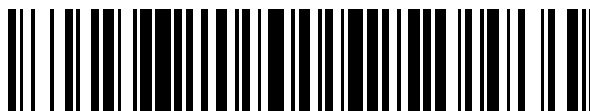


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 254**

51 Int. Cl.:

**B29C 49/48** (2006.01)

**B29C 49/64** (2006.01)

**B29C 49/78** (2006.01)

**A61F 2/90** (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2008 E 13158840 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2647484**

54 Título: **Método de fabricación de una endoprótesis vascular a partir de tubos moldeados por soplado**

30 Prioridad:

**11.12.2007 US 1777**

**07.11.2008 US 267481**

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

**04.10.2016**

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.**

**(100.0%)**

**3200 Lakeside Drive**

**Santa Clara, CA 95054, US**

72 Inventor/es:

**HUANG, BIN;**

**GALE, DAVID C. y**

**GUERIGUIAN, VINCENT J.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 585 254 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método de fabricación de una endoprótesis vascular a partir de tubos moldeados por soplado

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

Esta invención se refiere a métodos para fabricar endoprótesis vasculares.

10

**Descripción del estado de la técnica**

La presente divulgación se refiere a endoprótesis expandibles radialmente, que están adaptadas para ser implantadas en una luz corporal. Una "endoprótesis" corresponde a un dispositivo artificial que se coloca dentro del cuerpo. Una "luz" se refiere a una cavidad de un órgano tubular, tal como un vaso sanguíneo.

15

Una endoprótesis vascular ("stent") es un ejemplo de dicha endoprótesis. Las endoprótesis vasculares son dispositivos de forma generalmente cilíndrica, que funcionan para mantener abierto y algunas veces expandir un segmento de un vaso sanguíneo u otra luz anatómica, tal como las vías urinarias y los conductos biliares. Las endoprótesis vasculares se usan a menudo en el tratamiento de estenosis aterosclerótica en vasos sanguíneos. "Estenosis" se refiere a un estrechamiento o constricción del diámetro de un pasaje u orificio corporal. En dichos tratamientos, las endoprótesis vasculares refuerzan los vasos del cuerpo e impiden la reestenosis después de angioplastia en el aparato vascular. "Reestenosis" se refiere a la aparición de nuevo de estenosis en un vaso sanguíneo o válvula cardíaca después de que ha sido tratado (como mediante angioplastia con globo, colocación de endoprótesis vascular o valvuloplastia) con éxito aparente.

20

25

El tratamiento de un sitio enfermo o lesión con una endoprótesis vascular implica tanto suministro como despliegue de la endoprótesis vascular. "Suministro" se refiere a introducir y transportar la endoprótesis vascular a través de una luz corporal hasta una región, tal como una lesión, en un vaso que requiere tratamiento. "Despliegue" corresponde a la expansión de la endoprótesis vascular dentro de la luz en la región de tratamiento. El suministro y el despliegue de una endoprótesis vascular se consiguen colocando la endoprótesis vascular alrededor de un extremo de un catéter, insertando el extremo del catéter a través de la piel en una luz corporal, haciendo avanzar el catéter en la luz corporal hasta una ubicación de tratamiento deseada, expandiendo la endoprótesis vascular en la ubicación de tratamiento y retirando el catéter de la luz.

30

35

En el caso de una endoprótesis vascular expandible con globo, la endoprótesis vascular se monta alrededor de un globo dispuesto sobre el catéter. Montar la endoprótesis vascular normalmente implica comprimir o engarzar la endoprótesis vascular sobre el globo. La endoprótesis vascular se expande a continuación hinchando el globo. El globo puede desecharse a continuación y el catéter extraerse. En el caso de una endoprótesis vascular autoexpandible, la endoprótesis vascular puede fijarse al catéter mediante una funda retráctil o una manga. Cuando la endoprótesis vascular está en una ubicación corporal deseada, puede extraerse la funda, lo que permite que la endoprótesis vascular se autoexpandan.

40

La endoprótesis vascular debe ser capaz de cumplir una serie de requisitos mecánicos. En primer lugar, la endoprótesis vascular debe ser capaz de soportar las cargas estructurales, concretamente fuerzas de compresión radial, impuestas sobre la endoprótesis vascular a medida que soporta las paredes de un vaso. Por lo tanto, una endoprótesis vascular debe poseer una resistencia radial adecuada. La resistencia radial, que es la capacidad de una endoprótesis vascular para resistir fuerzas de compresión radial, se debe a la resistencia y la rigidez alrededor de una dirección circunferencial de la endoprótesis vascular. La resistencia radial y la rigidez, por lo tanto, también pueden describirse como, resistencia de la circunferencia o circunferencial y rigidez.

50

Una vez expandida, la endoprótesis vascular debe mantener adecuadamente su tamaño y forma durante toda su vida útil a pesar de las diversas fuerzas que pueden llegar a apoyarse sobre ella, incluyendo la carga cíclica inducida por los latidos del corazón. Por ejemplo, una fuerza dirigida radialmente puede tender a hacer que una endoprótesis vascular retroceda hacia dentro. En general, es deseable minimizar el retroceso.

55

Además, la endoprótesis vascular debe poseer suficiente flexibilidad para permitir engarce, expansión y carga cíclica. La flexibilidad longitudinal es importante para permitir que se realicen maniobras con la endoprótesis vascular a través de una trayectoria vascular tortuosa y para permitirle adaptarse a un sitio de despliegue que puede no ser lineal o pueda estar sujeto a flexión. Finalmente, la endoprótesis vascular debe ser biocompatible para no desencadenar ninguna respuesta vascular adversa.

60

La estructura de una endoprótesis vascular normalmente está compuesta de una estructura de soporte que incluye un patrón o red de elementos estructurales de interconexión a menudo denominados en la técnica puntales o brazos. La estructura de soporte puede estar formada a partir de alambres, tubos o láminas de material enrollado en una forma cilíndrica. La estructura de soporte está diseñada de modo que la endoprótesis vascular pueda

65

comprimirse radialmente (para permitir el engarce) y expandirse radialmente (para permitir el despliegue). A una endoprótesis vascular convencional se le permite expandirse y contraerse a través del movimiento de elementos estructurales individuales de un patrón unos con respecto a otros.

- 5 Adicionalmente, puede fabricarse una endoprótesis vascular con medicamentos revistiendo la superficie de una estructura de soporte metálica o polimérica con un portador polimérico que incluye un agente o fármaco activo o bioactivo. La estructura de soporte polimérica también puede servir como portador de un agente o fármaco activo.

- 10 Además, puede ser deseable que una endoprótesis vascular sea biodegradable. En muchas aplicaciones de tratamiento, la presencia de una endoprótesis vascular en un cuerpo puede ser necesaria durante un periodo de tiempo limitado hasta que su función pretendida de, por ejemplo, mantener la permeabilidad vascular y/o administración de fármacos, se ha cumplido. Por lo tanto, las endoprótesis vasculares fabricadas a partir de materiales biodegradables, bioabsorbibles, y/o bioerosionables tales como polímeros bioabsorbibles deben estar configuradas para no erosionarse por completo hasta después de que la necesidad clínica de las mismas haya terminado.

- 15 Existen varias características que son importantes para dispositivos médicos implantables, tales como endoprótesis vasculares, incluyendo resistencia radial elevada y buena tenacidad a la rotura. Algunos polímeros cristalinos o semicristalinos que pueden ser adecuados para uso en dispositivos médicos implantables tienen potenciales inconvenientes con respecto a algunas de estas características, en particular, tenacidad a la rotura. Métodos para fabricar endoprótesis vasculares se describen en los documentos US 20030183966 y US 2003183972.

### **Sumario de la invención**

- 25 La invención propone un método tal como se define en la reivindicación 1. Diversas realizaciones de la presente invención incluyen los métodos tal como se exponen en las reivindicaciones dependientes 2 a 5.

### **Breve descripción de los dibujos**

- 30 La figura 1 representa una endoprótesis vascular.  
La figura 2 representa un tubo.  
Las figuras 3A-3C representan el moldeo por soplado de un tubo polimérico.  
La figura 4 representa un diagrama esquemático de la velocidad de nucleación de cristales y la velocidad de crecimiento de cristales, y la velocidad global de cristalización.  
35 La figura 5 representa resultados experimentales para la  $R_{CG}$  de PLLA.  
La figura 6 es una fotografía de una endoprótesis vascular.  
La figura 7 es un gráfico que muestra el número de grietas observadas en endoprótesis vasculares fabricadas a partir de tubos con diferentes parámetros del proceso de expansión.

### **Descripción detallada de la invención**

- Las diversas realizaciones de la presente invención se refieren a métodos de fabricación de una endoprótesis vascular polimérica que tiene buena u óptima tenacidad y propiedades mecánicas seleccionadas a lo largo de la dirección axial o dirección circunferencial de la endoprótesis vascular, o ambas. La presente invención puede aplicarse a dispositivos que incluyen, aunque sin limitarse a, endoprótesis vasculares autoexpandibles, endoprótesis vasculares expandibles con globo, endoprótesis recubiertas, e implantes (por ejemplo, implantes aórticos).

