

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 731**

51 Int. Cl.:

A61L 31/06 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2008 PCT/US2008/051479**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2008 WO08089434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2008 E 08727927 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2124816**

54 Título: **Endoprótesis biodegradables y procedimientos para fabricarlas**

30 Prioridad:

19.01.2007 US 885700 P

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

16.03.2017

73 Titular/es:

**ELIXIR MEDICAL CORPORATION (100.0%)
920 N. McCarthy Boulevard
Milpitas, CA 95035, US**

72 Inventor/es:

**ZHENG, XIAOXIA;
YAN, JOHN y
BHAT, VINAYAK**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 605 731 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

Endoprótesis biodegradables y procedimientos para fabricarlas.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] 1. Campo de la invención. La presente invención se refiere, en general, a dispositivos médicos y procedimientos para fabricarlos. En particular, la presente invención se refiere a la fabricación de endoprótesis biodegradables, como por ejemplo endoprótesis vasculares o *stents*, con una resistencia mejorada y una
10 persistencia controlada tras la implantación.

[0002] Las endoprótesis vasculares son unos dispositivos de forma generalmente tubular cuya función consiste en mantener abierto o reforzar un segmento de un vaso sanguíneo u otra luz del organismo, como por ejemplo una arteria coronaria, arteria carótida, injerto de vena safena o arteria femoral. También resultan adecuadas
15 para sostener y contener un revestimiento arterial diseccionado que podría ocluir una luz del organismo, para estabilizar placas, o para sostener válvulas bioprotésicas. Las endoprótesis vasculares pueden estar formadas a partir de diversos materiales, en particular, materiales poliméricos y/o metálicos, y pueden ser biodegradables o no degradables, o pueden estar formadas por componentes degradables y componentes no degradables. Normalmente, las endoprótesis vasculares se colocan en la zona receptora del interior de la luz mediante un catéter.
20 Con las endoprótesis vasculares con globo expansible, la endoprótesis vascular se monta en un catéter con globo, que lo guía hacia la zona apropiada, y la endoprótesis vascular se expande inflando el globo. Las endoprótesis vasculares autoexpansibles se trasladan hasta la zona receptora, y se expanden hasta alcanzar el diámetro requerido para tratar la enfermedad. Las endoprótesis vasculares también pueden liberar diversos fármacos y agentes farmacológicos.
25

[0003] Resulta de especial interés para la presente invención el hecho de que las endoprótesis vasculares biodegradables y otras endoprótesis suelen estar formadas a partir de polímeros que se degradan por hidrólisis y otros mecanismos de reacción en el entorno vascular o luminal a lo largo del tiempo. Por lo general, resultará conveniente que la prótesis se degrade completamente tras haber cumplido su necesaria función de soporte en la
30 luz del conducto corporal. Normalmente, será conveniente que la degradación completa se produzca en menos de dos años; a menudo, en menos de un año y, frecuentemente, en cuestión de meses tras la implantación. No obstante, muchas endoprótesis biodegradables se mantienen más tiempo del necesario y a menudo siguen colocadas en su sitio mucho tiempo después de que haya concluido su función de liberación de fármacos. La persistencia prolongada de muchas endoprótesis biodegradables es, a menudo, consecuencia del deseo de mejorar su resistencia. Los materiales de construcción poliméricos a menudo se refuerzan, por ejemplo, incorporando
35 materiales con un mayor grado de cristalinidad, de manera que proporcionan el sostenimiento deseado, pero tardan más en degradarse de lo que convendría en otras condiciones.

[0004] Por estos motivos, convendría proporcionar endoprótesis mejoradas y procedimientos para su fabricación, en los que las endoprótesis presenten una resistencia y una persistencia controladas. En particular, convendría poder mejorar la resistencia de ciertos materiales biodegradables, de manera que presenten una resistencia mejorada cuando se incorporan en endoprótesis vasculares y otras endoprótesis sin prolongar sustancialmente sus periodos de degradación. Además, convendría que se permitiera controlar el periodo de degradación en el procedimiento de fabricación, de manera que se puedan fabricar endoprótesis con diferentes
45 periodos de degradación, al tiempo que se mantiene la mejora en la resistencia. Las invenciones descritas a continuación lograrán al menos algunos de estos objetivos.

[0005] 2. Descripción de los antecedentes de la técnica. En las patentes US 5.980.564, US 6.245.103 y US 6.626.939, se describe el recocido térmico y otros tratamientos de filamentos y otros componentes utilizados en endoprótesis vasculares. En la solicitud de patente en tramitación de titularidad compartida n.º PCT/US07/81996, publicada como US20090228094, en la que se designa a Estados Unidos, se describe el tratamiento térmico de recubrimientos poliméricos de endoprótesis vasculares.
50

[0006] En la patente WO 03/034940, se da a conocer que el recocido aumenta el grado total de cristalinidad de un material para endoprótesis vasculares y además aumenta el tiempo de degradación en el interior del organismo y/o prolonga el periodo durante el cual el implante desempeña su función de manera eficaz en una zona tratada en el interior del organismo.
55

[0007] La patente WO01/95834 hace referencia a endoprótesis vasculares bioabsorbibles formadas por filamentos poliméricos con una cristalinidad del 40% al 60% y propone la utilización de zonas de baja cristalinidad
60

para aplicaciones que requieran una menor resistencia.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

