

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 677**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2011 PCT/US2011/047974**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2012 WO12024328**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2011 E 11752001 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2605807**

54 Título: **Estabilización tras haz de electrones de dispositivos médicos poliméricos**

30 Prioridad:

**20.08.2010 US 860681**

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

**15.11.2016**

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS INC.  
(100.0%)**

**3200 Lakeside Drive, S 314  
Santa Clara, California 95054, US**

72 Inventor/es:

**KLEINER, LOTHAR y  
TANG, FUH-WEI**

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

**ES 2 589 677 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

Estabilización tras haz de electrones de dispositivos médicos poliméricos

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

5 **[0001]** Esta invención hace referencia a métodos para fabricar *stents* de polímeros bioabsorbibles.

Descripción del Estado de la Técnica

10 **[0002]** Esta invención hace referencia a endoprótesis expandibles radialmente que son adaptadas para implantarse en un lumen corporal. Una "endoprótesis" corresponde a un dispositivo artificial que se sitúa dentro del cuerpo. Un "lumen" hace referencia a una cavidad de un órgano tubular como un vaso sanguíneo. Un *stent* es un ejemplo de dicha endoprótesis. Los *stents* son dispositivos de forma generalmente cilíndrica que sirven para mantener abierto y a veces expandir un segmento de un vaso sanguíneo u otro lumen anatómico como el tracto urinario y los 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 encogimiento de un orificio o conducto corporal. En tales tratamientos, los *stents* refuerzan los vasos sanguíneos y evitan la reestenosis que sigue a una 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 **[0003]** Los *stents* se componen normalmente de andamiaje que incluye un patrón o red de elementos estructurales de interconexión o *struts* (malla estructural), formados de cables, tubos o láminas de material enrollado en una forma cilíndrica. Este andamiaje recibe su nombre porque se mantiene abierto físicamente y, si se desea, expande la pared del conducto. Normalmente, los *stents* son capaces de ser comprimidos o engarzados en un catéter de manera que puedan ser administrados e implantados en un lugar de tratamiento. La administración incluye insertar el *stent* a través de pequeños lúmenes utilizando un catéter y transportándolo al lugar de tratamiento. La implantación incluye expandir el *stent* a un diámetro mayor una vez que se encuentra en la ubicación deseada. La intervención mecánica con *stents* ha reducido el índice de reestenosis en comparación con la angioplastia con balón. Sin embargo, la reestenosis continúa siendo un problema significativo. Cuando aparece reestenosis en el segmento con *stent*, su tratamiento puede ser difícil, ya que las opciones clínicas son más limitadas que para aquellas lesiones que se trataron únicamente con un balón.

30 **[0004]** Los *stents* se usan no solo para la intervención mecánica, sino también como vehículos para proporcionar terapia biológica. La terapia biológica utiliza *stents* medicados para administrar localmente una sustancia terapéutica. Un *stent* medicado puede fabricarse mediante revestimiento de la superficie de un andamiaje metálico o polimérico con un portador polimérico que incluye un fármaco o agente activo o bioactivo. El andamiaje polimérico puede servir también como portador de un fármaco o agente activo.

35 **[0005]** Además, puede ser deseable que un *stent* sea biorreabsorbible. En numerosas aplicaciones de tratamiento, la presencia de un *stent* en el cuerpo puede ser necesaria durante un periodo de tiempo limitado hasta que su función prevista sea cumplida, por ejemplo, manteniendo la permeabilidad vascular para permitir la remodelación de las paredes del vaso a un diámetro aumentado. Por tanto, los *stents* fabricados de materiales biorreabsorbibles, bioabsorbibles y/o bioerosionables, como polímeros, deberían configurarse para reabsorberse completamente solo una vez que su necesidad clínica haya finalizado.

40 **[0006]** Sin embargo, uno de los retos de fabricar dispositivos médicos a partir de polímeros es que las propiedades de un polímero pueden deteriorarse tanto durante el procesamiento como tras su procesamiento. Estas propiedades incluyen propiedades mecánicas como resistencia y tenacidad y cinética de biorresorción. Los pasos de procesamiento en un proceso de fabricación de un *stent* pueden diseñarse para mantener o infundir en el *stent* rangos concretos de las propiedades anteriores que son cruciales para el tratamiento con *stent*. Los dispositivos médicos como *stents* son almacenados normalmente durante un periodo de tiempo indefinido tras completar su fabricación durante el cual las propiedades del polímero pueden cambiar en función del tiempo lejos de dichos rangos cruciales o deseables. Milicevic et al. ("Thermal and crystallization behaviour of gamma irradiated PLLA", Radiation Physics and Chemistry 2007, vol. 76, páginas 1376-1380) estudia los efectos de la radiación gamma y un tratamiento de recocido posradiación a 80 °C en el comportamiento térmico del poli-L-lactida (PLLA). Este artículo revela que el tratamiento de recocido, que puede reducir sustancialmente la concentración de radicales libres, también tiene un gran impacto en el comportamiento térmico/de cristalización

de PLLA irradiada.

**[0007]** La patente WO2008/021481 revela que los métodos para esterilizar *stents* mediante radiación pueden degradar los materiales a través de la alteración de uniones moleculares. En este documento, la esterilización se realiza así cuando el *stent* está en un estado sin tensiones o estado no deformado para reducir la tasa de envejecimiento o degradación del polímero.

**[0008]** Por lo tanto, se necesitan métodos que reduzcan o eliminen los cambios no deseados en las propiedades.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

**[0009]** La presente invención incluye un método de estabilización de un *stent* que comprende: esterilizar un *stent* hecho de polímero con exposición a la radiación, donde la exposición a radiación genera radicales libres en el polímero; exponer el *stent* a una temperatura por encima de la temperatura ambiente y por debajo de la Tg del polímero para aumentar una temperatura del *stent*, donde el aumento en la temperatura reduce la concentración de radicales libres y aumenta la cinética de descomposición de radicales libres llevando a su desaparición y reduciendo así la degradación química del polímero debida a la esterilización, al tiempo que se evita modificar la orientación de la cadena, el grado de cristalinidad y el tamaño de los cristales.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

##### **[0010]**

La FIG. 1 representa un tubo a partir del cual se fabrica un *stent*.

La FIG. 2 representa un ejemplo de un *stent*.

La FIG. 3 representa la concentración de radicales libres relativa de un *stent* polimérico con tratamiento térmico y el *stent* sin tratamiento térmico.