Para los fines de la presente invención, se aplican los siguientes términos y definiciones:

- 50 La "temperatura de transición vítrea",  $T_g$ , es la temperatura a la que los dominios amorfos de un polímero cambian de un estado vítreo quebradizo a un estado dúctil o deformable sólido a presión atmosférica. En otras palabras, la  $T_g$  se corresponde con la temperatura donde se da el inicio del movimiento de segmentos en las cadenas del polímero. Cuando se expone un polímero amorfo o semicristalino a una temperatura creciente, el coeficiente de expansión y la capacidad calorífica del polímero aumentan a medida que se eleva la temperatura, lo que indica movimiento molecular aumentado. A medida que se eleva la temperatura, el volumen molecular real en la muestra permanece constante y, por lo tanto, un coeficiente más alto de expansión indica un aumento de volumen libre asociado con el sistema y, por consiguiente, una mayor libertad para que las moléculas se muevan. La capacidad calorífica creciente se corresponde con un aumento en la disipación térmica a través del movimiento. La  $T_g$  de un polímero determinado puede depender de la velocidad de calentamiento y puede resultar influida por la historia térmica del polímero. Además, la estructura química del polímero influye fuertemente en la transición vítrea afectando a la movilidad.
- 55 "Esfuerzo" se refiere a fuerza por unidad de superficie, como en la fuerza que actúa a través de una superficie pequeña dentro de un plano. El esfuerzo puede dividirse en componentes, normal y paralelos al plano, llamados esfuerzo normal y esfuerzo de cizalladura, respectivamente. El esfuerzo de tracción, por ejemplo, es un componente normal de esfuerzo aplicado que causa expansión (incremento de longitud). Además, el esfuerzo de compresión es un componente normal de esfuerzo aplicado a materiales que da como resultado su

compactación (reducción de longitud). El esfuerzo puede dar como resultado deformación de un material, que se refiere a un cambio de longitud. “Expansión” o “compresión” pueden definirse como el incremento o la reducción de longitud de una muestra de material cuando la muestra es sometida a esfuerzo.

“Deformación” se refiere 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 de longitud dividido por la longitud original. La deformación, por lo tanto, es positiva para expansión y negativa para compresión.

“Módulo” puede definirse como la proporción de un componente de esfuerzo 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 presenta tanto un módulo de elasticidad como de compresión.

“Esfuerzo al máximo” es el esfuerzo de tracción máximo que un material soportará antes de la rotura. Esfuerzo a la rotura también puede denominarse la resistencia a la tracción. El esfuerzo a la rotura se calcula a partir de la carga máxima aplicada durante un ensayo, dividida por el área de sección transversal original.

“Esfuerzo a la rotura” es el esfuerzo de tracción de un material a la rotura.

“Tenacidad” es la cantidad de energía absorbida antes de romperse, o de forma equivalente, la cantidad de trabajo requerido para romper un material. Una medición de la tenacidad es el área bajo una curva esfuerzo-deformación desde deformación cero a la deformación a la rotura. El esfuerzo es proporcional a la fuerza de tracción sobre el material y la deformación es proporcional a su longitud. El área bajo la curva entonces es proporcional a la integral de la fuerza sobre la distancia que se estira el polímero antes de romperse. Esta integral es el trabajo (energía) requerido para romper la muestra. La tenacidad es una medida de la energía que una muestra puede absorber antes de romperse. Existe una diferencia entre tenacidad y resistencia. Se dice que un material que es resistente, pero no tenaz es quebradizo. Las sustancias quebradizas son resistentes, pero no pueden deformarse mucho antes de la rotura.

Una endoprótesis vascular puede tener una estructura de soporte o un sustrato que incluye un patrón de una pluralidad de elementos estructurales de interconexión o puntales. La figura 1 representa un ejemplo de una vista de una endoprótesis vascular 100. La endoprótesis vascular 100 tiene una forma cilíndrica con un eje 160 e incluye un patrón con una serie de elementos estructurales de interconexión o puntales 110. En general, un patrón de endoprótesis vascular está diseñado de modo que la endoprótesis vascular pueda comprimirse radialmente (engarzarse) y expandirse radialmente (para permitir el despliegue). Las tensiones implicadas durante la compresión y la expansión se distribuyen generalmente por todos diversos elementos estructurales del patrón de endoprótesis vascular. La presente invención no está limitada al patrón de endoprótesis vascular representado en la figura 1. La variación en patrones de endoprótesis vascular es virtualmente ilimitada.

La estructura o sustrato subyacente de una endoprótesis vascular puede estar hecha 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 y bioestables. Adicionalmente, un revestimiento a base de polímeros 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 y bioestables.

Una endoprótesis vascular tal como la endoprótesis vascular 100 puede fabricarse a partir de un tubo polimérico o una lámina enrollando y uniendo la lámina para formar un tubo. Por ejemplo, la figura 2 representa un tubo 200. El tubo 200 es de forma cilíndrica con un diámetro externo 205 y un diámetro interno 210. La figura 2 también representa una superficie externa 215 y un eje cilíndrico 220 del tubo 200. En algunas realizaciones, el diámetro del tubo polimérico antes de la fabricación de un dispositivo médico implantable puede estar entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 5,0 mm, o más estrechamente entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 3 mm. Los tubos poliméricos pueden estar formados mediante diversos tipos de métodos, incluyendo, aunque sin limitarse a extrusión o moldeo por inyección.

Un patrón de endoprótesis vascular puede estar formado en un tubo polimérico cortando por láser un patrón en el tubo. Ejemplos representativos de láseres que pueden usarse incluyen, aunque sin limitarse a, de excímeros, de dióxido de carbono y YAG. En otras realizaciones, puede usarse ataque químico para formar un patrón en un tubo.

El patrón de endoprótesis vascular 100 en la figura 1 varía en toda su estructura para permitir expansión y compresión radial y flexión longitudinal. Un patrón puede incluir partes de puntales que son rectas o relativamente rectas, siendo un ejemplo una parte 120. Además, los patrones pueden incluir elementos de flexión 130, 140 y 150.

Los elementos de flexión se doblan hacia dentro cuando una endoprótesis vascular es engarzada para permitir la compresión radial. Los elementos de flexión también se doblan hacia fuera cuando una endoprótesis vascular se expande para permitir expansión radial. Después del despliegue, una endoprótesis vascular está bajo cargas de compresión estáticas y cíclicas de las paredes del vaso. Por lo tanto, los elementos de flexión están sometidos a deformación durante el uso. “Uso” incluye, aunque sin limitarse a, fabricación, ensamblaje (por ejemplo, engazar la endoprótesis vascular en un catéter), suministro de la endoprótesis vascular en y a través de una luz corporal hasta un sitio de tratamiento, y despliegue de la endoprótesis vascular en un sitio de tratamiento, y tratamiento después del despliegue.

Adicionalmente, la endoprótesis vascular 100 está sometida a flexión a lo largo del eje 160 cuando realiza maniobras a través de una trayectoria vascular tortuosa durando el suministro. La endoprótesis vascular 100 también está sometida a flexión cuando tiene que adaptarse a un sitio de despliegue que puede no ser lineal.

5 Existen varias propiedades mecánicas que son importantes para una endoprótesis vascular. Éstas incluyen resistencia radial elevada, tenacidad adecuada, bajo retroceso y resistencia al envejecimiento físico. Una endoprótesis vascular debe tener resistencia adecuada, particularmente, en la dirección radial para soportar las cargas estructurales, concretamente fuerzas de compresión radial, impuestas sobre la endoprótesis vascular a medida que soporta las paredes de un vaso. La resistencia radial está asociada con la resistencia de la endoprótesis vascular alrededor de la dirección circunferencial de la endoprótesis vascular. Además, la endoprótesis vascular debe poseer suficiente tenacidad para que la endoprótesis vascular muestre suficiente flexibilidad para permitir engarce, expansión y flexión. Una endoprótesis vascular debe tener suficiente tenacidad para que sea resistente a la formación de grietas, particularmente, en regiones de alta deformación. Retroceso se refiere a la retracción de una endoprótesis vascular radialmente hacia dentro desde su diámetro desplegado.

15 Una endoprótesis vascular puede estar hecha en todo o en parte de un polímero biodegradable. Una endoprótesis vascular biodegradable puede estar configurada para erosionarse de un sitio de implante cuando ya no es necesaria. Una endoprótesis vascular biodegradable permite cirugía o intervención adicional, si fuera necesario, en un vaso tratado y reduce la probabilidad de trombosis tardía de la endoprótesis vascular, una afección en la que se forman coágulos sobre la superficie de la endoprótesis vascular meses o años después del despliegue. Algunos polímeros biodegradables cristalinos o semicristalinos que son vítreos o tienen una temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>) por encima de la temperatura corporal son particularmente atractivos como materiales de endoprótesis vascular debido a su resistencia y rigidez en condiciones fisiológicas. Dichos polímeros vítreos pueden ser absorbidos a través de degradación química, tal como hidrólisis. Condiciones fisiológicas se refieren a condiciones a las que un implante es expuesto dentro de un cuerpo humano. Condiciones fisiológicas incluyen, aunque sin limitarse a, temperatura corporal humana, aproximadamente 37 °C.

30 Sin embargo, las propiedades mecánicas de dichos polímeros pueden requerir mejora para ser adecuados como materiales de endoprótesis vascular. Por ejemplo, los puntales de endoprótesis vascular pueden tener que ser indeseablemente grandes para tener una resistencia radial suficiente para soportar las paredes de un vaso. Por lo tanto, la resistencia de dichos polímeros puede necesitar mejora. Adicionalmente, la tenacidad de dichos polímeros puede ser menor que la deseada, en particular, para uso en aplicaciones de endoprótesis vascular. Por ejemplo, polímeros tales como poli(L-láctido) (PLLA) son rígidos y resistentes, pero tienden a ser quebradizos en condiciones fisiológicas. Estos polímeros pueden mostrar un mecanismo de rotura quebradiza en condiciones fisiológicas en el que hay poca o ninguna deformación plástica antes del fallo. Una endoprótesis vascular fabricada a partir de dichos polímeros puede tener tenacidad insuficiente para el intervalo de uso de una endoprótesis vascular. Como resultado, pueden inducirse grietas, particularmente en regiones de deformación elevada, lo que puede dar como resultado fallo mecánico de la endoprótesis vascular.