- 5 **[0008]** La presente invención proporciona endoprótesis biodegradables mejoradas y procedimientos para fabricarlas. Las endoprótesis están formadas a partir de un polímero amorfo biodegradable. La utilización de polímeros amorfos resulta conveniente, ya que proporcionan unos periodos de biodegradación relativamente cortos: por lo general, inferiores a dos años; a menudo, inferior a un año; con frecuencia, inferiores a nueve meses y, en ocasiones, inferiores a seis meses, o incluso menos. La presente invención se basa en la modificación de los
- 10 polímeros amorfos para introducir el grado de cristalinidad deseado. Los inventores de la presente invención han descubierto que al introducir un grado de cristalinidad en el polímero amorfo, se incrementa la resistencia del polímero, de manera que resulta adecuado para emplearlo como endoprótesis sin prolongar sustancialmente el periodo de biodegradación tras ser implantada.
- 15 **[0009]** La cristalinidad de un polímero muy amorfo, tal como se define, será inferior al 10% antes de la modificación. Los materiales poliméricos presentarán una cristalinidad en el intervalo del 10% al 30% tras la modificación que se describe más adelante en la presente memoria. Según se emplea en el presente documento, el término "cristalinidad" hace referencia a un grado de orden estructural o perfección dentro de una matriz polimérica.
- 20 **[0010]** La cristalinidad se puede medir mediante calorimetría de exploración diferencial (M. Reading y col., *Measurement of crystallinity in polymers using modulated temperature differential scanning calorimetry*, en *Material Characterization by Dynamic and Modulated Thermal Analytical Techniques*, ASTM STP 1402, Riga, A.T. y col. Ed., (2001) págs. 17-31.
- 25 **[0011]** Los procedimientos de acuerdo con la presente invención para fabricar prótesis biodegradables comprenden la provisión de un cuerpo tubular con un diámetro inicial, en el que el cuerpo tubular está formado al menos parcialmente por un polímero biodegradable sustancialmente amorfo. El cuerpo tubular se calienta hasta una temperatura superior a su temperatura de transición vítrea e inferior a su punto de fusión. El cuerpo tubular se enfría después para aumentar la cristalinidad del polímero. O bien antes, o bien después de este procedimiento de
- 30 recocido, se puede crear un patrón en el cuerpo tubular que forme una estructura capaz de contraerse y expandirse radialmente con el fin de proporcionar una endoprótesis vascular u otro tipo de endoprótesis.
- [0012]** El cuerpo tubular se forma mediante extrusión, moldeo, inmersión y procedimientos similares. Un procedimiento de formación preferido comprende el rociado de un polímero disuelto en un disolvente sobre un
- 35 mandril cilíndrico u otra estructura. Opcionalmente, se pueden disolver en el disolvente junto con el polímero aditivos como, por ejemplo, materiales para mejorar la resistencia, fármacos o similares, de manera que los materiales estén formados de manera integral o monolítica con la endoprótesis tubular.
- [0013]** Por lo general, el cuerpo tubular polimérico está formado como un cilindro sustancialmente continuo
- 40 carente de orificios u otras discontinuidades. El cuerpo tubular posee normalmente un diámetro exterior en el intervalo de 2 mm a 10 mm, un grosor en el intervalo de 0,01 mm a 0,5 mm, y se puede cortar en segmentos con la longitud adecuada para obtener endoprótesis individuales, normalmente en el intervalo de 5 mm a 40 mm.
- [0014]** Los cuerpos tubulares pueden estar formados a partir de cualquier polímero amorfo con las
- 45 características de degradación deseadas, y el polímero se puede modificar para que presente las características de resistencia deseadas de acuerdo con los procedimientos de la presente invención. Entre los ejemplos de polímeros amorfos, se incluyen: poli-DL-lactida, polilactida-co-glicolactida; polilactida-co-policaprolactona, poli(carbonato de L-lactida-co-trimetileno), carbonato de politrimetileno y copolímeros; polihidroxibutirato y copolímeros; polihidroxi valerato y copolímeros, poliortoésteres y copolímeros, polianhídridos y copolímeros, poliiminocarbonatos y
- 50 copolímeros, y similares. Un polímero particularmente preferido comprende un copolímero de L-lactida y glicolida, preferentemente con una proporción en peso del 85% de L-lactida y el 15% de glicolida.
- [0015]** La fase de calentamiento del procedimiento de recocido se llevará a cabo normalmente durante un periodo de entre 1 minuto y 3 horas, y en el enfriamiento normalmente se alcanzará una temperatura igual o inferior
- 55 a la temperatura ambiente. No obstante, en la descripción detallada de la invención que se encuentra más adelante, se describen otras temperaturas y duraciones adecuadas.
- [0016]** En el cuerpo tubular se formará un patrón que constituirá una estructura de endoprótesis adecuada, normalmente mediante un corte por láser u otros procedimientos convencionales. La formación del patrón se
- 60 realizará, por lo general, después del procedimiento de recocido, pero se podría llevar a cabo antes del

procedimiento de recocido. Como otra posibilidad, puede resultar conveniente recocer el cuerpo tubular tanto antes como después de la formación del patrón y, en algunos casos, se pueden llevar a cabo otras etapas de recocido, de tal modo que la endoprótesis vascular podría someterse a tres, cuatro o incluso más etapas de recocido durante el procedimiento de fabricación.

5

[0017] El patrón de la endoprótesis puede ser cualquier patrón adecuado del tipo empleado en endoprótesis convencionales.

[0018] Además de los procedimientos de fabricación, la presente invención también proporciona prótesis biodegradables que comprenden un cuerpo tubular formado al menos parcialmente por un polímero biodegradable sustancialmente amorfo. El polímero biodegradable habrá recibido un tratamiento para producir esferulitas cristalinas en el polímero amorfo para aumentar la cristalinidad al menos en un 20% de la cristalinidad original. Otros aspectos preferidos de la prótesis se han descrito anteriormente en referencia a los procedimientos de fabricación.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0019] La fig. 1 es un diagrama de bloques que ilustra las principales etapas de los procedimientos de la presente invención.

Las figuras 2A y 2B ilustran una estructura de endoprótesis vascular ejemplar que se puede fabricar mediante los procedimientos de la presente invención.

La figura 3 ilustra la endoprótesis vascular de las figs. 2A y 2B en una configuración expandida radialmente.

La figura 4 ilustra un patrón de endoprótesis vascular utilizado en un ejemplo de la presente solicitud.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25

[0020] Los polímeros amorfos biodegradables (con menos del 10% de cristalinidad) se degradan más rápido que los polímeros cristalinos, pero son más débiles que los polímeros cristalinos y, por tanto, no suelen resultar adecuados para implantes vasculares, como por ejemplo endoprótesis vasculares, que necesitan una resistencia suficiente para sostener el vaso sanguíneo. La presente invención permite la modificación de materiales poliméricos amorfos para adecuarlos a su utilización como endoprótesis vasculares y otras endoprótesis biodegradables. Los materiales amorfos adecuados para modificarlos de acuerdo con la presente invención incluyen, entre otros: poli-DL-lactida, polilactida-co-glicolactida; polilactida-co-policaprolactona, poli(L-lactida-co-carbonato de trimetileno), carbonato de politrimetileno y copolímeros; polihidroxitirato y copolímeros; polihidroxicaprolactona y copolímeros; polioctoésteres y copolímeros, polianhídridos y copolímeros, poliiminocarbonatos y copolímeros, y similares. Una endoprótesis vascular ejemplar está fabricada con un material amorfo de un copolímero de 85/15 poli(L-lactida-co-glicolida). En una realización, la endoprótesis vascular biodegradable se degrada sustancialmente en menos de 2 años; preferentemente, en menos de 1 año y, más preferentemente, en menos de 9 meses.

