054]** En algunos modos de realización, un método de fabricación de un *stent* puede incluir seleccionar un valor de una propiedad mecánica a lo largo del eje longitudinal y/o la dirección circunferencial de un tubo de polímero. Por ejemplo, puede ser deseable un *stent* que tenga una resistencia o módulo concretos a lo largo de su eje. El valor deseado o seleccionado de propiedad mecánica depende de los requisitos mecánicos de un *stent* para un tratamiento concreto. El método puede incluir además la extensión axial o expansión radial del tubo polimérico de manera que el tubo tenga el valor de la propiedad mecánica a lo largo del eje longitudinal y/o la dirección circunferencial de un tubo polimérico. A continuación, puede fabricarse un *stent* con la(s) propiedad(es) mecánica(s) deseada(s) a partir del tubo.

45 **[0055]** Generalmente, las propiedades mecánicas de un tubo expandido y extendido dependen de la relación de expansión radial, relación de extensión axial, propiedades iniciales del tubo y parámetros de tratamiento del proceso de deformación. Determinados modos de realización de un método para fabricar un *stent* pueden incluir determinar una relación de extensión axial y una relación de expansión radial de un tubo polimérico que resulta en un valor seleccionado o deseado de una propiedad mecánica a lo largo del eje longitudinal y/o la dirección circunferencial de un tubo extendido axialmente y expandido radialmente.

50 **[0056]** Las propiedades mecánicas de un tubo deformado, en particular a lo largo de la dirección axial o circunferencial, también dependen de las propiedades iniciales del tubo y los parámetros de tratamiento de la deformación. De este modo, la relación de extensión axial y/o relación de expansión radial determinadas corresponden a determinadas condiciones de tratamiento de deformación y las propiedades iniciales del tubo.

55 **[0057]** Las condiciones de tratamiento pueden incluir, sin carácter limitativo, el historial de temperatura del tubo durante la deformación, índice de deformación de la extensión axial y la expansión radial, y el tiempo de la

extensión axial y expansión radial. La temperatura del tubo puede ser constante durante la deformación o puede ser una función del tiempo durante el proceso de deformación. Las condiciones de tratamiento de la deformación también pueden incluir las condiciones durante el termoendurecido del tubo que pueden incluir el historial de temperatura del tubo durante el termoendurecimiento.

5 **[0058]** Las propiedades iniciales incluyen, sin carácter limitativo, las propiedades mecánicas a lo largo de las direcciones axial y circunferencial. Las propiedades iniciales también incluyen el grado de cristalinidad. Las propiedades iniciales de un tubo polimérico son dependientes de factores tales como el método de formación, como moldeado por inyección o extrusión y las condiciones de formación.

10 **[0059]** De manera adicional, tras determinar una relación de extensión axial y una relación de expansión radial de un tubo polimérico, el método puede incluir entonces extender axialmente y/o expandir radialmente un tubo polimérico de manera que el tubo extendido axialmente y expandido radialmente tenga la relación de estiramiento axial y la relación de soplado radial determinadas. A continuación, un *stent* puede fabricarse a partir del tubo extendido axialmente y expandido radialmente. El *stent* fabricado puede tener el valor o valores deseados o seleccionados de la(s) propiedad(es) mecánica(s) en la dirección axial y/o circunferencial.

15 **[0060]** Otros modos de realización de un método de fabricación de un *stent* puede incluir determinar una relación de extensión axial y/o una relación de expansión radial de un tubo polimérico y un valor de un parámetro del tratamiento de deformación que resulta en un valor seleccionado o deseado de una propiedad mecánica a lo largo del eje longitudinal y/o la dirección circunferencial de un tubo. A continuación, un tubo polimérico puede extenderse axialmente y/o expandirse radialmente usando el valor del parámetro del tratamiento de deformación para tener la relación de extensión axial y relación de expansión radial. A continuación, puede fabricarse un *stent* a partir del tubo.

20

**[0061]** En algunos modos de realización, puede deformarse un tubo polimérico mediante moldeado por soplado. En el moldeado por soplado, puede deformarse un tubo de manera radial aumentando una presión en el tubo transmitiendo un fluido hacia el tubo. El tubo de polímero puede deformarse axialmente aplicando una fuerza de tracción mediante una fuente de tensión en un extremo mientras se mantiene el otro extremo estacionario. De manera alternativa, puede aplicarse una fuerza de tracción en ambos extremos del tubo. El tubo puede extenderse axialmente antes, durante y/o después de la expansión radial.