40 Además, el retroceso puede resultar de fluencia y relajación del esfuerzo que resultan de la relajación o la reorganización de cadenas poliméricas. La fluencia se refiere a la deformación gradual que se produce en una construcción polimérica sometida a una carga aplicada. La relajación del esfuerzo se produce cuando la deformación bajo esfuerzo (o deformación) es constante y se manifiesta mediante una reducción de la fuerza (esfuerzo) requerida para mantener una deformación constante.

45 El envejecimiento físico también puede ser un problema con dichos polímeros semicristalinos. El envejecimiento físico, tal como se usa en el presente documento, se refiere a densificación en las regiones amorfas de un polímero semicristalino. La densificación es el incremento de densidad de un material o región de un material y resulta de la reordenación de las cadenas poliméricas. La densificación tiende a reducir la tenacidad a la rotura de un polímero.

50 En general, las propiedades mecánicas de un polímero dependen de su morfología o microestructura. Diversas realizaciones de la presente invención incluyen procesar una construcción polimérica que es un precursor de una endoprótesis vascular para obtener propiedades mecánicas deseables o seleccionadas de la endoprótesis vascular. Dichas propiedades mecánicas deseables o seleccionadas pueden corresponder a una estructura o morfología particular. Realizaciones de la presente invención incluyen ajustar las condiciones de procesamiento para obtener propiedades seleccionables o deseables.

60 La morfología incluye, aunque sin limitarse a, cristalinidad, orientación molecular de cadenas poliméricas y tamaño de los cristales. Un polímero puede ser completamente amorfo, parcialmente cristalino, o casi completamente cristalino. Un polímero parcialmente cristalino incluye regiones cristalinas separadas por regiones amorfas. El grado de cristalinidad es la suma de todas las regiones cristalinas. La orientación molecular se refiere a la orientación relativa de cadenas poliméricas a lo largo de un eje longitudinal o covalente de las cadenas poliméricas. La orientación puede referirse a la orientación de cadenas poliméricas tanto de las regiones cristalinas como de las regiones amorfas.

65

La relación entre la morfología y las propiedades mecánicas puede usarse para aliviar algunos de los inconvenientes de los polímeros semicristalinos mencionados anteriormente. En general, el módulo de un polímero se incrementa a medida que se incrementa la cristalinidad. Tal como se ha mencionado anteriormente, un polímero semicristalino con un alto grado de cristalinidad puede ser quebradizo y es susceptible a agrietamiento. Un polímero amorfo puede ser más flexible o dúctil, pero puede tener una resistencia radial insuficiente. Adicionalmente, el tamaño de las regiones cristalinas en un polímero puede afectar a las propiedades mecánicas. Se cree que reducir el tamaño de las regiones o dominios cristalinos, mientras se mantiene un grado de cristalinidad en un polímero, incrementa la tenacidad a la rotura del polímero.

Además, la resistencia y la tenacidad de un polímero pueden resultar afectadas por la orientación de las cadenas poliméricas. La tenacidad de un polímero semicristalino puede incrementarse induciendo orientación de cadenas poliméricas en las regiones tanto cristalinas como amorfas. Además, la resistencia del polímero también se incrementa a lo largo de la dirección de orientación preferida.

Se cree que los dominios cristalinos pueden actuar como puntos de reticulación para unir cadenas poliméricas en las regiones amorfas entre los dominios. Dominios más pequeños a un grado de cristalinidad dado dan como resultado un mayor número de dominios y moléculas de unión, dando como resultado tenacidad incrementada. La resistencia y la tenacidad de las regiones amorfas pueden incrementarse adicionalmente induciendo orientación en las regiones amorfas. Se espera que un mayor número de puntos de reticulación y moléculas de unión con orientación inducida puedan causar una mayor resistencia y tenacidad a la rotura.

Ciertas realizaciones de la presente invención incluyen procesar una construcción precursora de endoprótesis vascular, tal como un tubo polimérico, para modificar la morfología del polímero en la construcción, de modo que la construcción tenga propiedades deseadas o seleccionadas. Los expertos en la materia saben bien que las propiedades mecánicas de un polímero pueden modificarse aplicando esfuerzo a un polímero. James L. White y Joseph E. Spruiell, *Polymer and Engineering Science*, 1981, Vol. 21, No. 13. La aplicación de esfuerzo puede inducir orientación molecular a lo largo de la dirección del esfuerzo que puede modificar propiedades mecánicas a lo largo de la dirección del esfuerzo aplicado. La orientación inducida en construcciones tales como tubos poliméricos puede ser particularmente útil, dado que los tubos formados por extrusión tienden a no poseer ningún, o sustancialmente ningún, alineamiento de cadenas poliméricas en la dirección circunferencial. Un tubo hecho a partir de moldeo por inyección tiene un grado relativamente bajo de alineamiento de cadena polimérica en las direcciones tanto axial como circunferencial.

En ciertas realizaciones, el procesamiento de la construcción precursora de endoprótesis vascular puede incluir deformación de un tubo polimérico radial y axialmente para obtener propiedades mecánicas seleccionadas o deseables. El procesamiento modifica características estructurales o morfológicas de la construcción polimérica incluyendo cristalinidad, tamaño de los cristales, y orientación molecular. El procesamiento incluye deformar radialmente un tubo polimérico a través de aplicación de una fuerza radial dirigida hacia fuera. La fuerza radial puede ser a partir de una presión interna de un fluido en el tubo que está por encima de la presión ambiente. La presión ambiente corresponde a la presión fuera del tubo que está normalmente en o cerca de presión atmosférica.

Además, la deformación puede facilitarse calentando el tubo antes de la deformación. Adicionalmente, el tubo también puede calentarse antes de y durante la deformación del tubo. En la presente invención, el tubo se calienta a una temperatura por encima de la Tg del polímero del tubo.

En realizaciones adicionales, el tubo polimérico puede deformarse o estirarse axialmente. El tubo puede deformarse axialmente aplicando una fuerza de tracción en un extremo con el otro extremo fijado o aplicando una fuerza de tracción en ambos extremos. La temperatura del tubo puede incrementarse hasta una temperatura de deformación antes de la deformación del tubo y mantenerse a la temperatura de deformación durante la deformación. La temperatura de deformación puede estar en un intervalo en o ligeramente por debajo de la Tg del polímero del tubo hasta la temperatura de fusión del polímero del tubo. "Ligeramente por debajo de" la Tg puede referirse a temperaturas del 5 % por debajo de la Tg hasta la Tg del polímero. La temperatura del tubo también puede incrementarse a una velocidad constante o no lineal durante la deformación.

El grado de expansión radial, y por lo tanto orientación y resistencia radial inducidas, de un tubo puede cuantificarse mediante una proporción de expansión radial (ER):

$$\frac{\text{Diámetro interno del tubo expandido}}{\text{Diámetro interno original del tubo}}$$

La proporción de ER también puede expresarse como un porcentaje de expansión:

$$\% \text{ de expansión radial} = (\text{proporción de ER} - 1) \times 100 \%$$

Análogamente, el grado de extensión axial, y por lo tanto orientación y resistencia axial inducidas, puede cuantificarse mediante una proporción de extensión axial (EA):

$$\frac{\text{Longitud del tubo expandido}}{\text{Longitud original del tubo}}$$

5 La proporción de EA también puede expresarse como porcentaje de expansión:

$$\% \text{ de expansión axial} = (\text{proporción de EA} - 1) \times 100 \%$$

10 En realizaciones adicionales, el tubo deformado puede ser termoendurecido o recocido mientras que el tubo se mantiene en el estado deformado. En dichas realizaciones, la presión interna en el tubo o la tensión axial pueden estar en niveles que mantienen el tubo en el estado deformado. El tubo deformado también puede mantenerse a la temperatura de deformación o a una temperatura por encima o por debajo de la temperatura de deformación. El termoendurecimiento o recocido puede liberar tensiones internas en el polímero. Además, el termoendurecimiento o recocido permite que continúe la cristalización, dando como resultado un incremento adicional de la cristalinidad.

15 Durante el termoendurecimiento o recocido, se permite que las cadenas poliméricas se reorganicen para aproximarse a una configuración equilibrada, aliviando tensiones internas.

Adicionalmente, el tubo deformado puede refrigerarse a continuación. El tubo puede refrigerarse lentamente desde por encima de la Tg a por debajo de la Tg. Como alternativa, el tubo puede refrigerarse rápidamente o enfriarse rápidamente por debajo de la Tg a una temperatura ambiente. El tubo puede mantenerse en el diámetro deformado durante la refrigeración.

20

En ciertas realizaciones de la presente invención, un tubo polimérico puede deformarse mediante moldeo por soplado. Un aparato de soplado de globos puede adaptarse para deformar radialmente un tubo polimérico. En el moldeo por soplado, un tubo puede deformarse radialmente transportando un fluido al interior del tubo, lo que incrementa la presión interna en el tubo. El tubo polimérico puede deformarse axialmente aplicando una fuerza de tracción mediante una fuente de tensión en un extremo mientras se mantiene el otro extremo estacionario. Como alternativa, una fuerza de tracción puede aplicarse en ambos extremos del tubo. El tubo puede extenderse axialmente antes, durante, y/o después de la expansión radial.