[0021] De acuerdo con la presente invención, el material polimérico amorfo biodegradable se procesa para aumentar su cristalinidad. El aumento de la cristalinidad puede aumentar la resistencia, el período máximo de almacenamiento y la estabilidad hidrolítica del material polimérico de la endoprótesis vascular. El procedimiento inicia o eleva la cristalinidad en el material polimérico mediante la nucleación y/o el crecimiento de esferulitas cristalinas de pequeño tamaño en el material. Debido a que las regiones amorfas del polímero modificado se descomponen preferentemente mediante hidrólisis o degradación enzimática en un entorno biológico, el polímero amorfo biodegradable modificado presenta un aumento en su cristalinidad y un aumento en la resistencia del material tras el procesamiento. El aumento en la cristalinidad se puede lograr mediante las "modificaciones" descritas en la presente invención, que incluyen al menos uno de los siguientes procedimientos: calentamiento, enfriamiento, incorporación de aditivos, reticulación y otros.

[0022] El material polimérico se convierte en un tubo mediante rociado, extrusión, moldeado, inmersión u otros procedimientos, a partir de un copolímero amorfo escogido. El tubo de polímero amorfo se somete a un vacío de hasta al menos -25 in Hg, se somete a un recocido y se enfría para aumentar la cristalinidad. En una realización, el tubo se somete a un vacío no superior a 1 torr a temperatura ambiente para eliminar el agua y el disolvente. Luego se recuece calentando hasta alcanzar una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea, pero por debajo de la temperatura de fusión del material polimérico. La temperatura de recocido es preferentemente al menos 10 °C más alta que la temperatura de transición vítrea (T_v); más preferentemente, al menos 20 °C más alta y, aún más preferentemente, al menos 30 °C más alta que la T_v. La temperatura de recocido es, por lo general, al menos 5 °C más baja que la temperatura de fusión (T_f); preferentemente, al menos 20 °C más baja y, más preferentemente, al menos 30 °C más baja que la T_f del material polimérico. El tiempo de recocido es de entre 1 minuto y 10 días, preferentemente entre 30 minutos y 3 horas y, más preferentemente, entre 1,5 horas y 2,5 horas.

[0023] En una de realización, el tubo recocido se enfría mediante un enfriamiento rápido desde la temperatura de recocido hasta una temperatura igual o inferior a la temperatura ambiente durante un periodo de entre 1 segundo y 1 hora; preferentemente, de 1 minuto a 30 minutos y, más preferentemente, de 5 minutos a 15 minutos. En otra realización, el tubo recocido se enfría mediante un enfriamiento lento desde la temperatura de recocido hasta una temperatura igual o inferior a la temperatura ambiente en un periodo de entre 24 horas y 72 horas; preferentemente, de 4 horas a 12 horas y, más preferentemente, de 6 horas a 10 horas. En algunos casos, el tubo tratado térmicamente se enfría hasta alcanzar una temperatura igual o inferior a la temperatura ambiente durante un periodo de entre 1 minuto y 96 horas, y, más preferentemente, de 24 a 72 horas, para estabilizar los cristales y/o terminar la cristalización. Este procedimiento de recocido y enfriamiento inicia y estimula la nucleación de cristales en el polímero y aumenta la resistencia mecánica del material. La temperatura de recocido inicial y la velocidad de enfriamiento se pueden controlar para optimizar el tamaño de los cristales y la resistencia del material. En otra de realización, el tubo no recocido y/o recocido se expone a una radiación gamma o de haz de electrones, con dosis de radiación únicas o múltiples comprendidas entre 5 kGy y 100 kGy y, más preferentemente, entre 10 kGy y 50 kGy.

[0024] El patrón de la endoprótesis vascular u otro tipo de endoprótesis se forma a partir de un tubo del material de endoprótesis vascular en un diámetro "expandido" y posteriormente se engasta y adopta un diámetro más pequeño, y se fija sobre un globo de un catéter de colocación. El patrón de la endoprótesis vascular se forma, normalmente, mediante un corte por láser, siendo el diámetro del tubo aproximadamente de 1 a 1,3 veces, preferentemente de 1,1 a 1,5 veces, más preferentemente de 1,15 a 1,25 veces más grande que el diámetro previsto tras su despliegue. Por ejemplo, una endoprótesis vascular cortada con un diámetro exterior de 3,5 mm x 8 mm se engasta en un catéter de colocación de endoprótesis vasculares de 3,0 mm x 18 mm. En otra realización, la endoprótesis vascular no recocida y/o recocida se expone a una radiación gamma o de haz de electrones, con dosis de radiación únicas o múltiples comprendidas entre 5 kGy y 100 kGy y, más preferentemente, entre 10 kGy y 50 kGy.

[0025] El material de la endoprótesis vascular puede perder parte de la cristalinidad durante el corte de la endoprótesis vascular. En estos casos, la endoprótesis vascular se recuece después del corte y/o una segunda vez para recristalizar el polímero y lograr una mayor cristalinidad. De este modo, la endoprótesis vascular cortada se puede recocer una segunda vez tal como se describe anteriormente en líneas generales. El recocido seguido de enfriamiento descrito anteriormente se puede repetir una o más veces para aumentar aún más la cristalinidad. En otra realización, la endoprótesis vascular tratada térmicamente se enfría por debajo de la temperatura ambiente para fijar los cristales o terminar la cristalización, durante un periodo de entre 1 minuto y 96 horas y, más preferentemente, de 24 horas a 72 horas.