La FIG. 4 representa la concentración de radicales libres relativa de un *stent* polimérico con tratamiento térmico y el *stent* sin tratamiento térmico.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

**[0011]** Los modos de realización de la presente invención hacen referencia a la estabilización de dispositivos médicos implantables poliméricos como *stents*, tras la esterilización con haz de electrones. Más generalmente, los modos de realización de la presente invención pueden utilizarse también en dispositivos que incluyen, sin carácter limitativo, *stents* autoexpandibles, *stents* expandibles por balón, *stents* recubiertos, injertos vasculares, derivaciones de líquido cefalorraquídeo, o dispositivos médicos implantables generalmente tubulares.

**[0012]** La esterilización se lleva a cabo normalmente en dispositivos médicos, como *stents* y sistemas de administración, para reducir la carga biológica. La carga biológica hace referencia generalmente al número de microorganismos con el que un objeto está contaminado. El grado de esterilización se mide normalmente mediante un nivel de garantía de esterilidad (SAL) que hace referencia a la probabilidad de que un microorganismo viable esté presente en una unidad de producto tras la esterilización. El SAL exigido para un producto depende del uso pretendido del producto. Por ejemplo, un producto a utilizar en la trayectoria de fluido corporal es considerado un dispositivo de Clase III. Pueden encontrarse los SAL para diversos dispositivos médicos en materiales de la Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) en Arlington, VA.

**[0013]** La esterilización por radiación es conocida para aquellos con experiencia en la técnica. Los artículos médicos compuestos en su totalidad o en parte de polímeros pueden esterilizarse mediante diversos tipos de radiación, incluyendo, sin carácter limitativo, esterilización por láser, haz de electrones, rayos gamma, ultravioleta, infrarrojos, haz de iones y rayos X. Puede determinarse una dosis de esterilización mediante la selección de una dosis que proporcione un SAL exigido. Puede exponerse una muestra a la dosis requerida en uno o múltiples pasadas.

**[0014]** Un *stent* puede tener prácticamente cualquier patrón estructural que sea compatible con un lumen corporal en el que se implante. Normalmente, un *stent* se compone de un patrón o red de *struts* o elementos estructurales de interconexión que se extienden de manera longitudinal y circunferencial. En general, los *struts* se disponen en patrones, que se diseñan para estar en contacto con las paredes del lumen de un vaso y para mantener la permeabilidad vascular. Se conocen en la técnica una infinidad de patrones de *strut* para lograr objetivos de diseño concretos. Algunas de las características de diseño de *stents* más importantes son la resistencia radial o circunferencial, la tenacidad a la fractura, ratio de expansión, área de cobertura y flexibilidad longitudinal. Los modos de realización de la presente invención son aplicables a prácticamente cualquier diseño

de *stent* y, por tanto, no se limitan a ningún diseño o patrón de *stent* concreto. Un modo de realización de un patrón de *stent* puede incluir anillos cilíndricos compuestos de *struts*. Los anillos cilíndricos pueden conectarse mediante *struts* de conexión.

5 **[0015]** En algunos modos de realización, puede formarse un *stent* a partir de un tubo mediante corte por láser del patrón de *struts* en el tubo. Dichos tubos se forman normalmente mediante métodos de procesamiento por fundición de extrusión o moldeado por inyección o mediante procesamiento con solvente, como extrusión con solvente en frío, fundición de solvente, o revestimiento por inmersión. El *stent* puede formarse también mediante corte por láser de una lámina polimérica o metálica, enrollando el patrón en la forma del *stent* cilíndrico, y proporcionando una soldadura longitudinal para formar el *stent*. Se conocen otros métodos de formación de *stents* e incluyen el grabado químico de una lámina polimérica o metálica y enrollado y después soldadura para formar el *stent*.  
10

**[0016]** La FIG. 1 representa un tubo 10 que es un cilindro con un diámetro exterior 15 y un diámetro interior 20. La FIG. 1 también representa una superficie 25 y un eje cilíndrico 30 de tubo 10. 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 de manera más concreta entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 4 mm.  
15

**[0017]** La FIG. 2 representa un ejemplo de un *stent* 50. El *stent* 50 incluye un patrón con una pluralidad de elementos estructurales de interconexión o *struts* 55. Los modos de realización aquí revelados no se limitan a *stents* o al patrón de *stent* ilustrado en la FIG. 2. Los modos de realización son fácilmente aplicables a otros patrones y otros dispositivos. Las variaciones en la estructura de patrones son prácticamente ilimitadas.  
20

**[0018]** En general, un patrón de *stent* se diseña de manera que el *stent* pueda ser radialmente comprimido (engarzado) y radialmente expandido (para permitir la implantación). Las tensiones implicadas durante la compresión y expansión se distribuyen generalmente a través de diversos elementos estructurales del patrón de *stent*. A medida que el *stent* se expande, diversas partes del *stent* pueden deformarse para lograr una expansión o compresión radial.  
25

**[0019]** Como se muestra en la FIG. 2, la geometría o forma del *stent* 50 varía a través de su estructura para permitir la expansión y compresión radial. Un patrón puede incluir partes de *strut* que son rectas o relativamente rectas, siendo un ejemplo una parte 60. Además, los patrones pueden incluir *struts* que incluyen partes o coronas curvadas o dobladas denominadas 65, 70 y 75.  
30

**[0020]** El patrón que conforma el *stent* permite que el *stent* sea radialmente compresible y expandible y longitudinalmente flexible. Las partes como las secciones 65, 70 y 75 del patrón de *stent* están sometidas a deformación sustancial puesto que estas partes se doblan durante la expansión y compresión radial. De este modo, estas partes tienden a ser las más vulnerables a fractura y en última instancia al fallo.  
35

**[0021]** La sección transversal de los *struts* en un *stent* puede ser de forma rectangular o circular. La sección transversal de *struts* no queda limitada a estas y, por tanto, otras formas de sección transversal son aplicables con los modos de realización de la presente invención. Además, el patrón no debería limitarse a lo ilustrado ya que otros patrones de *stent* son fácilmente aplicables con los modos de realización de la presente invención.  
40

**[0022]** Los *struts* del andamiaje de *stent* pueden fabricarse parcialmente o completamente a partir de un polímero biorreabsorbible, bioabsorbible o bioestable. En este caso, un andamiaje compuesto de un polímero o principalmente de un polímero proporciona soporte o fuerza radial hacia fuera a una pared de un vaso al implantarse. Un polímero para su uso en la fabricación de un *stent* puede ser bioestable, bioabsorbible, biorreabsorbible o bioerosionable. Bioestable hace referencia a polímeros que son no biorreabsorbibles. Los términos biorreabsorbible, bioabsorbible y bioerosionable se utilizan de manera intercambiable y hacen referencia a polímeros que son capaces de ser completamente degradados y/o erosionados al exponerse a fluidos corporales como sangre y pueden ser reabsorbidos, absorbidos y/o eliminados gradualmente por el cuerpo. Los procesos de descomposición y absorción del polímero pueden ser causados, por ejemplo, por hidrólisis y procesos metabólicos.  
45

**[0023]** Los polímeros que son especialmente útiles para un *stent* biorreabsorbible o bioabsorbible incluyen polímeros biorreabsorbibles amorfos o semicristalinos, como, poliésteres biorreabsorbibles. En concreto, los *struts* pueden elaborarse principalmente o completamente de poliésteres biorreabsorbibles que tienen una temperatura de transición vítrea (Tg) por encima de la temperatura corporal humana, que es aproximadamente 37 °C. La razón de esto es que, como se indica a continuación, Tg es la temperatura a la que los dominios amorfos de un polímero cambian de un estado vítreo frágil (también conocido como estado vítreo) a un estado  
50

dúctil o deformable sólido. De este modo, tras su implantación, un cuerpo de *stent* hecho de un polímero con una Tg superior a la temperatura corporal puede permanecer rígido y resistir el retroceso tras la implantación. Por ejemplo, dichos polímeros incluyen poli(L-lactida) y poli(L-lactida-co-glicolida).