25

En algunas realizaciones, el moldeo por soplado puede incluir en primer lugar colocar un tubo en un miembro o molde cilíndrico. El molde controla el grado de deformación radial del tubo limitando la deformación del diámetro externo o la superficie del tubo hasta el diámetro interno del molde. El diámetro interno del molde puede corresponder a un diámetro menor que o igual a un diámetro deseado del tubo polimérico. Como alternativa, la temperatura y la presión del fluido pueden usarse para controlar el grado de deformación radial, limitando la deformación del diámetro interno del tubo como alternativa a o en combinación con el uso del molde.

30

Tal como se ha indicado anteriormente, la temperatura del tubo se calentará a temperaturas por encima de la Tg del polímero durante la deformación. El tubo polimérico también puede calentarse antes de, durante y posteriormente a la deformación. En algunas realizaciones, el tubo se calienta trasladando una fuente de calentamiento a lo largo del eje cilíndrico del tubo. A medida que la fuente de calor se traslada y calienta el tubo, la deformación radial se propaga a lo largo del eje del tubo. En otras realizaciones, además de la fuente de calor, el tubo puede calentarse mediante el molde o el fluido transportarse al interior del tubo para expandir el tubo. El molde puede calentarse, por ejemplo, mediante elementos de calentamiento sobre, en y/o adyacentes al molde.

35

Ciertas realizaciones pueden incluir en primer lugar sellar, bloquear o cerrar un tubo polimérico en un extremo distal. El extremo puede estar abierto en posteriores etapas de fabricación. El fluido, (convencionalmente un gas tal como aire, nitrógeno, oxígeno, argón, etc.) puede ser transportado a continuación a un extremo proximal del tubo polimérico para incrementar la presión en el tubo. La presión del fluido en el tubo expande radialmente el tubo.

40

Adicionalmente, 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 niveles ambiente durante un periodo de tiempo para permitir que el tubo polimérico se termoendurezca. El termoendurecimiento puede incluir mantener un tubo a una temperatura mayor que o igual a la Tg del polímero y menor que la Tm del polímero durante un periodo de tiempo seleccionado. El periodo de tiempo seleccionado puede estar entre aproximadamente un minuto y aproximadamente dos horas, o más estrechamente, entre aproximadamente dos minutos y aproximadamente diez minutos. El tubo polimérico puede refrigerarse a continuación a por debajo de su Tg antes o después de reducir la presión y/o reducir la tensión. Refrigerar los tubos ayuda a garantizar que el tubo mantiene la forma, tamaño y longitud apropiados después de su formación. Tras la refrigeración, el tubo deformado conserva la longitud y la forma impuestas por una superficie interna del molde.

45

50

55

60

Las figuras 3A-C representan un sistema de moldeo por soplado esquemático 300 que ilustra la deformación de un tubo polimérico con moldeo por soplado. En algunas realizaciones, un tubo polimérico para uso en la fabricación de una endoprótesis vascular puede tener un diámetro de 1-3 mm. Sin embargo, la presente invención es aplicable a

tubos poliméricos de menos de 1 mm o de más de 3 mm. El grosor de la pared del tubo polimérico puede ser 0,03-0,06 mm, sin embargo, la presente invención es aplicable a tubos con un grosor de la pared menor de 0,03 mm y mayor de 0,06 mm.

5 La figura 3A representa una sección transversal axial de un tubo polimérico 301 con un diámetro externo no deformado 305 colocado dentro de un molde 310. El molde 310 limita la deformación radial del tubo polimérico 301 a un diámetro 315, el diámetro interno del molde 310. El tubo polimérico 301 puede estar cerrado en un extremo distal 320. El extremo distal 320 puede abrirse en posteriores etapas de fabricación. Un fluido puede ser transportado, tal como se indica mediante una flecha 325, al interior de un extremo proximal abierto 321 del tubo polimérico 301 para incrementar una presión interna dentro del tubo 301 para deformar radialmente el tubo 301. Una fuerza de tracción puede aplicarse en el extremo proximal 321, un extremo distal 320 o ambos.

15 El tubo polimérico 301 se calienta mediante una boquilla 330 con orificios para fluido que dirigen el fluido calentado en dos ubicaciones circunferenciales del tubo 310, tal como se muestra mediante las flechas 335 y 340. La figura 3B representa una sección transversal radial que muestra el tubo 301, el molde 310 y la boquilla 330 que tiene miembros estructurales 360. Orificios para fluido adicionales pueden estar colocados en otras ubicaciones circunferenciales del tubo 310. El fluido calentado fluye alrededor del tubo 301, tal como se muestra mediante las flechas 355, para calentar el molde 310 y el tubo 301 a una temperatura por encima de temperatura ambiente.

20 La boquilla 330 se traslada a lo largo del eje longitudinal del tubo 310 tal como se muestra mediante las flechas 365 y 367. A medida que la boquilla 330 se traslada a lo largo del eje del molde 310, el tubo 301 se deforma radialmente. El incremento de la temperatura del tubo 301 y la presión incrementada causan deformación del tubo 301, tal como se representa en la figura 3C.

25 La figura 3C representa el sistema 300 con una sección de deformación 372 y una sección deformada 370 del tubo 301. La sección 372 se deforma radialmente, tal como se muestra mediante una flecha 380. La sección deformada 370 tiene un diámetro externo que es el mismo que el diámetro interno del molde 310.

30 Los parámetros de procesamiento del proceso de deformación descrito anteriormente incluyen, aunque sin limitarse a, la temperatura de deformación, la presión (o fuerza) de deformación, la velocidad de traslación de la boquilla, la temperatura de termoendurecimiento y el tiempo de termoendurecimiento. Se espera que la velocidad de deformación dependa al menos de la presión de deformación, la temperatura de deformación, y la velocidad de traslación de la fuente de calor o la boquilla. La velocidad de deformación tiene tanto un componente radial en la dirección radial como un componente axial que corresponde a la velocidad de propagación de la deformación radial a lo largo del eje del tubo. La deformación en la dirección radial se muestra mediante la flecha 380 en la figura 3C y el componente axial se muestra mediante una flecha 382 en la figura 3C. Se espera que la velocidad de deformación radial tenga una mayor dependencia de la presión de deformación y el componente axial tenga una mayor dependencia de la velocidad de traslación de la fuente de calor a lo largo del eje del tubo. Dado que la deformación de un polímero es un proceso dependiente del tiempo, se espera que la velocidad de deformación también afecte a la morfología y la estructura del polímero deformado. Se espera que la morfología y, en consecuencia, las propiedades mecánicas del tubo deformado dependan de los parámetros de procesamiento.

45 Realizaciones de la presente invención incluyen determinar u optimizar parámetros de procesamiento de un proceso de moldeo por soplado de un tubo polimérico. En dichas realizaciones, los parámetros de procesamiento se determinan o se optimizan para conseguir o proporcionar propiedades mecánicas deseadas de una endoprótesis vascular fabricada a partir del tubo moldeado por soplado o deformado.

50 Los parámetros de procesamiento se determinan u optimizan para obtener una morfología seleccionada del polímero del tubo deformado que proporciona las propiedades mecánicas deseadas. Adicionalmente, en dichas realizaciones, los parámetros de procesamiento incluyen, aunque sin limitarse a, la temperatura de deformación, presión de deformación y la velocidad de la boquilla. Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen controlar, ajustar o modificar parámetros de procesamiento de un proceso de moldeo por soplado de un tubo polimérico que proporcionan las propiedades mecánicas deseadas. En estas realizaciones, una endoprótesis vascular se fabrica a continuación a partir del tubo moldeado por soplado.

55 En algunas realizaciones, los parámetros de procesamiento que proporcionan propiedades mecánicas deseadas pueden determinarse u optimizarse moldeando por soplado dos o más tubos. Uno o más de los parámetros de procesamiento pueden modificarse de modo que dos o más tubos se moldean por soplado con al menos un parámetro de procesamiento diferente. A continuación pueden fabricarse endoprótesis vasculares a partir de los tubos y las propiedades mecánicas y el rendimiento determinarse para las endoprótesis vasculares usando técnicas de ensayo conocidas. Por ejemplo, pueden determinarse la resistencia radial y el módulo. La tenacidad y la resistencia a la rotura pueden evaluarse examinando la fractura y rotura de puntales cuando las endoprótesis vasculares se expanden hasta un diámetro de despliegue o mayor que un diámetro de despliegue. Adicionalmente, la morfología (por ejemplo, cristalinidad, orientación molecular de cadenas poliméricas y tamaño de los cristales) de los tubos puede determinarse mediante técnicas de ensayo conocidas, tal como se describe en los ejemplos a continuación.



Además, las propiedades mecánicas deseadas pueden incluir resistencia radial elevada, tenacidad elevada, módulo elevado, y bajo retroceso. Una endoprótesis vascular polimérica fabricada a partir del tubo polimérico puede tener una elevada resistencia al fallo tras la expansión de la endoprótesis vascular. La elevada resistencia al fallo puede demostrarse mediante pocas o ninguna grieta en puntales de una endoprótesis vascular o ningún puntal roto tras la expansión de la endoprótesis vascular hasta un diámetro de despliegue. En dichas realizaciones, los parámetros de procesamiento pueden modificarse para cambiar las características morfológicas, tales como cristalinidad, orientación molecular de cadenas poliméricas y tamaño de los cristales.

En ciertas realizaciones, la velocidad de propagación axial, la velocidad de deformación radial, la temperatura de deformación, o cualquier combinación de las mismas puede optimizarse y controlarse para proporcionar propiedades mecánicas seleccionadas o deseadas de una endoprótesis vascular tales como resistencia a la rotura seleccionada. En dichas realizaciones, la velocidad de propagación axial o la velocidad de deformación radial pueden controlarse o ajustarse mediante la presión de deformación, velocidad de traslación de la fuente de calor, o una combinación de las mismas.