[0026] La endoprótesis vascular, u otro tipo de endoprótesis, tratada se puede engastar en un globo de colocación mediante unos engastadores mecánicos que comprenden unas cuñas, como por ejemplo los engastadores de Machine Solutions, Fortimedix u otros. La endoprótesis vascular también se puede engastar colocándola en un tubo de contracción y estirando el tubo de contracción lentamente a una velocidad de 0,1 a 2 pulgadas /minuto, más preferentemente de 0,2 a 0,5 pulgadas/minuto, hasta que la endoprótesis vascular queda engastada con el diámetro de engaste deseado. Durante el engastado, la endoprótesis vascular se calienta hasta una temperatura de entre 20 °C por debajo de T_v y 10 °C por encima de T_v , durante 30 minutos; más preferentemente, hasta una temperatura de entre 10 °C por debajo de T_v y la temperatura T_v y, más preferentemente, a la T_v del material de la endoprótesis vascular. Este procedimiento facilita o permite que la endoprótesis vascular mantenga el diámetro final de engaste. Tras el engastado, la capacidad de la endoprótesis vascular de mantener el diámetro de engaste se puede mejorar fijando la endoprótesis vascular en el diámetro de engaste mientras se expone a una temperatura de 20 °C por debajo de T_v a 10 °C por encima de T_v durante 30 minutos; más preferentemente, de 10 °C por debajo de T_v a la temperatura T_v y, más preferentemente, a la T_v del material de la endoprótesis vascular, durante un periodo de entre 1 minuto y 24 horas y, más preferentemente, de 1 minuto a 1 hora. Tras mantener esta temperatura de engaste, se prefiere fijar la endoprótesis vascular en el diámetro de engaste mientras se encuentra a temperaturas no superiores a la temperatura ambiente hasta que se someta a un procesamiento posterior (es decir, esterilización). La endoprótesis vascular se puede engastar mientras se halla sobre el globo del catéter de colocación de endoprótesis vasculares, o bien se puede engastar por separado y después deslizarlo sobre el globo del catéter. En otra realización, la endoprótesis vascular engastada se enfría por debajo de la temperatura ambiente para fijar los cristales o terminar la cristalización, durante un periodo de entre 1 minuto y 96 horas y, más preferentemente, de 24 horas a 72 horas.

[0027] En una realización preferida, la endoprótesis vascular final engastada en el catéter se esteriliza mediante una dosis de 25 a 30 kGy de un haz de electrones, normalmente con una única dosis de 30 kGy o con

múltiples dosis más pequeñas (por ejemplo, 3 x 10 kGy). Por lo general, el sistema de la endoprótesis vascular se mantiene por debajo de la temperatura ambiente antes, durante y/o después de múltiples dosis más pequeñas de esterilización. La endoprótesis vascular que ha sido empaquetada y esterilizada también se puede exponer a un tratamiento térmico como el descrito anteriormente. En una realización, la endoprótesis vascular de polímero biodegradable se calienta hasta aproximadamente la T_v del material biodegradable de la endoprótesis vascular durante la expansión de la misma. La temperatura durante la expansión puede estar comprendida en el intervalo de 10 °C por encima de T_v a 10 °C por debajo de T_v .

[0028] Tras desplegar dicha endoprótesis vascular, los procedimientos proporcionan los medios para minimizar el retroceso elástico de la endoprótesis vascular hasta menos del 10% tras la expansión desde el estado engastado hasta un estado expandido.

[0029] Se pueden agregar aditivos a la endoprótesis para alterar la resistencia, el retroceso elástico o la velocidad de degradación, o combinaciones de los mismos. Los aditivos también pueden afectar al procesamiento del material biodegradable de la endoprótesis vascular, la radiopacidad o rugosidad superficial u otros. Los aditivos pueden ser biodegradables o no biodegradables. Los aditivos se pueden incorporar en el material de endoprótesis vascular biodegradable o material polimérico mediante mezclado, extrusión, moldeado por inyección, recubrimiento, tratamiento superficial, tratamiento químico, tratamiento mecánico, estampación u otros o combinaciones de los mismos. Los aditivos se pueden modificar químicamente antes de incorporarlos en el material biodegradable de la endoprótesis vascular.

[0030] En una realización, el porcentaje en peso de los aditivos puede estar comprendido en el intervalo del 0,01% al 25%; preferentemente, del 0,1% al 10% y, más preferentemente, del 1% al 5%.

[0031] En una realización, el aditivo incluye al menos nanoarcillas, nanotubos, nanopartículas, exfoliados, fibras, triquitos, plaquetas, nanopolvos, fulerenos, nanoesferas, zeolitas, polímeros u otros, o una combinación de los mismos.

[0032] Entre los ejemplos de nanoarcillas, se incluye la montmorillonita, esmectitas, talco o partículas con forma de plaquetas, arcilla modificada u otras, o una combinación de los mismos. Las arcillas pueden estar intercaladas o exfoliadas. Entre los ejemplos de arcillas se incluyen Cloisite NA, 93A, 30B, 25A, 15A, 10A u otras, o una combinación de las mismas.

[0033] Entre los ejemplos de fibras se incluyen fibras de celulosa tales como lino, algodón, rayón, acetato; fibras de proteína tales como lana o seda; fibra vegetal; fibra de vidrio; fibra de carbono; fibras metálicas; fibras cerámicas, fibras absorbibles tales como ácido poliglicólico, ácido poliláctico, poligluconato u otros.

[0034] Entre los ejemplos de triquitos, se incluyen triquitos de hidroxiapatita, triquitos de fosfato tricálcico u otros.

[0035] En otra realización, los aditivos incluyen, al menos: almidón modificado, soja, ácido hialurónico, hidroxiapatita, tricarbonato fosfato, tensioactivos aniónicos y catiónicos tales como dodecilsulfato sódico, cloruro de trimetilbencilamonio, prodegradantes como D2W (de Symphony Plastics Technologies), aditivos fotodegradantes como UV-H (de Willow Ridge Plastics), aditivos oxidantes como PDQ (de Willow Ridge Plastics), TDPA, la familia del ácido poliláctico y sus copolímeros aleatorios o en bloques.

[0036] En otra realización, los aditivos inducen polímeros electroactivos o electrolíticos, polímeros higroscópicos, desecantes u otros.