5 **[0024]** El tubo o andamiaje o cuerpo de *stent* de la presente invención puede fabricarse en su totalidad o en parte de uno o una combinación de polímeros biorreabsorbibles y bioabsorbibles que incluyen, sin carácter limitativo, poli(L-lactida) (PLLA), polimandelida (PM), poli(DL-lactida) (PDLLA), poliglicolida (PGA) y poli(L-lactida-co-glicolida) (PLGA). El tubo o *stent* puede fabricarse de un copolímero en bloque, alternativo o aleatorio de los polímeros anteriores y uno o más de los siguientes: policaprolactona (PCL), poli(carbonato de trimetileno) (PTMC), polidioxanona (PDO), poli(4-hidroxi butirato) (PHB) y poli(butilen succinato) (PBS). La PLGA utilizada puede incluir cualquier ratio molar de L-lactida (LLA) a glicolida (GA). En concreto, el *stent* puede fabricarse de 10 PLGA con un porcentaje molar de (LA:GA) que incluye 85:15 (o un rango de 82:18 a 88:12), 95:5 (o un rango de 93:7 a 97:3), o productos de PLGA disponibles en el mercado identificados por contener estas ratios molares. Se muestran las temperaturas de transición vítrea de diversos polímeros en la Tabla 1.

Tabla 1. Temperaturas de transición vítrea de polímeros.

15

Polímero	Temp transición vítrea (°C) <sup>1</sup>
PGA	35-40
PLLA	60-65
PDLLA	55-60
85/15 PLGA	50-55
75/25 PLGA	50-55
65/35 PLGA	45-50
50/50 PLGA	45-50
<sup>1</sup> Medical Plastics and Biomaterials Magazine, marzo 1998.	

20

25 **[0025]** Un modo de realización de ejemplo es un andamiaje de PLLA con un revestimiento que incluye PDLLA y everolimus. El grosor de los *struts* puede ser entre 140-160 micras y el grosor del revestimiento puede ser de 2 a 3,5 micras.

30 **[0026]** La resistencia radial de un *stent* y la tenacidad a la fractura de material de *stent* polimérico son propiedades importantes para el correcto funcionamiento de un *stent*. Como se ha indicado anteriormente, un *stent* es implantado expandiéndolo hasta un diámetro aumentado en un lugar de implantación en un vaso que puede ser mayor que el diámetro de corte del *stent*. El *stent* implantado debe tener suficiente resistencia radial para aplicar una fuerza radial hacia fuera para soportar el vaso en un diámetro aumentado durante un periodo de tiempo. Las regiones de corona del *stent* implantado se encuentran bajo altas tensiones y deformación durante la expansión y tras la implantación y son, por tanto, susceptibles a fractura. Los polímeros tienden a tener una ratio resistencia a peso inferior a los metales. Por lo tanto, es importante aumentar la resistencia de los elementos 35 estructurales de manera que el *stent* tenga suficiente resistencia radial.

40 **[0027]** El proceso de fabricación de un *stent* de polímero puede incluir fases de procesamiento que aumenten la resistencia radial así como la tenacidad a la fractura de los elementos estructurales poliméricos. En concreto, el proceso de fabricación incluye además expandir radialmente el tubo hasta un diámetro expandido y cortar un patrón de *stent* en el tubo expandido. El tubo se expande radialmente para aumentar su resistencia radial, lo que también puede aumentar la resistencia radial del *stent*. El proceso de expansión radial tiende a alinear de manera preferente las cadenas poliméricas a lo largo de la dirección radial o circunferencial que resulta en una resistencia radial aumentada. La fase de expansión radial es crucial para fabricar un andamiaje de *stent* con *struts* delgados (p.ej., 140-160 micras de grosor) lo suficientemente fuerte para dar y mantener un lumen permeable tras la implantación. Además, el tubo puede ser axialmente alargado o extendido también durante el 45 proceso de expansión para proporcionar una orientación biaxial.

**[0028]** La tenacidad a la fractura es mejorada para un polímero semicristalino minimizando el tamaño de los

dominios cristalinos, alineando la orientación de cadena molecular y logrando una ratio amorfo/cristalino óptima o deseable. La cristalinidad proporciona resistencia y rigidez (alto módulo) al polímero, lo que es necesario para soportar un vaso. Sin embargo, si el grado de cristalinidad es demasiado alto, el polímero puede ser demasiado frágil y es más susceptible a fracturas. El grado de cristalinidad para un andamiaje de PLLA debería ser de 10-40%, o más concretamente, 30-40%.

**[0029]** Puesto que los cristales nuclean y crecen entre Tg y la temperatura de fusión de un polímero semicristalino, el tamaño de dominios cristalinos y el grado de cristalinidad dependen de parámetros del proceso del proceso de expansión radial, como la temperatura de expansión, el índice de calentamiento, y el tiempo pasado por encima de Tg. Normalmente, los cristales más pequeños son favorecidos o generados a temperaturas más bajas más cercanas a Tg que a la temperatura de fusión. Por ejemplo, para un tubo de PLLA, se prefiere una temperatura de expansión de 65-120 °C.

**[0030]** El tubo es expandido radialmente calentando el tubo a una temperatura por encima de Tg y, en el caso de un polímero semicristalino, por debajo del punto de fusión del polímero. Tras la expansión, el tubo es enfriado por debajo de la Tg del polímero, normalmente a temperatura ambiente, para mantener el tubo en un diámetro expandido.