25

**[0062]** En algunos modos de realización, el moldeado por soplado puede incluir primero situar un tubo en un molde o elemento cilíndrico. El molde puede actuar para controlar el grado de deformación radial del tubo limitando la deformación del diámetro exterior o superficie del tubo al diámetro interior del molde. El diámetro interior del molde puede corresponder a un diámetro inferior o igual al diámetro deseado del tubo de polímero. De manera alternativa, la presión y temperatura del fluido pueden usarse para controlar el grado de deformación radial limitando la deformación del diámetro interior del tubo como alternativa a o en combinación con el uso del molde.

30

**[0063]** Como se indica anteriormente, la temperatura del tubo puede calentarse a temperaturas superiores a la T<sub>g</sub> del polímero durante la deformación. El tubo de polímero puede calentarse también antes, durante y después de la deformación. En un modo de realización, el tubo puede calentarse transmitiendo un gas por encima de la temperatura ambiente sobre y/o en el tubo. El gas puede ser el mismo gas usado para aumentar la presión en el tubo. En otro modo de realización, el tubo puede calentarse trasladando una boquilla o elemento calefactor adyacente al tubo. En otros modos de realización, el tubo puede calentarse mediante el molde. El molde puede calentarse, por ejemplo, mediante elementos calefactores sobre, en y/o adyacentes al molde.

35

40

**[0064]** Determinados modos de realización pueden incluir primero sellar, bloquear o cerrar un tubo de polímero en un extremo distal. El extremo puede abrirse en pasos posteriores de fabricación. El fluido, (habitualmente un gas como aire, nitrógeno, oxígeno, argón, etc.) puede entonces transportarse a un extremo proximal del tubo de polímero para aumentar la presión en el tubo. La presión del fluido en el tubo puede actuar para expandir radialmente el tubo.

45

**[0065]** De manera adicional, la presión dentro del tubo, la tensión a lo largo del eje cilíndrico del tubo, y la temperatura del tubo pueden mantenerse por encima de los niveles ambientales durante un periodo de tiempo para permitir el termoendurecido del tubo de polímero. El termoendurecido puede incluir mantener un tubo a una temperatura superior a o igual a la T<sub>g</sub> del polímero y menor a la T<sub>m</sub> del polímero durante un periodo de tiempo seleccionado. El periodo de tiempo seleccionado puede ser de entre aproximadamente un minuto y aproximadamente dos horas, o más específicamente, entre aproximadamente dos minutos y aproximadamente diez minutos.

50

**[0066]** En el termoendurecido, el tubo de polímero puede enfriarse entonces por debajo de su T<sub>g</sub> bien antes o bien después de disminuir la presión y/o disminuir la tensión. Enfriar el tubo ayuda a asegurar que el tubo mantiene la forma, tamaño y longitud adecuados tras su formación. Tras el enfriamiento, el tubo deformado

55



mantiene la longitud y forma impuesta por una superficie interna del molde.

5 **[0067]** Las FIGS. 3 y 4 ilustran en mayor medida un modo de realización de deformación de un tubo de polímero para su uso en la fabricación de dispositivos médicos implantables, como un *stent*. La FIG. 3 representa una sección transversal axial de un tubo de polímero 300 con un diámetro exterior 305 situado dentro de un molde 310. El molde 310 puede actuar para limitar la deformación radial del tubo de polímero 300 a un diámetro 315, el diámetro interior del molde 305. El tubo de polímero 300 puede cerrarse en un extremo distal 320. El extremo distal 320 puede abrirse en pasos posteriores de fabricación. Puede transportarse un fluido, como se indica por la flecha 325, a un extremo proximal abierto 330 del tubo de polímero 300. Se aplica una fuerza de tracción 335 en el extremo proximal 330 y un extremo distal 320.

10 **[0068]** El tubo de polímero 300 puede calentarse calentando el gas a una temperatura por encima de la temperatura ambiente antes de transportar el gas al tubo de polímero 300. De manera alternativa, el tubo de polímero puede calentarse calentando el exterior del molde 310. El tubo puede calentarse también mediante el molde. El aumento de la presión dentro del tubo de polímero 300, facilitado por un aumento en la temperatura del tubo de polímero, provoca la deformación radial del tubo de polímero 300, como se indica por la flecha 340. La FIG. 4 representa el tubo de polímero 300 en un estado deformado con un diámetro exterior 345 dentro del molde 160.