[0037] En una realización, el aditivo es un oxidante como, por ejemplo, ácidos, percloratos, nitratos, permanganatos, sales u otros, o una combinación de los mismos.

[0038] En una realización, el aditivo es un monómero del material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular. Por ejemplo, el ácido glicólico es un aditivo para el ácido poliglicólico o su material copolimérico de endoprótesis vascular.

[0039] En una realización, el aditivo puede consistir en monómeros, oligómeros o polímeros que repelen el agua, tales como cera de abeja, polietileno de bajo peso molecular u otros.

[0040] En una realización, el aditivo puede consistir en monómeros, oligómeros o polímeros que atraen el

agua, tales como alcohol polivinílico, óxido de polietileno, glicerol, cafeína, lidocaína u otros.

[0041] En una realización, el aditivo puede alterar la cristalinidad del material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular. Como ejemplo, un aditivo de nanoarcilla en el PLA afecta a su cristalinidad.

5

[0042] En otra realización, el material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular puede presentar un incremento en la cristalinidad debido a una reticulación producida, por ejemplo, por una exposición a la radiación, por ejemplo radiación gamma o de haz de electrones. La dosis de radiación acumulada puede estar comprendida en el intervalo entre 1 kGray a 1000 kGray; preferentemente, de 5 a 100 kGray y, más preferentemente, de 10 a 30 kGray.

10

[0043] En una realización, el límite elástico del material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular es de al menos el 50% de la resistencia a la rotura; preferentemente, al menos el 75% de la resistencia a la rotura y, más preferentemente, al menos el 90% de la resistencia a la rotura, en agua a 37 °C.

15

[0044] En una realización, el módulo elástico del material metálico biodegradable de la endoprótesis vascular es al menos 50 GPa; preferentemente, al menos 100 GPa y, más preferentemente, al menos 150 GPa.

[0045] En otra realización, el módulo elástico del material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular es al menos 0,5 GPa; preferentemente, al menos 0,75 GPa y, más preferentemente, al menos 1 GPa, en agua a 37 °C.

20

[0046] En una realización, la deformación elástica del material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular es del 10% como máximo; preferentemente, del 5% como máximo y, más preferentemente, del 3% como máximo, en agua a 37 °C.

25

[0047] En una realización, la deformación plástica del material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular es de al menos el 20%; preferentemente, al menos el 30% y, más preferentemente, al menos el 40%, en agua a 37 °C.

30

[0048] En una realización, la recuperación elástica del material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular deformada es del 15% como máximo; preferentemente, del 10% como máximo y, más preferentemente, del 5% como máximo, en agua a 37 °C.

[0049] En una realización, el material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular se degrada sustancialmente en 2 años, preferentemente en 1 año y, más preferentemente, en 9 meses.

35

[0050] En una realización, la endoprótesis vascular biodegradable expandida, al menos tras 1 mes en condiciones fisiológicas, conserva al menos el 25%; preferentemente, al menos el 40% y, más preferentemente, al menos el 70% de la resistencia o retroceso.

40

[0051] En una realización, el material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular se degrada, al menos, por erosión homogénea o en masa, erosión heterogénea o superficial, o una combinación de ambas.

[0052] En una realización, el material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular se degrada mediante, al menos, degradación hidrolítica, degradación enzimática, degradación oxidativa, fotodegradación, degradación en un entorno fisiológico o una combinación de las mismas.

45

[0053] El material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular puede tener una arquitectura molecular variada, por ejemplo, lineal, ramificada, reticulada, hiperramificada o dendrítica.

50

[0054] El material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular de la presente invención puede tener un peso molecular comprendido en el intervalo de 10 kDa a 10.000 kDa, preferentemente de 100 kDa a 1000 kDa y, más preferentemente, de 300 kDa a 600 kDa.

55

[0055] En otra realización, se ha aumentado la cristalinidad del material biodegradable de la endoprótesis vascular aumentando la orientación de las cadenas poliméricas con el material biodegradable de la endoprótesis vascular en sentido radial o longitudinal, estirando, presurizando y/o calentando el material de la endoprótesis vascular. En otra realización, el estiramiento, presurización y/o calentamiento del material de la endoprótesis vascular se produce de manera simultánea o consecutiva.

60

5 **[0056]** En una realización, el material biodegradable de la endoprótesis vascular se coloca con al menos una superficie contra una superficie no deformable y se presuriza hasta al menos 200 psi; preferentemente, hasta al menos 300 psi y, más preferentemente, hasta al menos 500 psi. En otra realización, el material biodegradable de la endoprótesis vascular se presuriza hasta al menos 200 psi; preferentemente, hasta al menos 300 psi y, más preferentemente, hasta al menos 500 psi.

10 **[0057]** En una realización, el tubo de material biodegradable de la endoprótesis vascular se coloca dentro de un tubo no deformable con un diámetro más grande y se presuriza hasta al menos 200 psi; preferentemente, hasta al menos 300 psi y, más preferentemente, hasta al menos 500 psi. En otra realización, el material biodegradable de la endoprótesis vascular se presuriza hasta al menos 200 psi; preferentemente, hasta al menos 300 psi y, más preferentemente, hasta al menos 500 psi.

15 **[0058]** En una realización, el material biodegradable de la endoprótesis vascular presenta un aumento en la cristalinidad debido al aumento en la orientación de las cadenas poliméricas mediante, al menos, el calentamiento del material biodegradable de la endoprótesis vascular por encima de su temperatura de transición vítrea (Tv) y por debajo de su temperatura de fusión.

20 **[0059]** En una realización, el material biodegradable de la endoprótesis vascular presenta un aumento en la cristalinidad debido al calentamiento del material hasta una temperatura al menos 10 °C más alta que su Tv; preferentemente, al menos 20 °C más alta y, más preferentemente, al menos 30 °C más alta que la Tv del material biodegradable de la endoprótesis vascular.