La temperatura del proceso de deformación se usa para controlar el grado de cristalinidad y el tamaño de los dominios cristalinos. En general, la cristalización tiende a producirse en un polímero a temperaturas entre la  $T_g$  y la  $T_m$  del polímero. La velocidad de cristalización en este intervalo varía con la temperatura. La figura 4 representa un diagrama esquemático de la velocidad de nucleación de cristales ( $R_N$ ), la velocidad de crecimiento de cristales ( $R_{CG}$ ), y la velocidad global de cristalización ( $R_{CO}$ ). La velocidad de nucleación de cristales es la velocidad de crecimiento de nuevos cristales y la velocidad de crecimiento de cristales es la velocidad de crecimiento de cristales formados. La velocidad global de cristalización es la suma de las curvas de  $R_N$  y  $R_{CG}$ .

En ciertas realizaciones, la temperatura del tubo durante la deformación está controlada para tener una velocidad de cristalización que proporciona un grado de cristalización y una distribución del tamaño de los cristales seleccionados. En algunas realizaciones, la temperatura puede estar en un intervalo en el que la velocidad de nucleación de cristales es mayor que la velocidad de crecimiento de cristales. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 4, la temperatura puede estar en un intervalo tal como se muestra mediante "X". En dichas realizaciones, la temperatura puede estar en un intervalo en el que la velocidad de nucleación de cristales es relativamente alta y la velocidad de crecimiento de cristales es relativamente baja. Por ejemplo, la temperatura puede estar en un intervalo donde la proporción de la velocidad de nucleación de cristales respecto a la velocidad de crecimiento de cristales es 2, 5, 10, 50, 100, o mayor que 100. De acuerdo con la invención, la temperatura es de aproximadamente la  $T_g$  a aproximadamente  $0,6(T_m - T_g) + T_g$  o de aproximadamente la  $T_g$  a aproximadamente  $0,9(T_m - T_g) + T_g$ .

En estas condiciones, el polímero resultante puede tener un número relativamente grande de dominios cristalinos que son relativamente pequeños. A medida que el tamaño de los dominios cristalinos disminuye junto con un incremento del número de dominios, la tenacidad a la rotura del polímero puede incrementarse, reduciendo o minimizando el comportamiento quebradizo. Deformando el tubo polimérico tal como se ha descrito, el tamaño de los cristales puede variar entre menos de aproximadamente 15, menos de aproximadamente 10, menos de aproximadamente 6, menos de aproximadamente 2, o menos de aproximadamente 1 micrómetro.

La figura 5 representa resultados experimentales para la  $R_{CG}$  de PLLA. (Eur. Polymer Journal, 2005) A temperaturas más bajas, existe una velocidad de nucleación rápida y una velocidad de crecimiento de cristales lenta y a temperaturas más elevadas, existe velocidad de nucleación lenta y velocidad de crecimiento de cristales rápida.

De acuerdo con la invención, los parámetros de procesamiento están modificados para obtener una morfología correspondiente a una estructura amorfa que tiene dominios cristalinos relativamente pequeños con cadenas poliméricas que tienen un alto grado de orientación. El tamaño de los dominios cristalinos puede minimizarse ajustando una temperatura en el intervalo X mostrado en la figura 4. Una presión y una velocidad de la boquilla también pueden ajustarse para obtener las propiedades mecánicas deseadas. Tal como se muestra en los ejemplos a continuación, la presión de deformación y la velocidad de la boquilla pueden ajustarse para incrementar la resistencia y la tenacidad del tubo polimérico deformado.

Los polímeros pueden ser bioestables, bioabsorbibles, biodegradables o bioerosionables. Bioestables se refiere a polímeros que no son biodegradables. Los términos biodegradables, bioabsorbibles y bioerosionables se usan de forma intercambiable y se refieren a polímeros que son capaces de degradarse y/o erosionarse completamente cuando se exponen a fluidos corporales tales como sangre y pueden ser reabsorbidos, absorbidos y/o eliminados gradualmente por el cuerpo. Los procesos de disolución y eventual absorción y eliminación del polímero pueden ser causados mediante, por ejemplo, hidrólisis, procesos metabólicos, erosión en masa o superficial, y similares.

Se entiende que, después de que el proceso de degradación, erosión, absorción y/o resorción se ha completado, no quedará ninguna parte de la endoprótesis vascular o en el caso de aplicaciones de revestimiento sobre una estructura de soporte biostable, no quedará ningún polímero en el dispositivo. En algunas realizaciones, pueden quedar atrás restos o un residuo muy despreciable. Para endoprótesis vasculares fabricadas a partir de un polímero biodegradable, la endoprótesis vascular está concebida para permanecer en el cuerpo durante un periodo de tiempo hasta que su función pretendida de, por ejemplo, mantener la permeabilidad vascular y/o la administración de

fármacos, se ha cumplido.

Ejemplos representativos de polímeros que pueden usarse para fabricar o revestir un dispositivo médico implantable incluyen, aunque sin limitarse a, poli(N-acetilglucosamina) (quitina), quitosano, poli(hidroxivalerato), poli(láctido-co-glicólido), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), poliortoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(glicólido), poli(ácido L-láctico), poli(L-láctido), poli(ácido D,L-láctico), poli(D,L-láctido), poli(caprolactona), poli(carbonato de trimetileno), poliéster amida, poli(carbonato del ácido-co-trimetilenglicólico), co-poli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), polifosfacenos, biomoléculas (tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico), poliuretanos, siliconas, poliésteres, poliolefinas, poliisobutileno y copolímeros de etileno-alfaolefina, polímeros y copolímeros acrílicos distintos de poliacrilatos, polímeros y copolímeros de haluros de vinilo (tales como cloruro de polivinilo), éteres de polivinilo (tales como éter metílico de polivinilo), haluros de polivinilideno (tales como el cloruro de polivinilideno), poliacrilonitrilo, cetonas de polivinilo, aromáticos de polivinilo (tales como poliestireno), ésteres de polivinilo (tales como acetato de polivinilo), copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS, poliamidas (tales como Nylon 66 y policaprolactama), policarbonatos, polioximetilenos, poliimididas, poliéteres, poliuretanos, rayón, rayón-triacetato, celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa, acetato butirato de celulosa, celofán, nitrato de celulosa, propionato de celulosa, éteres de celulosa, y carboximetilcelulosa. Otro tipo de polímero basado en poli(ácido láctico) que se puede usar incluye copolímeros de injerto, y copolímeros de bloque, tales como copolímeros de bloque AB ("copolímeros dibloque") o copolímeros de bloque ABA ("copolímeros tribloque"), o mezclas de los mismos.

Ejemplos representativos adicionales de polímeros que pueden ser especialmente muy adecuados para uso para fabricar o revestir un dispositivo médico implantable incluyen copolímero de etileno y alcohol vinílico (comúnmente conocido por el nombre EVOH genérico o por el nombre comercial EVAL), poli(metacrilato de butilo), poli(fluoruro de vinilideno-co-hexafluoropropeno) (por ejemplo, SOLEF 21508, disponible de Solvay Solexis PVDF, Thorofare, NJ), fluoruro de polivinilideno (conocido también como KYNAR, disponible de Atofina Chemicals, Philadelphia, PA), copolímeros de etileno-acetato de vinilo y polietilenglicol.

### Ejemplos

Los ejemplos y datos experimentales descritos a continuación son para fines ilustrativos solamente y no pretenden, de ninguna manera, limitar la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan para ayudar a entender la invención, pero debe entenderse que la invención no está limitada a los materiales o procedimientos particulares de los ejemplos.

#### Ejemplo 1

El siguiente ejemplo describe el ajuste o la optimización de la morfología y las propiedades mecánicas de tubos de PLLA expandidos. Un soplador o expansor con globo disponible en el mercado se usó para expandir radialmente los tubos poliméricos. El expansor se modificó para permitir el cambio en la morfología en diferentes condiciones del proceso. El expansor modificado incluye una función de control de desplazamiento. La función de control de desplazamiento permite la fabricación de muestras de tubo expandido con diferentes propiedades mecánicas de la misma fuente o lote de tubos extruidos.

Se estudió el efecto de tres parámetros del proceso sobre la morfología del tubo polimérico y las propiedades mecánicas de las endoprótesis vasculares. Estos parámetros incluyen la temperatura de deformación, la presión de deformación y la velocidad de la boquilla. Los tubos se deformaron usando dos valores diferentes para cada parámetro, para examinar la influencia de los parámetros y diferentes combinaciones de valores de parámetros sobre las propiedades de los tubos y las endoprótesis vasculares. Se realizaron series de deformación usando tres combinaciones de estos valores para determinar valores y combinaciones óptimos para los valores de parámetros.

La tabla 1 enumera los valores de la temperatura de deformación y la presión y velocidad de deformación relativas. Se usaron temperaturas y presiones altas y bajas y velocidades lentas y rápidas de la boquilla. Se espera que los diferentes valores de parámetro proporcionen diferentes velocidades de cristalización, velocidades de deformación radial y velocidades de deformación axial. La elevada temperatura proporciona una velocidad de cristalización más elevada en comparación con la baja temperatura. La elevada presión proporciona una velocidad de deformación radial más elevada en comparación con la presión baja. La rápida velocidad de la boquilla proporciona una velocidad de deformación axial más elevada que la velocidad de la boquilla lenta.

Tabla 1. Valores de temperatura de deformación y presión de deformación

Temp (°F)	Presión relativa	Velocidad relativa
200 (93,3 °C)	Baja	Lenta
300 (149 °C)	Alta	rápida

Los tubos se deformaron usando tres combinaciones u opciones diferentes de los valores de parámetro mostrados en la tabla 1. La tabla 2 enumera las tres combinaciones de los valores de parámetros de procesamiento.