20 **[0069]** La determinación de una relación de extensión axial y una relación de expansión radial de un tubo polimérico que resulta en un valor seleccionado o deseado de una propiedad mecánica a lo largo del eje longitudinal y/o la dirección circunferencial de un tubo extendido axialmente y expandido radialmente puede llevarse a cabo de diversas maneras. Las relaciones de estiramiento radial y axial pueden averiguarse empíricamente bien a través de experimento o modelado.

25 **[0070]** En un modo de realización, puede fabricarse u obtenerse un conjunto de tubos que tengan las mismas propiedades o sustancialmente las mismas. Dos o más de los tubos pueden extenderse axialmente y expandirse radialmente cada uno a diferentes relaciones de extensión axial y relaciones de expansión radial. Las propiedades mecánicas seleccionadas a lo largo de la dirección axial y radial pueden medirse entonces y compararse con las propiedades mecánicas seleccionadas o deseadas.

30 **[0071]** De este modo, puede determinarse la conexión entre las relaciones de deformación y las propiedades mecánicas. De manera adicional, la conexión entre una condición del tratamiento de deformación y una propiedad mecánica puede determinarse deformando dos o más tubos usando diferentes valores de la condición del tratamiento. De modo similar, pueden emplearse técnicas de modelado como análisis de elementos finitos para determinar la conexión entre relaciones de deformación y condiciones de tratamiento con las propiedades mecánicas.

35 **[0072]** Los polímeros pueden ser bioestables, bioabsorbibles, biodegradables o bioerosionables. Bioestable hace referencia a polímeros que no son biodegradables. Los términos biodegradable, bioabsorbible y bioerosionable se usan de manera intercambiable y hacen referencia a polímeros que son capaces de degradarse y/o erosionarse completamente cuando son expuestos a fluidos corporales como la sangre y pueden ser reabsorbidos, absorbidos y/o eliminados de manera gradual por el cuerpo. Los procesos de descomposición y eventual absorción y eliminación del polímero pueden causarse, por ejemplo, mediante hidrólisis, procesos metabólicos, erosión superficial o masiva, y similares.

40 **[0073]** Se entiende que una vez se ha completado el proceso de degradación, erosión, absorción y/o resorción, no quedarán restos del *stent* o en caso de aplicaciones de revestimiento en el andamiaje bioestable, no quedará polímero sobre el dispositivo. En algunos modos de realización, pueden quedar atrás trazas o residuos insignificantes. Para *stents* fabricados a partir de un polímero biodegradable, se pretende que el *stent* permanezca en el cuerpo durante una duración de tiempo hasta que se cumpla su función deseada de, por ejemplo, mantener la permeabilidad vascular y/o la administración de fármaco.

45 **[0074]** Los ejemplos representativos de polímeros que pueden usarse para fabricar o revestir un dispositivo médico implantable incluyen, sin carácter limitativo, poli(N-acetilglucosamina) (Quitina), Quitosano, poli(hidroxivalerato), poli(lactida-co-glicolida), poli(hidroxitirato), poli(hidroxitirato-co-valerato), poliortoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(glicolida), poli(ácido L-láctico), poli(L-lactida), poli(ácido D,L-láctico), poli(D,L-lactida), poli(caprolactona), poli(carbonato de trimetileno), poliéster amida, poli(ácido glicólico-co-carbonato de trimetileno); copoli(éter-ésteres) (p.ej., PEO/PLA); polifosfacenos; biomoléculas (como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros etileno-alfaolefina, copolímeros y polímeros acrílicos distintos de poliácrilatos, copolímeros y polímeros de haluro de vinilo (como cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (como polivinil metil éter), haluros de polivinilideno (como cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (como polivinil metil éter), haluros de polivinilideno (como cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo, polivinil aromáticos (como

poliestireno), ésteres de polivinilo (como acetato de polivinilo), copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS, poliamidas (como Nylon 66 y policaprolactamo), policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres, poliuretanos, rayón, rayón triacetato, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, ésteres de celulosa y carboximetilcelulosa. Otro tipo de polímero basado en poli(ácido láctico) que puede usarse incluye copolímeros de injerto y copolímeros en bloque, como copolímeros en bloque AB ("copolímeros dibloque") o copolímeros en bloque ABA ("copolímeros tribloque"), o mezcla de los mismos.