25 **[0060]** En una realización, el material biodegradable de la endoprótesis vascular presenta un aumento en la cristalinidad tras estirarlo, calentarlo y/o presurizarlo y recocerlo a una temperatura elevada con o sin vacío. En una realización, la temperatura de recocido se encuentra por debajo de la temperatura empleada para la orientación de las cadenas poliméricas del material biodegradable de la endoprótesis vascular. En otra realización, la temperatura de recocido es de 20 °C, como máximo, por debajo; preferentemente, de 15 °C, como máximo, por debajo y, más preferentemente, de 10 °C, como máximo, por debajo de la temperatura para la orientación de las cadenas poliméricas del material biodegradable de la endoprótesis vascular.

30 **[0061]** En una realización, el material biodegradable de la endoprótesis vascular se enfría tras el recocido hasta una temperatura por debajo de la Tv del material biodegradable de la endoprótesis vascular; preferentemente, al menos 25 °C por debajo de Tv y, más preferentemente, al menos 50 °C por debajo de la Tv del material biodegradable de la endoprótesis vascular.

[0062] En una realización, el material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular presenta una cristalinidad mayor del 10% y, preferentemente, mayor del 25%.

40 **[0063]** La invención también proporciona unos medios para mejorar la uniformidad de la resistencia, el retroceso elástico o la velocidad de degradación de un material polimérico biodegradable de la endoprótesis vascular.

45 **[0064]** Ejemplo: Se fabrica un tubo rociando un copolímero amorfo de poli(L-lactida- ω -glicolida) con un 85% de lactida y un 15% de glicolida. El polímero y un análogo de la rapamicina se pueden disolver en un disolvente y se pueden rociar conjuntamente para incorporar la rapamicina en la endoprótesis vascular polimérica. Se coloca un mandril bajo una boquilla rociadora ultrasónica (Mycromist System con Ultrasonic Atomizing Nozzle Sprayer, Sono-Tek, NY) que gira a 80 rpm y se desplaza longitudinalmente a una velocidad de 0,050 pulgadas/minuto. Una solución con una proporción de 11 a 1 de poli(L-lactida- ω -glicolida) y análogo de rapamicina en el mandril. El tubo obtenido tiene un grosor de 0,17 mm. El tubo se calienta a 45 °C durante aproximadamente 60 horas, se recuece a 90 °C durante 2 horas y se enfría hasta la temperatura ambiente o la temperatura de la sala en 10 segundos. Después se corta el tubo recocido con un láser UV para formar el diseño que se muestra en la fig. 4 (que se muestra en su estado engastado). La endoprótesis vascular cortada se recuece a 90 °C y se enfría lentamente desde la temperatura de recocido hasta la temperatura ambiente en ocho horas. Después, el sistema de colocación de la endoprótesis vascular se empaqueta en una bolsa y se esteriliza mediante radiación gamma.

55 **[0065]** La endoprótesis vascular tratada térmicamente posee una resistencia radial más alta que la endoprótesis vascular no tratada (tabla 1).

60 Tabla 1. Comparación de la resistencia radial de la endoprótesis vascular tratada y no tratada

Tipo	Sin tratamiento térmico	Con tratamiento térmico
Resistencia radial tras corte por láser de la endoprótesis vascular	7 psi	14 psi
Resistencia radial tras engastar la endoprótesis vascular	6 psi	9 psi
Resistencia radial tras esterilización con haz de electrones de 30 kGy	3 psi	8 psi
Resistencia radial cuando se expande a Tv	n/a	15,5 psi

[0066] De este modo, tal como se muestra en la fig. 1, los procedimientos de acuerdo con la presente invención prevén inicialmente un cuerpo tubular formado por un polímero amorfo, en el que el cuerpo tubular se forma mediante extrusión, moldeado, inmersión o, preferentemente, mediante rociado sobre un mandril. El cuerpo tubular se somete a un recocido para aumentar la cristalinidad y la resistencia, por lo general mediante los procedimientos de calentamiento y enfriamiento descritos anteriormente. Después, se crea el patrón en el cuerpo tubular para formar una endoprótesis vascular u otro tipo de endoprótesis, normalmente mediante corte por láser, por lo general después de al menos un tratamiento de recocido. Opcionalmente, el cuerpo tubular se puede tratar tanto antes como después de la formación del patrón y se puede tratar mediante recocido más de una vez tanto antes como después de la formación del patrón.

[0067] Haciendo referencia ahora a las figs. 2A y 2B, una endoprótesis vascular 10 adecuada para ser modificada mediante la presente invención posee un patrón de base que incluye una pluralidad de anillos sinuosos contiguos 12, en los que cada anillo incluye seis segmentos sinuosos 12 unidos por unas conexiones axiales 14. Tal como se ilustra, la endoprótesis vascular 10 incluye seis anillos sinuosos contiguos 12, en los que cada anillo incluye seis segmentos sinuosos que comprenden un par de riostras o *struts* axiales 16, unidos por una corona 18 similar a una bisagra en un extremo. El número de anillos y segmentos puede variar mucho, dependiendo del tamaño del tamaño deseado de la endoprótesis vascular. De acuerdo con la presente invención, un elemento de soporte 20 está dispuesto entre las riostras axiales contiguas 16 y conectado para que se expanda, por lo general alargado, de manera circunferencial con las riostras tal como se muestra en la fig. 3. Los elementos de soporte 20 presentan una configuración en U cerrada previamente a la expansión, tal como se muestra en la fig. 2A y 2B, y abierta en forma de V plana, junto con la apertura de las riostras axiales 16 alrededor de las coronas 18 durante la expansión radial de los anillos sinuosos 12, tal como se muestra en la fig. 3. Los elementos de soporte 20 mejoran la resistencia circunferencial de la endoprótesis vascular tras la expansión radial, ayudan a resistir el retroceso elástico después de completar la expansión y proporcionan un área extra para sostener las paredes vasculares o de otros tipos de luz y, opcionalmente, para suministrar fármacos en la pared luminal.

[0068] Aunque se ha ofrecido una descripción completa de las realizaciones preferidas de la invención, se pueden utilizar diversas alternativas, modificaciones y equivalentes. Por lo tanto, la anterior descripción no se debe considerar como una limitación en el alcance de la invención, que está definido por las reivindicaciones adjuntas.