Tabla 2. Combinaciones u opciones de parámetros de procesamiento.

Opción	Temp	Presión	Velocidad
1	Alta	Alta	Rápida
2	Baja	Alta	Lenta
3	Baja	Baja	Lenta

Se deformaron tubos poliméricos en las condiciones de procesamiento para cada opción. Los tubos se transformaron a continuación en endoprótesis vasculares para ensayos mecánicos. La figura 6 ilustra el patrón de endoprótesis vascular de la endoprótesis vascular usada en los ensayos. Las endoprótesis vasculares se diseñaron para despliegue de 3,0 mm. Las endoprótesis vasculares se envejecieron mediante termoendurecimiento en un horno a 40 °C durante 16 horas. Se desplegaron endoprótesis vasculares a 3,5 mm y 4,0 mm para inducir fallo durante los ensayos. Esta técnica de ensayo permite la observación de fallo de la endoprótesis vascular temprano en condiciones extremas. Las endoprótesis vasculares se fabricaron a partir de tubos con la misma dimensión de tubos expandidos, con diferentes condiciones de procesamiento usadas para expandir los tubos.

La tenacidad de las endoprótesis vasculares se evaluó a través de comparación del número de grietas observadas en las muestras de endoprótesis vascular en el punto temporal cero cuando se despliegan a diámetros de 3,5 mm y 4 mm. La figura 7 es un gráfico que muestra el número de grietas observadas en endoprótesis vasculares fabricadas a partir de tubos procesados usando las opciones 2 y 3. Se determinaron dos intervalos de tamaño de grietas diferentes: “>25 %” se refiere a grietas mayores del 25 % de la anchura del puntal. “>50 %” se refiere a grietas mayores del 50 % de la anchura del puntal. Tal como se muestra en la figura 7, el número de grietas para las endoprótesis vasculares de la opción 3 para cada tamaño de grieta es menor que el tamaño de grietas correspondiente para endoprótesis vasculares de la opción 2.

La tabla 3 muestra datos de grietas para endoprótesis vasculares fabricadas a partir de tubos procesados con parámetros de la opción 1 y la opción 2. Se muestran los resultados para cuatro endoprótesis vasculares en cada opción. La tabla 3 muestra que, para endoprótesis vasculares desplegadas a 3,5 mm, el número acumulativo de grietas para endoprótesis vasculares de la opción 2 en cada intervalo de número de grietas es menor que para endoprótesis vasculares de la opción 1. No se observaron puntales rotos a 3,5 mm para ninguna de las endoprótesis vasculares ensayadas. Las endoprótesis vasculares de la opción 1 presentaban más puntales rotos en despliegue a 4 mm que las endoprótesis vasculares de la opción 2.

Tabla 3. Recuentos de grietas para endoprótesis vasculares fabricadas a partir de tubos procesados con parámetros de procesamiento de la opción 1 (300 °F [149 °C]) y la opción 2 (200 °F [93,3 °C]).

Endoprótesis vascular	Temp. de expansión (°F)	Grieta >25 % a 3,5 mm	Grieta 50 % a 3,5 mm	Puntal roto a 3,5 mm	Puntal roto a 4,0 mm
B-1	200 (93,3 °C)	0	0	0	0
B-2	200 (93,3 °C)	2	0	0	2
B-3	200 (93,3 °C)	0	0	0	0
B-4	200 (93,3 °C)	2	0	0	0
C-1	300 (149 °C)	4	2	0	10
C-2	300 (149 °C)	4	1	0	7
C-3	300 (149 °C)	2	1	0	4
C-4	300 (149 °C)	3	1	0	5

La tabla 4 resume la comparación de las tres opciones de procesamiento mostradas en la tabla 2. Tal como se muestra, la opción 3 proporciona el mejor rendimiento mecánico que se demuestra en la figura 7 y la tabla 3. El aspecto de los tubos deformados también resulta afectado por las condiciones de procesamiento. Los parámetros de la opción 3 dan como resultado un tubo que tiene un aspecto transparente. Se cree que la opción 3 proporciona el mejor rendimiento mecánico en parte debido a los resultados de temperatura más baja en la formación de un mayor número de dominios cristalinos más pequeños. Adicionalmente, la opción 3 es mejor dado que la velocidad de deformación más lenta facilita el desarrollo de una estructura molecular orientada con tensiones internas reducidas.

Tabla 4. Resumen de resultados para las opciones 1, 2 y 3.

Opción	Temp.	Presión	Velocidad	Aspecto	Rendimiento de la endoprótesis vascular	Desarrollo de morfología
1	Alta	Alta	Rápida	Transparente	Peor	Temp. de cristalización más rápida Deformación más rápida Cristalinidad más alta, orientación amorfa más baja

2	Baja	Alta	Lenta	Opaco	Mejor	Deformación más rápida en dirección radial Velocidad de cristalización más baja
3	Baja	Baja	Lenta	Transparente	El mejor	Velocidad de deformación más lenta Velocidad de cristalización más baja

**Ejemplo 2**

5 La tabla 5 representa condiciones de procesamiento deseables para expandir un tubo que proporcionan buen rendimiento de la endoprótesis vascular para tres materiales de endoprótesis vascular. El primer material es 100 % PLLA. El segundo es una mezcla de PLLA/polímero elastomérico que incluye PLLA con un copolímero de bloques dispersado para incrementar la tenacidad. El copolímero elastomérico es (CL-co-GA)-b-PLLA. Los bloques de (CL-co-GA) forman una fase elastomérica dispersada y el bloque de PLLA incrementa la adhesión entre la matriz de PLLA y la fase elastomérica. El tercer material es la mezcla polimérica con nanopartículas de biocerámica dispersadas.

Tabla 5. Parámetros de expansión del tubo deseables para tres materiales de endoprótesis vascular.

Serie	Temp (°F)	Presión (psi)	Velocidad (mm/s)	Aspecto	Rendimiento de la endoprótesis vascular	Polímero
1	200±20 (93,3±11,1 °C)	130 ±20 (8,96 ± 1,38 bar)	0.6	Transparente	Bueno	100 % PLLA
2	190 ±10 (87,8 ± 5,6 °C)	120 ±20 (8,27 ± 1,38 bar)	0.6	Opaco	Bueno	Mezcla de PLLA/Copolímero elastomérico
3	190 ±10 (87,8 ± 5,6 °C)	120 ±20 (8,27 ± 1,38 bar)	0.6	Opaco	Bueno	PLLA/Copolímero elastomérico/nanopartículas

**Ejemplo 3**

15 El siguiente ejemplo describe un estudio sobre el efecto de la temperatura de deformación sobre la morfología para tubos de PLLA expandidos. La tabla 6 enumera las cuatro muestras que fueron estudiadas. Las muestras de endoprótesis vascular 1 y 4 se fabricaron a partir de tubos expandidos a 200 °F (93,3 °C) y las muestras 2 y 3 se fabricaron a partir de tubos expandidos a 300 °F (149 °C).

Tabla 6. Dimensión del tubo, proporción de expansión y aspecto de las muestras de endoprótesis vascular.

	Antes de la expansión		Después de la expansión		% de ER	Aspecto
	DI	DO	ID	OD		
n.º1	0,017	0,0565	0,073	0,0845	329 %	Transparente
n.º2	0,016	0,06	0,082	0,094	412 %	Turbio
n.º3	0,014	0,06	0,082	0,094	486 %	Turbio
n.º4	0,024	0,074	0,125	0,137	421 %	Turbio

25 Se usó calorimetría diferencial de barrido (DSC) para determinar la cristalinidad de cada una de las muestras. La tabla 7 enumera la entalpía de cristalización, entalpía de fusión y el % de cristalinidad para cada muestra. Tal como se esperaba, el % de cristalinidad es menor para las muestras 1 y 4 que para las muestras 2 y 3 debido a la más elevada velocidad de crecimiento de cristales a la temperatura más alta.

Tabla 7. Resultados de DSC para tubos expandidos.

	∇Hc (J/g)	∇Hm (J/g)	Xc(%)
n.º1	3,332	51,17	51,4 %
n.º2	1,285	49,87	52,2 %
n.º3	0,8725	49,85	52,7 %
n.º4	1,576	48,19	50,1 %

30 Se usó dispersión de rayos X con ángulo grande (WAXS) para determinar el tamaño de los cristales en los tubos expandidos. Las muestras de tubo se exploraron tanto horizontalmente a lo largo del eje del tubo como verticalmente perpendicular al eje del tubo. La tabla 8 muestra los resultados de la WAXS para las cuatro muestras de

endoprótesis vascular. Tal como se esperaba, las muestras 1 y 4 presentaban tamaños de los cristales más pequeños que las muestras 2 y 3, dado que la velocidad de crecimiento de cristales es menor a la temperatura más baja.