**[0031]** Se corta un patrón de *stent* en el tubo expandido, por ejemplo, mediante mecanizado láser. Tras cortar un patrón de *stent* en el tubo expandido, el andamiaje de *stent* puede ser entonces revestido de manera opcional con un revestimiento de administración de fármaco que puede incluir un polímero y un fármaco. Para que el *stent* esté listo para la administración, se fija el *stent* a un balón de administración. En este proceso, el *stent* es comprimido hasta un diámetro reducido o engarzado en el balón. Durante el engarce y en el estado engarzado, las coronas del *stent* están sometidas a altas tensiones y deformación localizadas. En concreto, el interior o región cóncava de las coronas es sometido a alta tensión y deformación compresiva. De este modo, el *stent* durante el engarce y en el estado engarzado es susceptible de agrietarse. Es importante minimizar el agrietamiento en este estado, ya que esto puede tener un impacto negativo en la capacidad del *stent* de soportar un vaso tras la implantación.

**[0032]** Después de que el *stent* haya sido montado en un catéter, el catéter y el *stent* son colocados en un embalaje para su almacenamiento hasta la implantación. Los *stents* y ensamblajes de administración de *stent* normalmente son almacenados, transportados, así como esterilizados en recipientes de almacenamiento sellados. Dichos recipientes son adaptados para proteger el ensamblaje de daños y exposición ambiental (humedad, oxígeno, luz, etc.) que puede tener un efecto adverso en el *stent*. Los recipientes de almacenamiento para un *stent* y sistema de administración pueden diseñarse para tener cualquier forma o configuración conveniente que permita el cerramiento efectivo de un *stent* y sistema de administración contenido en su interior. Sin embargo, el recipiente puede ser compacto y tener una forma tal que minimice el espacio de almacenamiento ocupado por el recipiente. Un recipiente previsto principalmente para proteger el *stent* y sistema de administración de la exposición ambiental puede ser una bolsa o funda.

**[0033]** Tras la fabricación y embalaje de un dispositivo, normalmente el dispositivo es almacenado durante un periodo de tiempo indefinido antes del uso en un paciente. El periodo de almacenamiento puede ser de días, semanas o meses y normalmente no es el mismo para cada dispositivo concreto.

**[0034]** A continuación, el *stent* y catéter pueden esterilizarse mediante exposición a radiación. La exposición a radiación puede degradar las propiedades de los polímeros y fármacos. En particular, la radiación puede generar especies activas e inducir reacciones químicas en el polímero y fármaco. La radiación de alta energía como radiación gama o de haz de electrones tiende a producir ionización y excitación en moléculas de polímero. Estas especies ricas en energía sufren reacciones de disociación, sustracción y adición que degradan las propiedades de un polímero en una secuencia que da lugar a estabilidad química. El proceso de estabilización puede producirse durante, inmediatamente después, o incluso días, semanas o meses después de la radiación que a menudo resulta en un entrecruzamiento químico y físico o escisión de la cadena. La escisión de la cadena puede resultar en una reducción en el peso molecular que puede afectar de manera negativa a las propiedades mecánicas y propiedades de degradación, en el caso de un polímero degradable. Los cambios físicos resultantes pueden incluir fragilidad, decoloración, generación de olor, rigidez y reblandecimiento, entre otros.

**[0035]** Exponer un polímero a radiación de haz de electrones provoca la generación de radicales libres en el polímero. La degradación de propiedades del polímero se ha asociado a la generación de radicales libres provocada por la exposición a radiación. Los radicales libres generados pueden quedar atrapados con el polímero. La degradación de propiedades del polímero puede continuar a medida que los radicales libres atrapados continúan deteriorándose tras la exposición a radiación inicial. Los "radicales libres" hacen referencia a especies moleculares o atómicas con electrones desapareados en una configuración de concha por lo demás abierta. Los radicales libres pueden formarse mediante reacciones de oxidación. Estos electrones desapareados

normalmente son altamente reactivos, de manera que es probable que los radicales formen parte de reacciones químicas, que incluyen reacciones en cadena. Los radicales libres formados por la exposición a radiación pueden reaccionar con las cadenas de polímero para provocar escisión en la cadena. Estas reacciones dependen de la dosis de haz de electrones, índice de dosis, entorno del haz de electrones (tipo de gas), humedad y temperatura.

5 **[0036]** Se ha observado que el peso molecular de PLLA disminuye tras la esterilización con radiación de haz de electrones. Además, se ha monitorizado la presencia de radicales libres en la PLLA esterilizada y se observa que la concentración de los radicales libres disminuye con el tiempo tras la exposición al haz de electrones. Se cree que la disminución en la concentración se debe principalmente a la terminación de los radicales libres a través de reacciones con la cadena polimérica lo que resulta en la escisión de la cadena. La concentración de radicales  
10 libres no desciende a cero hasta aproximadamente dos meses bajo las condiciones de embalaje en gas inerte y se cree que la degradación de peso molecular se produce a lo largo de este periodo de tiempo.

**[0037]** Por lo tanto, se necesita un método que acelere la reducción en la concentración de radicales libres tras la esterilización de manera que reduzca o elimine la escisión de cadena del polímero. Por ejemplo, se necesita un método que fomente la combinación de radicales libres y terminación en lugar de la terminación de radicales  
15 libres a través de escisión de cadena.

**[0038]** Los diversos modos de realización de la presente invención incluyen exponer un *stent* fabricado a partir de o que incluye un polímero a una temperatura superior a la temperatura ambiental tras la esterilización con radiación. La exposición a la temperatura aumentada aumenta la temperatura del *stent* y reduce la degradación química del polímero debida a la esterilización. Por lo tanto, la exposición a temperatura aumentada estabiliza  
20 químicamente el polímero del *stent*. La degradación química incluye la reducción en el peso molecular del polímero que puede ser debida a la escisión de cadena que surge tras la exposición a radiación. El aumento en la temperatura tras la exposición al haz de electrones reduce la concentración de radicales libres y acelera la cinética de descomposición de radicales libres. Como se ha analizado y mostrado anteriormente, la exposición de un *stent* de PLLA a una temperatura por encima de la ambiental acelera drásticamente la reducción en la  
25 concentración de los radicales libres tras la exposición a radiación.

**[0039]** En algunos modos de realización tras la esterilización de haz de electrones, el *stent* es calentado mediante la exposición del *stent* a un ambiente a una temperatura específica por encima de la temperatura ambiente. Por ejemplo, el *stent* puede exponerse a un horno de temperatura controlada en el que la temperatura puede controlarse de manera precisa a una temperatura determinada o dentro de un rango de temperatura.

30 **[0040]** La esterilización puede incluir exponer el *stent* a radiación de haz de electrones o algún otro tipo de radiación. La exposición a radiación puede llevarse a cabo con una fuente de radiación de haz de electrones convencional. En algunos modos de realización, el *stent* puede exponerse a una dosis de entre 10-40, 20-35, o 20-30 kGy. En otros modos de realización, el *stent* puede exponerse a una dosis de entre 20-31 kGy, o más concretamente, 20-27,5 kGy.