REVINDICACIONES

1. Prótesis biodegradable que comprende:
 - 5 un cuerpo tubular con un diámetro inicial, en el que dicho cuerpo tubular está formado al menos parcialmente por un polímero biodegradable sustancialmente amorfo; y en el que dicho cuerpo tubular se forma mediante extrusión, moldeado, inmersión o rociado; y en el que el cuerpo tubular se somete a una modificación mediante su calentamiento hasta una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea, pero inferior al punto de fusión del polímero, de manera que el polímero presenta una cristalinidad en un intervalo entre el 10% en peso y el 30% en peso.
10
 2. Prótesis biodegradable según la reivindicación 1, en la que el polímero se selecciona entre el grupo formado por: poli-DL-lactida, polilactida-co-glicolactida; polilactida-co-policaprolactona, poli(carbonato de L-lactida-co-trimetileno), carbonato de politrimetileno y copolímeros; polihidroxi butirato y copolímeros; polihidroxi valerato y copolímeros, poliortoésteres y copolímeros, polianhídridos y copolímeros, poliiminocarbonatos y copolímeros, y ácido poliláctico y copolímeros.
15
 3. Prótesis biodegradable según la reivindicación 1 o 2, en la que el cuerpo tubular se somete a la formación de un patrón que crea una estructura capaz de contraerse y expandirse radialmente.
20
 4. Prótesis biodegradable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la prótesis biodegradable se puede expandir mediante un globo a partir de un diámetro de engaste.
 5. Prótesis biodegradable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la prótesis biodegradable es una endoprótesis vascular.
25
 6. Prótesis biodegradable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el cuerpo tubular se somete a la formación de un patrón entre aproximadamente 1 y 15 veces mayor que el diámetro de despliegue previsto de la prótesis biodegradable.
30
 7. Prótesis biodegradable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el diámetro del cuerpo tubular en la formación del patrón es sustancialmente el mismo que su diámetro inicial.
 8. Prótesis biodegradable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la prótesis biodegradable se puede expandir hasta un estado expandido a una temperatura, en la que la temperatura está en comprendida en un intervalo de 10 °C por encima de T_v a 10 °C por debajo de T_v , y con la suficiente resistencia para sostener un vaso sanguíneo.
35
 9. Prótesis biodegradable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la modificación comprende al menos uno de entre los procedimientos de calentamiento, enfriamiento, presurización, reticulación y agregación de aditivos.
 10. Prótesis biodegradable según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el polímero biodegradable posee un módulo de elasticidad de al menos 0,5 GPa.
45
 11. Prótesis biodegradable según la reivindicación 3, en la que la prótesis biodegradable también comprende un fármaco seleccionado para inhibir la reestenosis de un vaso sanguíneo.
 12. Procedimiento de fabricación de una prótesis biodegradable, en el que dicho procedimiento
50 comprende:

la obtención de un cuerpo tubular con un diámetro inicial, en la que dicho cuerpo tubular está formado al menos parcialmente por un polímero biodegradable sustancialmente amorfo y en la que el tubo se forma mediante extrusión, moldeado, inmersión o rociado; y
55 en la que el cuerpo tubular se somete a una modificación calentándolo hasta una temperatura superior a su temperatura de transición vítrea, pero inferior al punto de fusión del polímero, de manera que el polímero presenta una cristalinidad en un intervalo del 10% en peso al 30% en peso.
 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el cuerpo tubular se somete a la formación de un patrón que crea una estructura capaz de contraerse o expandirse radialmente.
60

14. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la modificación comprende al menos un procedimiento de entre calentamiento, enfriamiento, presurización, reticulación y agregación de aditivos.
- 5 15. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la prótesis biodegradable se puede expandir mediante un globo a partir de un diámetro de engaste.
16. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la prótesis biodegradable es una endoprótesis vascular.
- 10 17. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el cuerpo tubular se somete a la formación de un patrón con entre aproximadamente 1 y 1,5 veces el diámetro de despliegue previsto de la prótesis biodegradable.
18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que el diámetro del cuerpo tubular en la formación del patrón es sustancialmente el mismo que su diámetro inicial.
- 15 19. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la prótesis biodegradable se puede expandir hasta un estado expandido a una temperatura, en el que la temperatura está comprendida en un intervalo de 10 °C por encima de T_v a 10 °C por debajo de T_v , y con la resistencia suficiente para sostener un vaso sanguíneo.
- 20 20. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la prótesis biodegradable presenta un retroceso elástico inferior al 10% tras la expansión desde un estado engastado hasta un estado expandido.
21. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el polímero biodegradable posee un módulo de elasticidad de al menos 0,5 GPa.
- 25 22. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el polímero se escoge entre el grupo formado por: poli-DL-lactida, polilactida-co-glicolactida; polilactida-co-policaprolactona, poli(carbonato de L-lactida-co-trimetileno), carbonato de politrimetileno y copolímeros; polihidroxibutirato y copolímeros; polihidroxivalerato y copolímeros, polioortésteres y copolímeros, polianhídridos y copolímeros, y poliiminocarbonatos y copolímeros.
- 30 23. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la prótesis biodegradable incorpora ácido poliláctico o un copolímero aleatorio o en bloque del mismo como aditivo.
- 35 24. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que la prótesis biodegradable comprende además un fármaco escogido para inhibir la reestenosis de un vaso sanguíneo.
25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 24, en el que la prótesis biodegradable se calienta durante la expansión hasta una temperatura en el intervalo de 10 °C por encima de T_v a 10 °C por debajo de T_v .
- 40 26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 25, en el que se crea un patrón en el cuerpo tubular para formar una prótesis expansible radialmente.
- 45 27. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 26, en el que el cuerpo tubular se somete a una modificación mediante calentamiento y enfriamiento mientras que el diámetro permanece sustancialmente inalterado.
28. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en el que el cuerpo tubular se somete a una modificación calentándolo hasta una temperatura al menos 10 °C más alta que T_v , pero por debajo de la temperatura de fusión del polímero.
- 50 29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 28, en el que el cuerpo tubular se somete a una modificación mediante calentamiento, seguida de una etapa de enfriamiento.
- 55 30. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el cuerpo tubular se somete a al menos dos etapas de calentamiento y enfriamiento.