**[0075]** Otros ejemplos representativos de polímeros que pueden ser especialmente adecuados para su uso en la fabricación o revestimiento de un dispositivo médico implantable incluyen copolímero etileno-alcohol vinílico (comúnmente conocido por el nombre genérico de EVOH o por el nombre comercial EVAL), poli(butil metacrilato), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropileno) (p.ej., SOLEF 21508, disponible en Solvay Solexis PVDF, Thorofare, NJ), fluoruro de polivinilideno (también conocido como KYNAR, disponible en ATOFINA Chemicals, Philadelphia, PA), copolímeros de etileno-acetato de vinilo y polietilenglicol.

EJEMPLOS

**[0076]** Los ejemplos y datos experimentales expuestos a continuación se aportan exclusivamente para fines ilustrativos y no pretenden limitar la invención en modo alguno. Los siguientes ejemplos se aportan para ayudar a la comprensión de la invención, pero debe entenderse que la invención no queda limitada a los materiales o procedimientos específicos de los ejemplos. En concreto, los ejemplos ilustran la influencia de la relación de extensión axial y relación de expansión axial en las propiedades mecánicas de un tubo polimérico. Los ejemplos también ilustran cómo determinar la conexión entre las relaciones de deformación y las propiedades mecánicas de un tubo a lo largo de las direcciones axial y circunferencial.

**[0077]** Las Tablas 1 y 2 proporcionan mediciones de propiedades mecánicas de dos lotes de tubos de poli(láctida) extrudidos deformados. El diámetro interior inicial de los tubos era 0,036 pulgadas (0,91 cm). Las condiciones del tratamiento de deformación eran las mismas para cada uno de los tubos. Los tubos se deformaron usando un proceso de moldeo por soplado descrito arriba. Los ensayos de tracción de las muestras se llevaron a cabo en un Instron modelo 5544. El nº de lote se refiere al lote de extrusión.

**[0078]** La cristalinidad inicial del tubo extrudido era aproximadamente del 15 %, medido mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC). La temperatura del gas de proceso para el proceso de moldeo por soplado se estableció justo por encima del valor mínimo necesario para expandir completamente el tubo de polímero.

**[0079]** La Tabla 1 proporciona mediciones de muestras en forma de hueso de perro tomadas a lo largo de la dirección axial de un tubo, como se muestra en la FIG. 6. La FIG. 6 representa un tubo 600 que muestra una muestra en forma de hueso de perro axial de ejemplo 610 de la superficie del tubo 600. Se midieron las propiedades mecánicas a lo largo de la línea 620 de la muestra en forma de hueso de perro axial 610. Los datos en la Tabla 2 muestran que la deformación de rotura en la dirección axial puede alterarse desde un 9% a un 295% y el módulo en la dirección axial puede variar de 370 ksi a 470 ksi. La resistencia o tensión máxima varía de 8517 psi a 13.224 psi.

Tabla 1. Mediciones de propiedades mecánicas a lo largo de la dirección axial del tubo a partir de muestras en forma de hueso de perro axiales.

Muestra	Lote nº	Ext Axial %	Exp radial%	Cristalinidad %	Tensión de rotura (psi)	Tensión máxima (psi)	Módulo (ksi)	Deformación de rotura (%)
1	80	0	100	15	7009	8739	393	295
2	78	90	90	40	12603	13224	441	82
3	78	40	90	17,5	9051	9612	370	112
4	80	0	100	15	6985	8642	476	280
5	80	0	100	26	7687	8517	445	272
6	80	0	100	40	8297	10569	380	9

**[0080]** La Tabla 2 proporciona mediciones de muestras en forma de hueso de perro tomadas a lo largo de la dirección circunferencial de un tubo, como se muestra en la FIG. 7. La FIG. 7 representa un tubo 700 que

## ES 2 566 145 T3

muestra una forma de hueso de perro axial 710 de la superficie del tubo 700. Se midieron las propiedades mecánicas a lo largo de la línea 720 de muestra en forma de hueso de perro axial 710. La deformación de rotura en la dirección radial puede alterarse desde 112% a 130% y el módulo en la dirección radial varía de 237 ksi a 340 ksi. La resistencia o tensión máxima varía entre 7290 psi y 8442 psi.

5      Tabla 2. Mediciones de propiedades mecánicas a lo largo de la dirección radial del tubo a partir de muestras en forma de hueso de perro radiales.