35 **[0041]** Como se ha analizado anteriormente, por debajo de Tg, las cadenas de polímero tienen una movilidad muy reducida. Sin quedar limitados por la teoría, se cree que cuando los radicales libres que son generados en un polímero que se encuentra muy por debajo de Tg, los radicales libres son atrapados por las cadenas de polímero que tienen muy baja movilidad, por ejemplo, aquellas cadenas cercanas a la superficie de contacto amorfo-cristalino o en la misma. Sin embargo, se cree que los radicales libres pueden quedar atrapados incluso  
40 en polímeros completamente amorfos con ninguna cristalinidad. La captura de radicales libres es común para un polímero como PLLA con una Tg por encima de la temperatura corporal que es esterilizado a temperatura ambiente o cerca de ella. Puesto que los radicales libres generados tienen muy baja movilidad, la probabilidad de que los radicales libres se combinen y terminen es relativamente baja debido a su escasa movilidad. La probabilidad de tales reacciones de autoterminación es mucho menor que las reacciones de escisión de cadena con cadenas de polímero que capturan a los radicales libres. A medida que la temperatura del polímero aumenta más cerca de Tg o por encima de ella, la movilidad de la cadena de polímero aumenta. La movilidad de radicales  
45 libres aumenta, lo que aumenta la probabilidad de reacciones de autoterminación.

**[0042]** El calentamiento del *stent* debido a la exposición a temperatura aumentada debería llevarse a cabo a temperaturas y con una duración que inhiba la pérdida de propiedades generada por la expansión radial en fases de presión posteriores. Estas propiedades incluyen mejoras en la tenacidad y resistencia radial debido a la alineación de cadenas de polímero, los dominios cristalinos pequeños y el grado de cristalinidad. La exposición del *stent* fabricado a partir de un polímero a temperaturas por encima de la Tg del polímero, especialmente durante periodos prolongados, puede modificar estas propiedades. Dicha exposición podría afectar negativamente el rendimiento del *stent* al ser implantado. El calentamiento del polímero de *stent* a una  
50 temperatura por encima de Tg puede resultar en cambios en la cristalinidad, tamaño de cristales, y alineación de cadenas de polímero.  
55

- 5 **[0043]** De este modo, en algunos modos de realización, la temperatura de exposición, y así la temperatura del *stent*, pueden mantenerse a una temperatura por debajo de la Tg del polímero en el *stent*. En concreto, la temperatura puede mantenerse a una Tg del polímero de la estructura de soporte, como un andamiaje, para evitar modificar la orientación de la cadena, grado de cristalinidad y tamaño de cristales. En caso de un copolímero en bloque que incluye bloques de polímero con una Tg por encima de la temperatura corporal, la temperatura de exposición puede mantenerse por debajo de la Tg de dichos bloques.
- 10 **[0044]** En algunos modos de realización, el *stent* es expuesto a una temperatura o rango de temperatura determinados que se mantiene durante un periodo de tiempo, seguido de la reducción de la temperatura de exposición, por ejemplo, de nuevo a temperatura ambiente.
- 15 **[0045]** En determinados modos de realización, la temperatura de exposición determinada para una polímero arbitrario con una Tg por encima de la temperatura corporal (hasta la Tg del polímero) puede ser, en grados Celsius, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 45-50, 50-55, 55-60, 60-65, 65-70, 70-75, 75-80, 80-85, 85-90, 90-95, 95-100, o superior a 100. La temperatura de exposición determinada puede encontrarse en intervalos de incrementos de 1 o 2 grados Celsius desde 25 °C hasta la Tg del polímero. Las temperaturas anteriores y reveladas en otras partes de esta memoria también pueden aplicarse a la temperatura real del *stent*.
- [0046]** La temperatura de exposición determinada para PLLA en grados Celsius puede ser 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 45-50, 50-55, 55-60. La temperatura de exposición determinada para PLLA en grados Celsius puede ser también 44-46, 46-48, 48-50, 50-52, 52-54, 54-56, 56-58, 58-60 °C. La temperatura de exposición determinada puede ser cualquier temperatura, en grados Celsius, entre 25-60, 60-62 y 62-64 °C.
- 20 **[0047]** La temperatura de exposición determinada para PLGA 85/15 y 75/25 puede ser 25-30, 30-35, 35-40, 40-45 y 45-50. La temperatura de exposición determinada para PLGA 85/15 y 75/25 puede ser también 34-36, 36-38, 38-40, 40-42, 42-44, 44-46, 46-48, 48-50 °C. La temperatura de exposición determinada puede ser cualquier temperatura entre 25-50, 50-52, 52-54 °C.
- 25 **[0048]** La duración de exposición a la temperatura determinada en combinación con cualquiera de los modos de realización de temperatura revelados puede ser de 0,5 a 10 horas, menos de 0,5 horas o más de 10 horas. La duración de exposición, en combinación con cualquier otro modo de realización de temperatura revelado puede ser 0,5-1; 1-1,5; 1,5-2; 2-2,5; 2,5-3; 3-3,5; 3,5-4; 4-4,5; 4,5-5; 5-5,5; 5,5-6; 6-6,5; 6,5-7; 7-7,5; 7,5-8; 8-8,5; 8,5-9; 9-9,5; 9,5-10 horas.
- 30 **[0049]** En modos de realización adicionales, la estabilización de un polímero en un *stent* puede llevarse a cabo realizando ciclos de la temperatura de exposición y, así, la temperatura real del *stent*. El ciclo de temperatura puede llevarse a cabo aumentando la temperatura de exposición, disminuyendo la temperatura de exposición y, a continuación, repitiendo el aumento y disminución una o más veces. En dichos modos de realización, la temperatura de exposición puede aumentarse a una temperatura máxima seguido de una disminución a una temperatura mínima. La temperatura máxima y la temperatura mínima pueden ser iguales en cada ciclo o pueden variar de un ciclo a otro.
- 35 **[0050]** La exposición a ciclos de temperatura del *stent* puede llevarse a cabo, por ejemplo, situando el *stent* en un horno de control de temperatura. El horno puede programarse para exponer el *stent* a un perfil de tiempo frente a temperatura seleccionado.
- 40 **[0051]** En algunos modos de realización, la temperatura de exposición es disminuida inmediatamente después de alcanzar la temperatura máxima. En algunos modos de realización, la temperatura de exposición aumenta inmediatamente después de alcanzar la temperatura mínima. En otros modos de realización, el perfil de temperatura puede presentar un periodo de permanencia a la temperatura máxima, temperatura mínima o ambas. En los modos de realización con periodo de permanencia, la temperatura de exposición se mantiene en la temperatura máxima durante un periodo de tiempo de permanencia antes de disminuir la temperatura.
- 45 Además, la temperatura mínima se mantiene durante un periodo de tiempo de permanencia antes de aumentar la temperatura.
- 50 **[0052]** En los modos de realización de ciclos de temperatura, la temperatura de exposición máxima puede incluir las temperaturas o rangos antes revelados. Las temperaturas de exposición máximas también pueden ser mayores a la Tg del polímero del *stent*. Por ejemplo, la temperatura de exposición máxima para PLLA puede ser 65-70, 70-75, 80-85, o más de 85 °C. Sin embargo, la duración de tiempo por encima de Tg debería ajustarse de manera que las propiedades del polímero del *stent* no se vean afectadas de manera adversa como se ha analizado anteriormente.