5

Tabla 8. Tamaño de los cristales de las muestras de rayos X

<b>Muestra</b>		<b>Ancho de línea</b>	<b>2<math>\theta</math></b>	<b>Tamaño del cristal/nm</b>
n.º1	H	0,83261	16,456	9,95
	V	0,7590	16,414	10,9
n.º2	H	0,58275	16,457	14,2
	V	0,49191	16,477	16,8
n.º3	H	0,60212	16,509	13,8
	V	0,56963	16,546	14,5
n.º4	H	0,95572	16,427	8,67
	V	0,73321	16,478	11,3

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para fabricar una endoprótesis vascular, que comprende:

- 5        incrementar una presión interna de un tubo hasta una presión de deformación;  
trasladar una fuente de calor a lo largo de un eje del tubo polimérico para calentar el tubo a una temperatura de  
deformación;  
permitir que el tubo se expanda radialmente a medida que la fuente de calor se traslada a lo largo del eje del  
tubo polimérico, de modo que el calentamiento del tubo y el incremento de la presión permiten que el tubo se  
10        expanda radialmente;  
controlar uno o más parámetros del proceso para proporcionar una resistencia a la rotura seleccionada para una  
endoprótesis vascular fabricada a partir del tubo, en donde los parámetros del proceso se seleccionan entre el  
grupo que consiste en la presión de deformación, la velocidad de traslación de la fuente de calor y la temperatura  
de deformación; y  
15        fabricar la endoprótesis vascular a partir del tubo deformado,

**caracterizado por que**

- 20        la temperatura de deformación está controlada para que sea de aproximadamente la  $T_g$  a aproximadamente  $0,6(T_m - T_g) + T_g$  o de aproximadamente la  $T_g$  a aproximadamente  $0,9(T_m - T_g) + T_g$  para proporcionar una  
morfología del tubo polimérico deformado que comprenda una cristalinidad menor de aproximadamente 40 %.

25        2. El método de la reivindicación 1, en el que la resistencia a la rotura seleccionada de la endoprótesis vascular  
comprende una resistencia a la rotura de la endoprótesis vascular cuando está expandida radialmente.

30        3. El método de la reivindicación 1, en el que la temperatura de deformación está controlada para proporcionar una  
morfología del tubo polimérico deformado que comprende una matriz amorfa que incluye regiones cristalinas  
dispersadas.