Muestra	Lote nº	Ext axial %	Exp radial %	Cristalinidad %	Tensión de rotura (psi)	Tensión máxima (psi)	Módulo (ksi)	Deformación de rotura (%)
1	78	90	90	40	7627	8442	237	130
2	80	0	100	15	6300	7344	326	127
3	80	0	100	26	6582	7290	340	127
4	80	0	100	40	6940	7584	261	112

10

**[0081]** Aunque se han descrito y mostrado modos de realización concretos de la presente invención, será evidente para aquellos con experiencia en la técnica que pueden realizarse cambios y modificaciones sin salir de esta invención en sus aspectos más amplios.

15

20

25

30

35

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para fabricar un *stent* que comprende:

determinar una relación de extensión axial y una relación de expansión radial de un tubo polimérico y un valor de un parámetro del tratamiento de deformación que resulta en un valor seleccionado de una propiedad mecánica a lo largo del eje longitudinal y/o la dirección circunferencial de un tubo extendido axialmente y/o expandido radialmente;

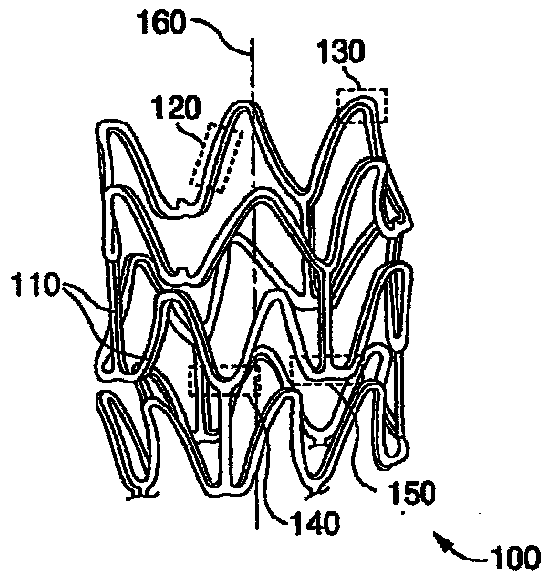
seleccionar una temperatura para el tubo polimérico como el parámetro de tratamiento de deformación, de manera que el índice de nucleación es al menos dos veces el índice de crecimiento de cristales del polímero cuando el polímero es deformado, donde la temperatura seleccionada se elige de manera que cuando el tubo sea extendido axialmente y expandido radialmente a la temperatura seleccionada, haya una disminución en el tamaño de los dominios cristalinos y un aumento en el número de dominios cristalinos formados en el tubo deformado;

extender axialmente y expandir radialmente el tubo polimérico a la temperatura seleccionada de manera que el tubo extendido axialmente y expandido radialmente tenga la relación de estiramiento axial, la relación de soplado radial e índice de nucleación a índice de crecimiento de cristales deseados para formar un tubo que tenga una tenacidad a la fractura mejorada; y fabricar un *stent* a partir del tubo extendido axialmente y expandido radialmente.

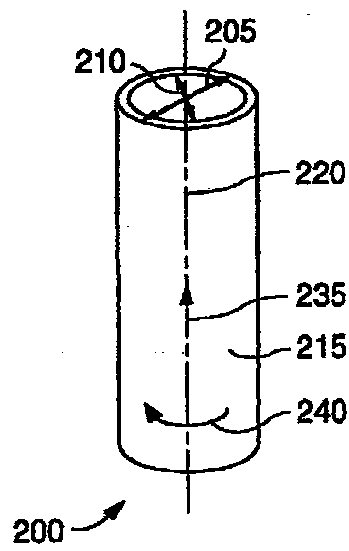
2. El método de la reivindicación 1, donde la propiedad mecánica se selecciona del grupo que consiste en deformación de rotura, tensión de rotura, tensión máxima y módulo de tracción.

3. El método de la reivindicación 1, donde el polímero comprende un polímero bioestable, un polímero biodegradable o una combinación de los mismos.