**[0053]** La temperatura mínima puede ser temperatura ambiente o superior a la temperatura ambiente. Una temperatura superior a la ambiental puede ser 25-30, 30-35 o 35-40 °C.

5 **[0054]** En modos de realización de ejemplo, el *stent* puede someterse a dos, tres, cuatro o más de cuatro ciclos. El *stent* puede exponerse a ciclos de temperatura entre temperatura inferior a la ambiental y una temperatura máxima inferior a la Tg del polímero. En el caso de un *stent* de PLLA, los ciclos pueden ser entre una temperatura a la temperatura ambiente o intervalos superiores a la ambiental revelados aquí y cualquier temperatura o intervalo de temperaturas entre 35-60 °C. En algunos modos de realización, todas las temperaturas de los ciclos son superiores a la temperatura ambiente e inferiores a Tg.

10 **[0055]** En algunos modos de realización, la duración de un ciclo puede medirse desde un momento de un mínimo a un máximo y vuelta a la temperatura mínima. La duración de un ciclo puede ser de 1-10 min. Más concretamente, la duración de un ciclo puede ser de 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 2-4, 2-5, 2-6, 3-5, 3-6, o 5-10 min. En algunos modos de realización, la frecuencia de los ciclos de temperatura puede ser de 5-30, 5-20, 5-10, 10-20, 12-20, o 15-20 ciclos por hora.

15 **[0056]** Se cree que los ciclos de temperatura tienden a acelerar en mayor medida la estabilización del polímero, en concreto, acelerar la reducción en radicales libres. Por lo tanto, la estabilización con ciclos de temperatura puede reducir la concentración de radicales libres a cero o cerca de cero en un tiempo de exposición total que es más corto que una exposición continua a una temperatura determinada.

#### Definiciones

**[0057]** La temperatura ambiente puede corresponder a cualquiera temperatura entre 20 y 30°C.

20 **[0058]** Todos los intervalos revelados incluyen los extremos de los intervalos.

25 **[0059]** La "temperatura de transición vítrea", Tg, 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 Tg corresponde a la temperatura a la que se produce el comienzo del movimiento segmentario en las cadenas del polímero. La Tg 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.

30 **[0060]** La "tensión" se refiere a la fuerza por unidad de superficie, como en la fuerza que actúa a través de un área pequeña dentro de un plano. La tensión puede dividirse en componentes, normal y paralelo al plano, llamadas tensión normal y tensión de corte, respectivamente. La tensión real indica la tensión cuando la fuerza y el área son medidas al mismo tiempo. La tensión convencional, tal y como se aplica a pruebas de tensión y compresión, es la fuerza dividida por la longitud de referencia original.

**[0061]** La "resistencia" hace referencia a la tensión máxima a lo largo de un eje que soportará un material antes de romperse. La resistencia de rotura se calcula a partir de la carga máxima aplicada durante la prueba dividida por el área transversal original.

35 **[0062]** El "módulo" puede definirse como la ratio de un componente de tensión o fuerza por unidad de superficie aplicado a un material dividido por la deformación a lo largo de un eje de fuerza aplicada que resulta de la fuerza aplicada. El módulo es la pendiente inicial de una curva tensión-deformación, y por tanto, determinado por la región lineal de la curva de Hooke. Por ejemplo, un material tiene tanto un módulo de elasticidad a la tracción como un módulo de elasticidad a compresión. Un material con un módulo relativamente alto tiende a ser rígido. Al  
40 contrario, un material con un módulo relativamente bajo tiende a ser flexible. El módulo de un material depende de la estructura y composición molecular, la temperatura del material, cantidad de deformación, y el índice de deformación. Por ejemplo, por debajo de Tg, muchos polímeros tienden a ser frágiles con un módulo alto. A medida que aumenta la temperatura de un polímero desde una temperatura inferior a su Tg a una superior a su Tg, su módulo disminuye.

45 **[0063]** La "deformación" hace referencia a la cantidad de elongación o compresión que se produce en un material a una tensión o carga dada.

**[0064]** La "elongación" puede definirse como el aumento en la longitud en un material que se produce cuando es sometido a tensión. Normalmente, se expresa como un porcentaje de la longitud original.

**[0065]** La elongación a rotura es la deformación en una muestra cuando se rompe. Normalmente se expresa

como un porcentaje.

5 **[0066]** La "tenacidad" es la cantidad de energía absorbida antes de la fractura, o de manera equivalente, la cantidad de trabajo requerido para romper un material. Una medida de la tenacidad es el área bajo una curva de tensión-deformación desde deformación cero hasta la deformación de fractura. La tensión es proporcional a la fuerza de tracción sobre el material y la deformación es proporcional a su longitud. El área bajo la curva es entonces proporcional a la integral de la fuerza a lo largo de la distancia que se alarga el polímero antes de romperse. Esta integral es el trabajo (energía) necesario para romper la muestra. La tenacidad es una medida de la energía que puede absorber una muestra antes de romperse. Existe una diferencia entre tenacidad y resistencia. Un material que es duro, pero no es tenaz se dice que es frágil. Las sustancias frágiles son duras, pero no pueden deformarse mucho antes de romperse.

Ejemplo

**[0067]** El siguiente ejemplo ilustra el efecto en la concentración de radicales libres de exponer el *stent* fabricado de un polímero a una temperatura por encima de la temperatura ambiente tras la esterilización con radiación. Los *stents* utilizados en el estudio son un andamiaje fabricado de PLLA.

15 **[0068]** La FIG. 3 y la Tabla 2 representan la concentración de radicales libres relativa del *stent* con tratamiento térmico y el *stent* sin tratamiento térmico en función del tiempo tras la esterilización con haz de electrones. La concentración de radicales libres relativa es la concentración de radicales libres normalizada con respecto a la concentración inicial inmediatamente tras la esterilización con haz de electrones. Los *stents* en el estudio se esterilizaron mediante radiación con haz de electrones con una dosis de 31 kGy. Los *stents* se envasan en una bolsa de aluminio (MarvelSeal 360 - Nylon/Aluminio/LDPE) fabricada por Oliver-Tolas de Grand Rapids, MI. Los embalajes se sellaron con una atmósfera de argón en el interior.