4. El método de la reivindicación 3, en el que el tamaño de los cristales es menor de aproximadamente 15  
micrómetros.

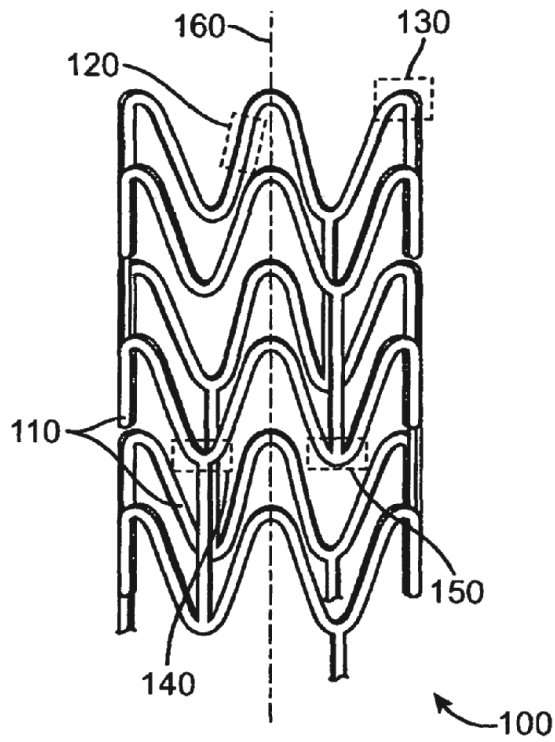


FIG. 1

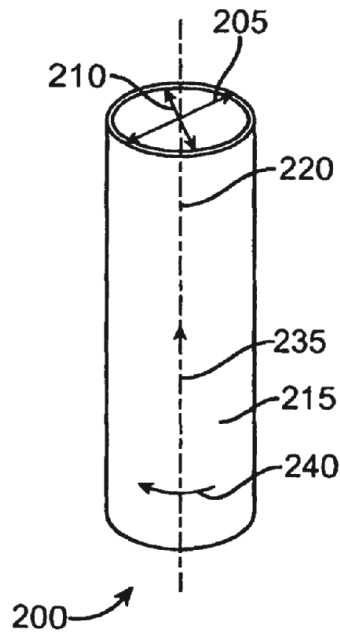


FIG. 2

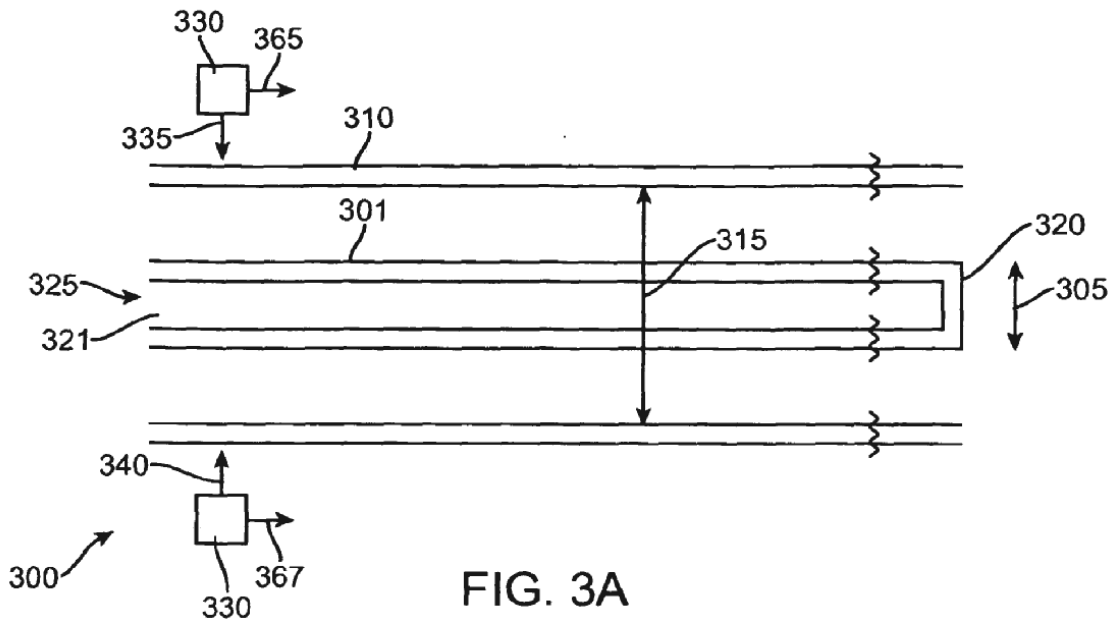


FIG. 3A

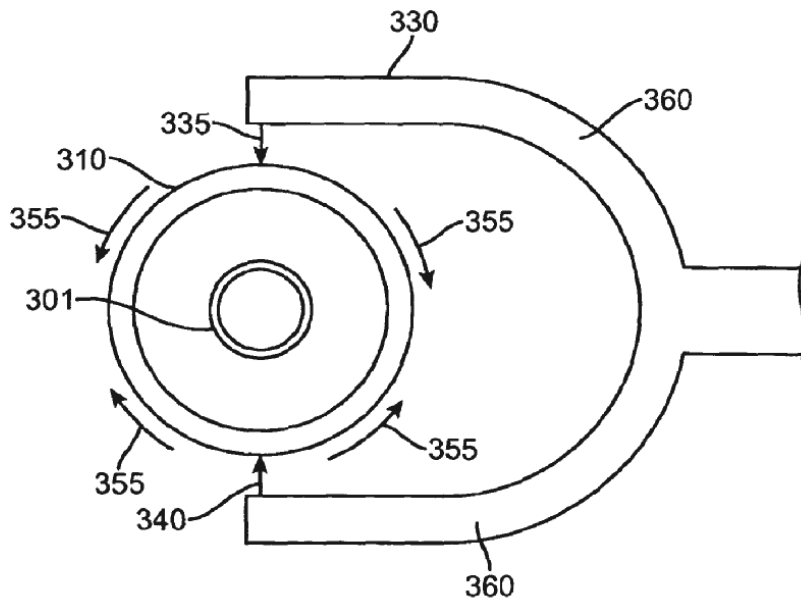


FIG. 3B



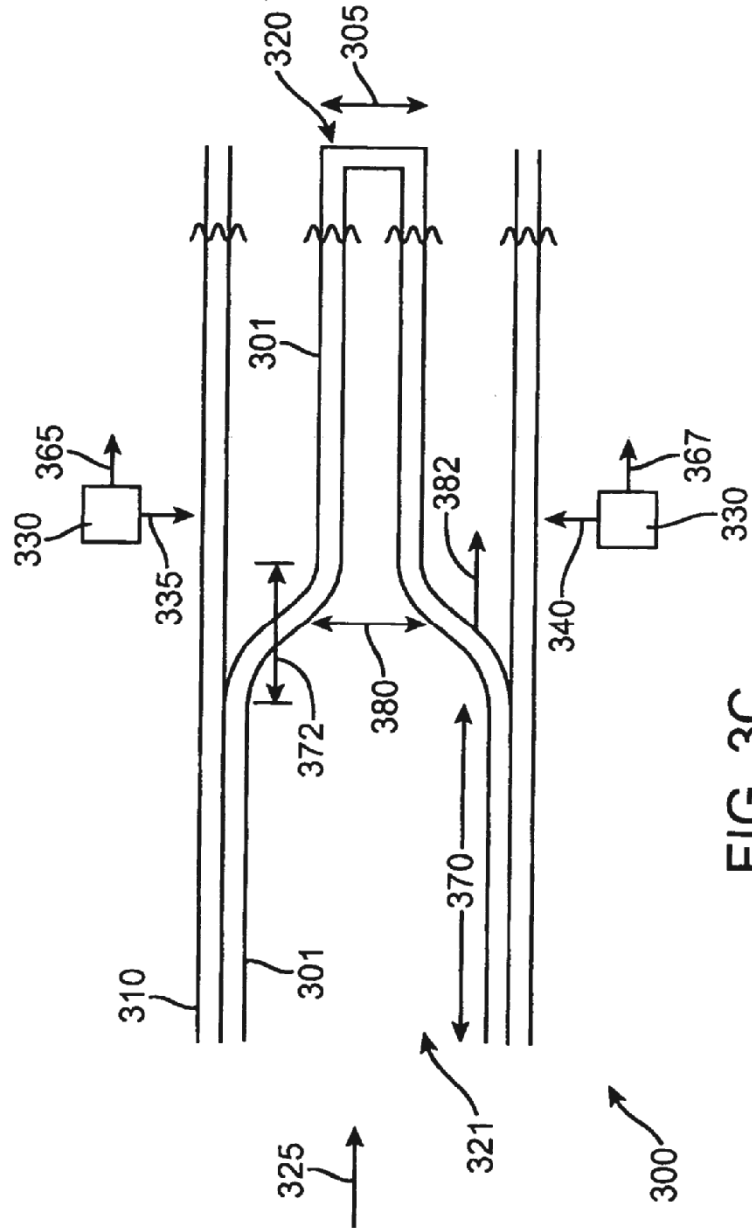


FIG. 3C

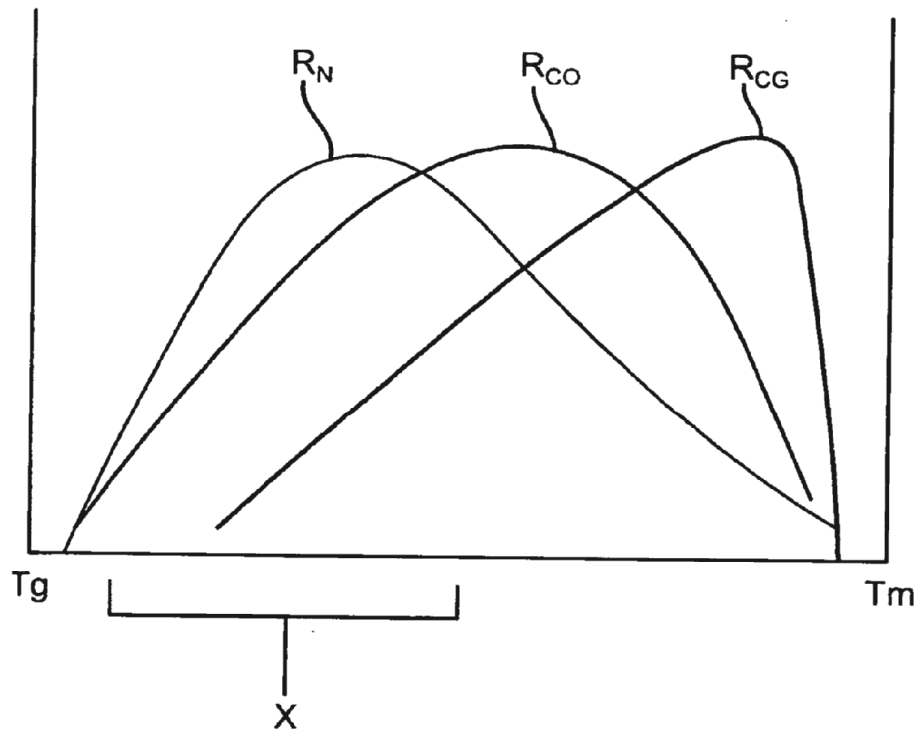


FIG. 4

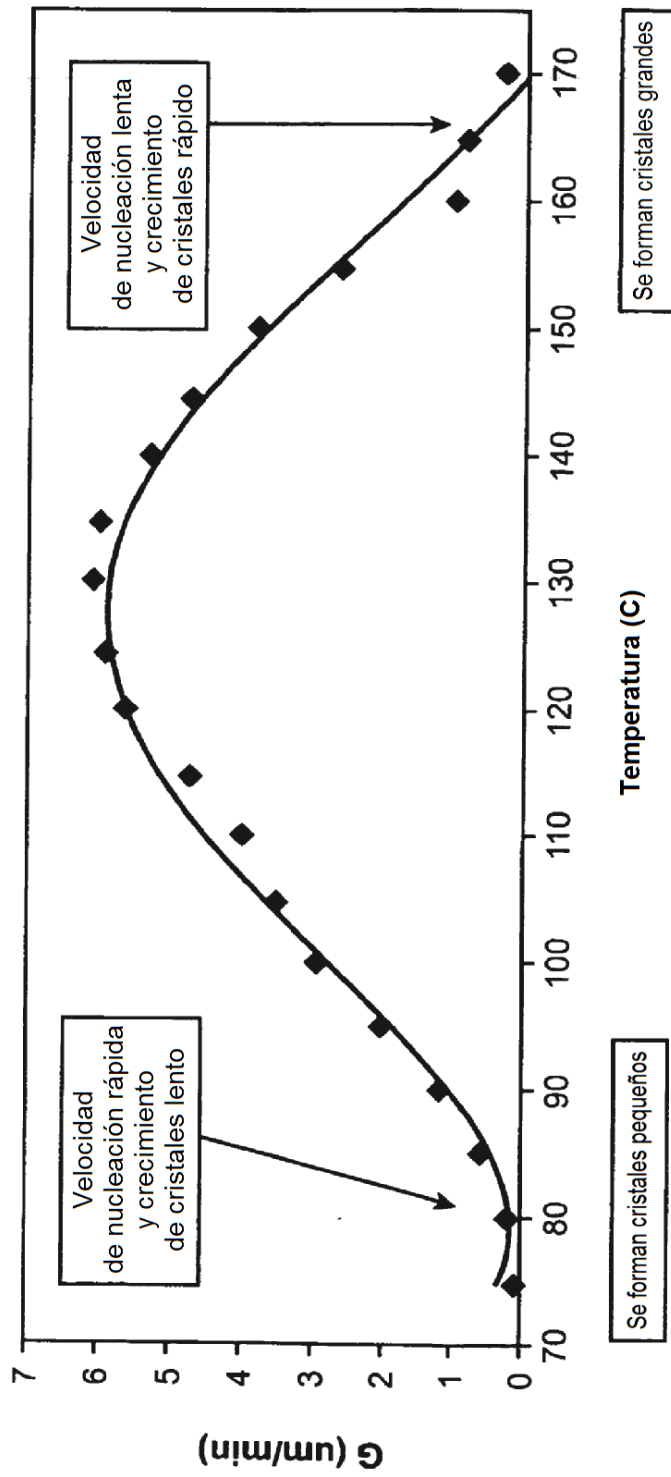


FIG. 5

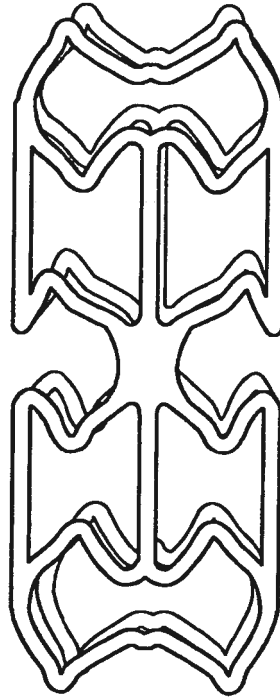


FIG. 6

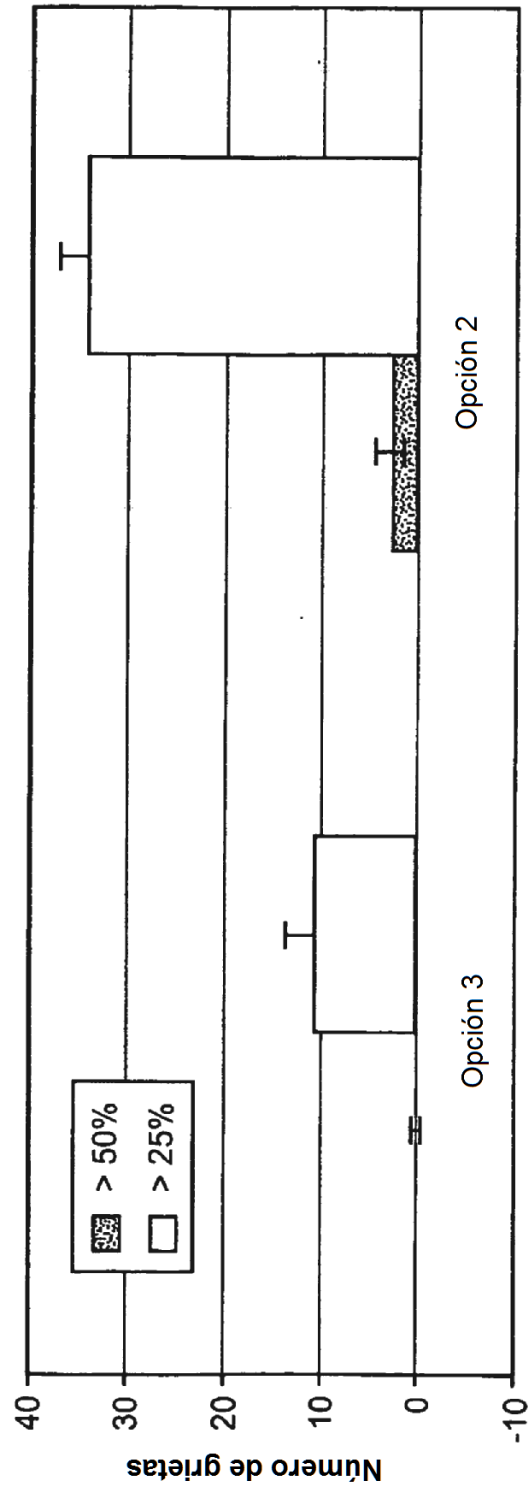


FIG. 7