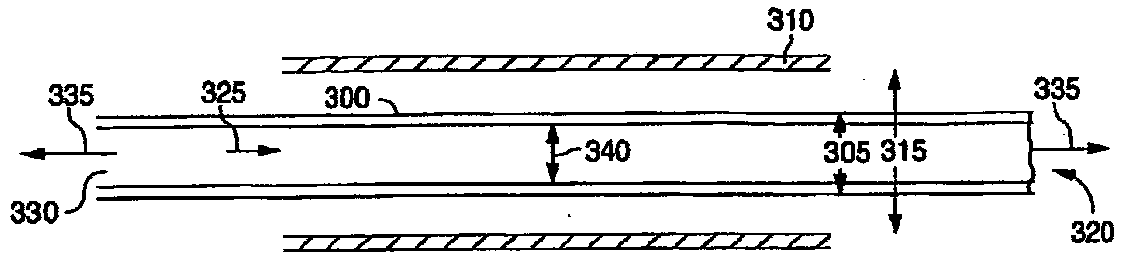
4. El método de la reivindicación 1, donde el tubo es expandido radialmente utilizando moldeo por soplado.



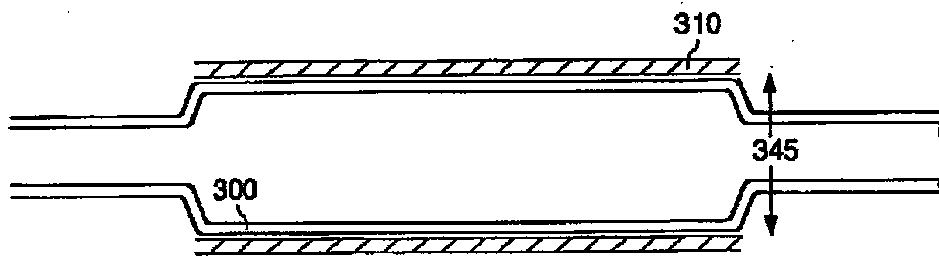
**FIG. 1**



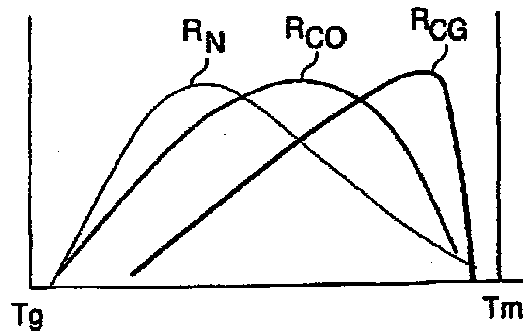
**FIG. 2**



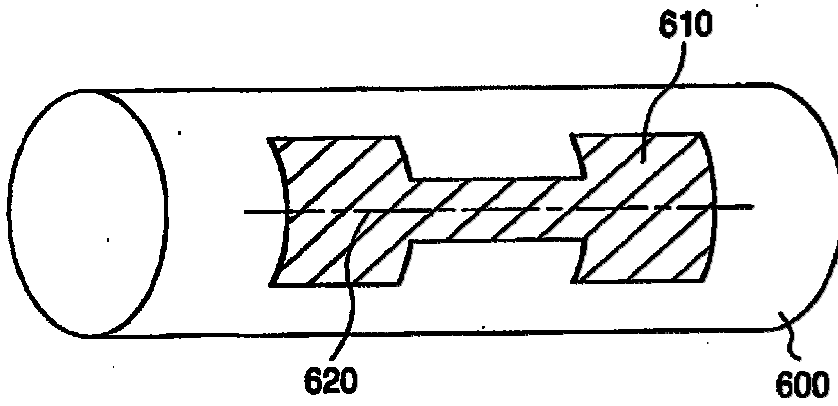
**FIG. 3**



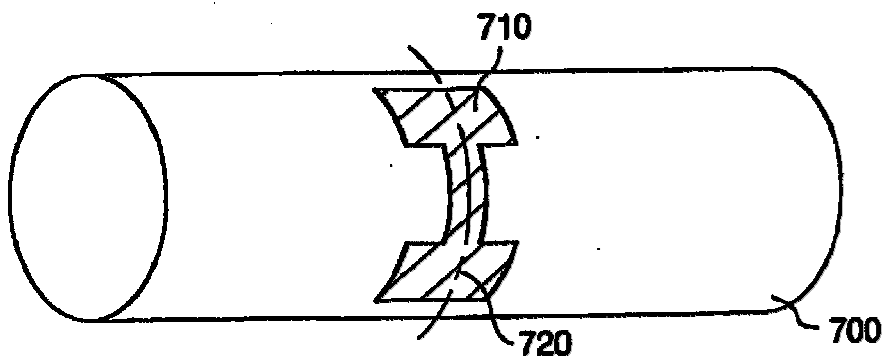
**FIG. 4**



**FIG. 5**



**FIG. 6**



**FIG. 7**