Tabla 2. Concentración de radicales libres relativa de *stents* sin y con tratamiento térmico tras esterilización con haz de electrones.

Sin tratamiento térmico			Tratamiento térmico 55 °C		
Días	Horas	Concentración de radicales libres	Días	Horas	Concentración de radicales libres
0	0	1,00	0	0	1,00
0,04	1	0,81	0,08	2	0,23
0,08	2	0,66	0,21	5	0,15
0,13	3	0,61	0,42	10	0,11
0,17	4	0,60	0,92	22	0,07
0,25	6	0,54	2,00	48	0,04
0,33	8	0,48			
1,00	24	0,40			
2,00	48	0,35			
3,00	72	0,29			
5,00	120	0,26			
7,13	171	0,23			
30,21	725	0,09			

40 **[0069]** Cada dato para tratamiento térmico y sin tratamiento térmico tras la exposición a haz de electrones se generó mediante una muestra de *stent* envasado individual. Los datos para tratamiento térmico se generaron a partir de *stents* sometidos a un tratamiento térmico en un horno durante 2, 5, 10, 22 y 48 horas a 55 °C. La concentración de radicales libres para las muestras de *stent* no sometidas a un tratamiento térmico y las muestras de *stent* sometidas a tratamiento térmico se midieron utilizando resonancia de spin electrónico (ESR, por sus siglas en inglés), también conocido como resonancia paramagnética electrónica (EPR, por sus siglas en

inglés) en Abbott Vascular, Temecula, CA.

**[0070]** Como se muestra en la FIG. 3, la concentración de radicales libres disminuye mucho más rápido con tratamiento térmico que sin él. La concentración de radicales libres es todavía de aproximadamente 0,09 a 35 días sin tratamiento térmico mientras que la concentración de radicales libres es inferior a la mitad de esto, 0,04, tras solo 2 días aproximadamente.

**[0071]** La FIG. 4 también representa la concentración de radicales libres relativa del *stent* con tratamiento térmico y el *stent* sin tratamiento térmico. Los datos para el supuesto sin tratamiento térmico son los mismos que en la FIG. 3. Se generó un dato en la FIG. 4 para el tratamiento térmico a partir de un *stent* sometido a un tratamiento térmico en un horno durante 5 horas a 55 °C, que es de la FIG. 3. Los datos adicionales para la curva con tratamiento térmico se pronosticaron mediante cinética de descomposición de pseudo-primer orden con concentración de radiales libres de la muestra tras 5 horas a tratamiento térmico de 55 °C. Una comparación de la FIG. 3 y la FIG. 4 muestra que el modelo cinético pronostica una concentración de radicales libres relativa mayor con el tiempo que los datos experimentales. Por tanto, el modelo puede usarse para seleccionar una temperatura de tratamiento térmico deseable. Por ejemplo, la concentración de radicales libres relativa puede medirse para diversas temperaturas y el perfil de descomposición puede calcularse a continuación a partir de datos individuales. Puede esperarse que los perfiles de descomposición proporcionen un límite superior a la descomposición de la concentración de radicales libres frente al tiempo para las diversas temperaturas.

**[0072]** 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. Por lo tanto, las reivindicaciones adjuntas deben englobar dentro su alcance todos estos cambios y modificaciones pues recaen dentro del verdadero alcance y espíritu de esta invención.

25

30

35

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de estabilización de un *stent* que comprende:

5           esterilizar un *stent* fabricado de polímero con exposición a radiación, donde la exposición a radiación genera radicales libres dentro del polímero;  
 10           exponer el *stent* a una temperatura por encima de la temperatura ambiente y por debajo de la Tg del polímero para aumentar una temperatura del *stent*, donde el aumento en la temperatura disminuye la concentración de radicales libres y aumenta la cinética de descomposición de radicales libres llevando a su desaparición y reduciendo así la degradación química del polímero debida a la esterilización al tiempo que se evita la modificación de la orientación de cadena, grado de cristalinidad, y tamaño de cristal.

2. El método de la reivindicación 1, donde el polímero es poli(L-lactida).

3. El método de la reivindicación 2, donde la temperatura de exposición es de entre 50 y 55 °C.

15          4. El método de la reivindicación 1, donde la exposición a la temperatura aumentada es mantenida durante un periodo de 1 a 6 horas.

5. El método de la reivindicación 1, donde la radiación es radiación de haz de electrones.

6. El método de la reivindicación 1, donde la temperatura de exposición es de entre 5-15°C inferior a la temperatura de transición vítrea del polímero.

20          7. El método de la reivindicación 1, donde la exposición a radiación es de entre 20 y 31 kGy.

8. El método de la reivindicación 1, donde el *stent* está contenido dentro de una bolsa sellada.

25          9. El método de la reivindicación 1, donde exponer el *stent* a la temperatura superior a la temperatura ambiente e inferior a la Tg del polímero comprende exponer el *stent* a un ciclo de temperatura que incluye aumentar la temperatura de exposición a una temperatura especificada por encima de la temperatura ambiente y por debajo de la Tg del polímero, disminuir la temperatura de exposición a una temperatura mínima; y repetir el ciclo de temperatura una o más veces.

10. El método de la reivindicación 9, donde el polímero es poli(L-lactida).

30          11. El método de la reivindicación 9, donde el ciclo de temperatura se lleva a cabo a un ritmo de 10 a 15 ciclos por hora.

12. El método de la reivindicación 9, donde el *stent* está contenido dentro de una bolsa sellada.

13. El método de la reivindicación 9, donde una duración de los ciclos es de 1-10 minutos.

35

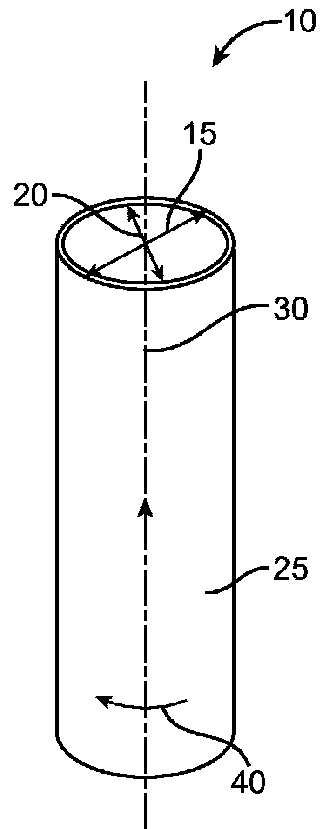


FIG. 1

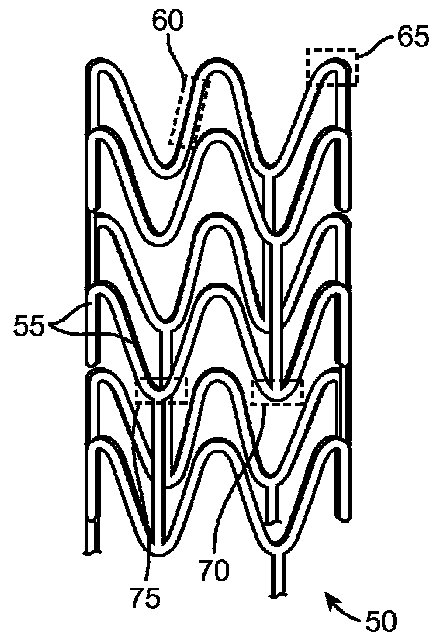


FIG. 2

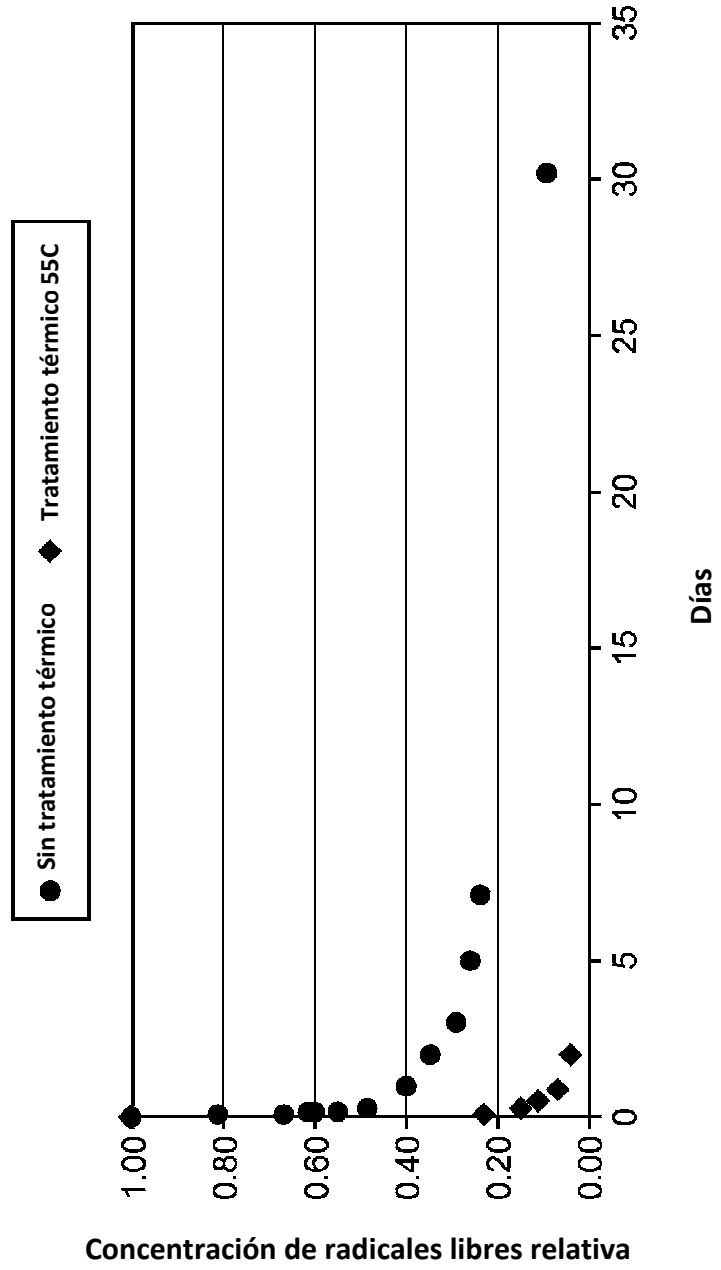


FIG. 3

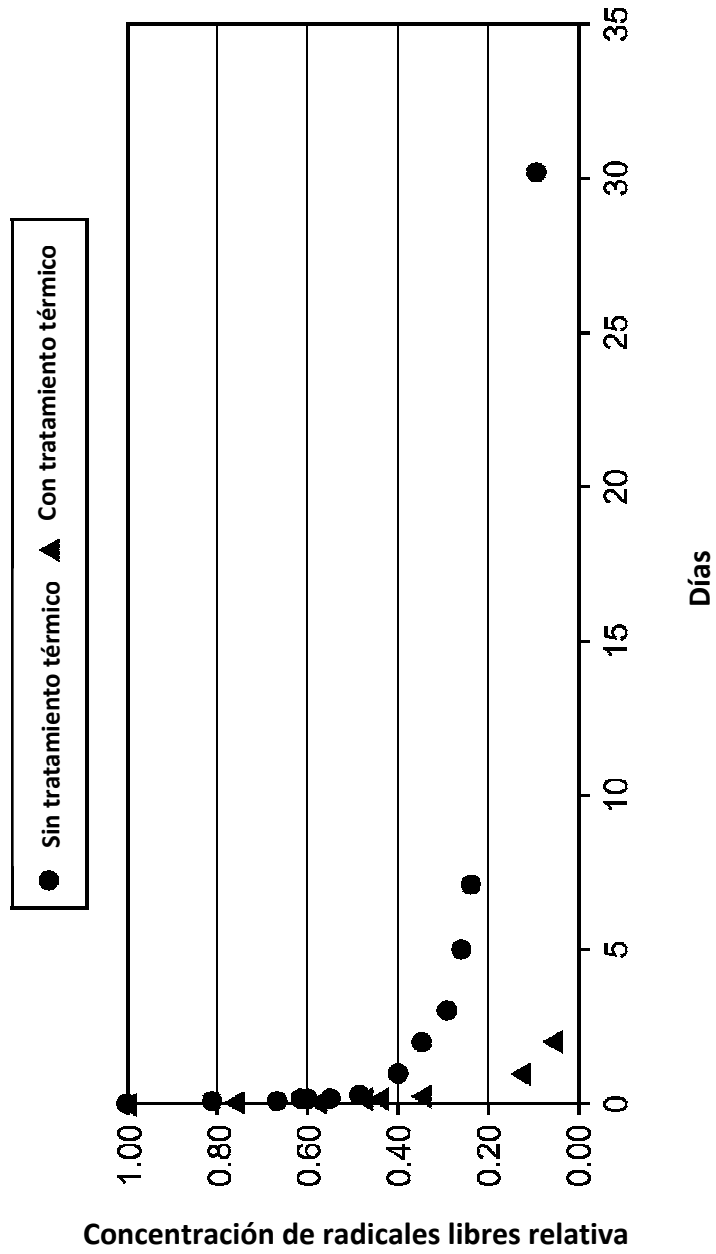


FIG. 4