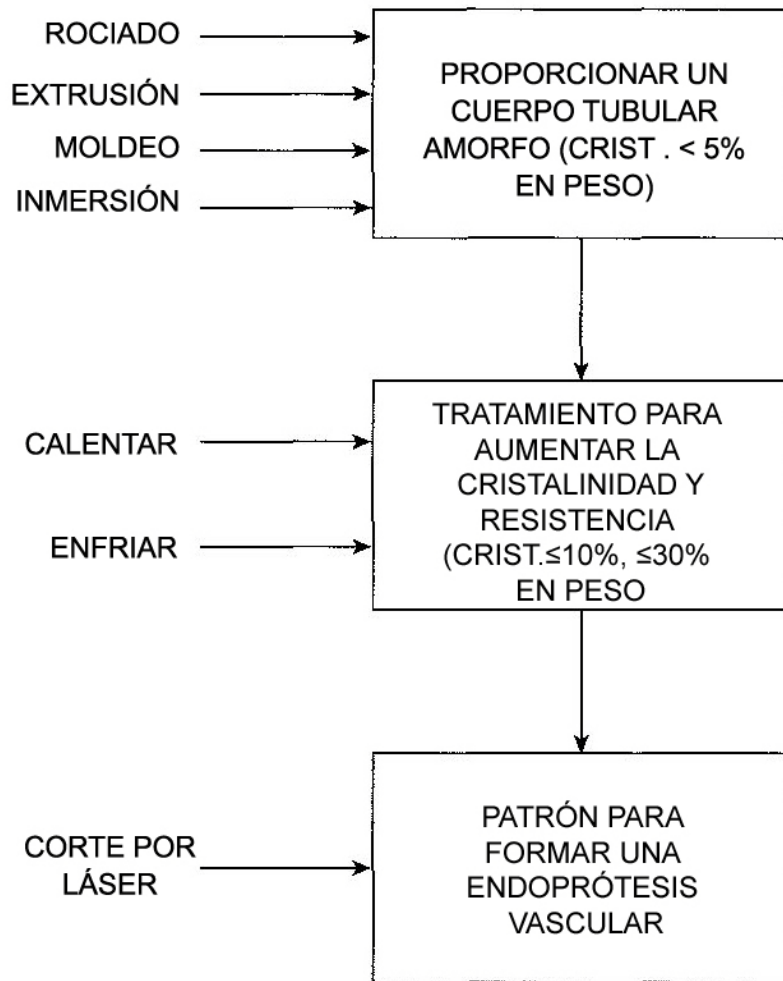


FIG. 1

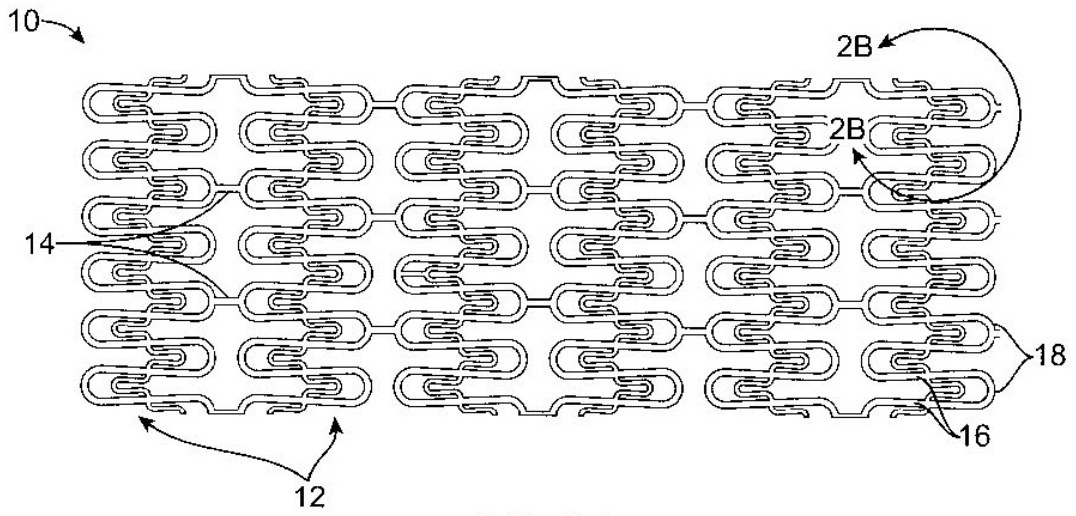


FIG. 2A

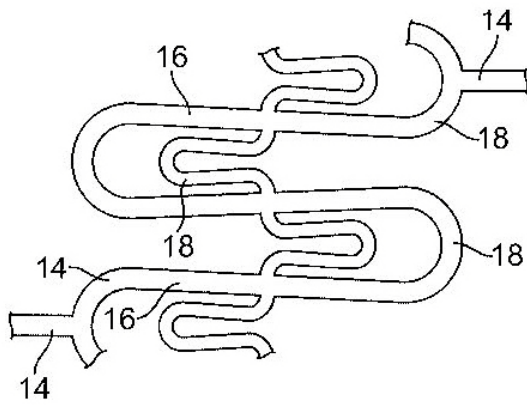


FIG. 2B

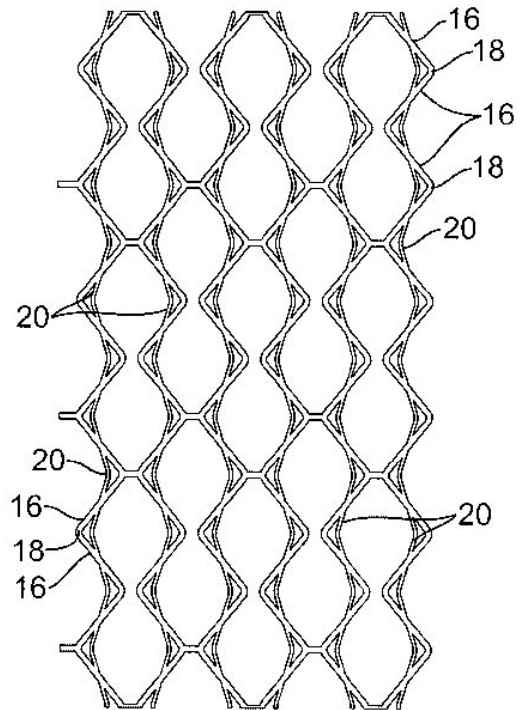


FIG. 3

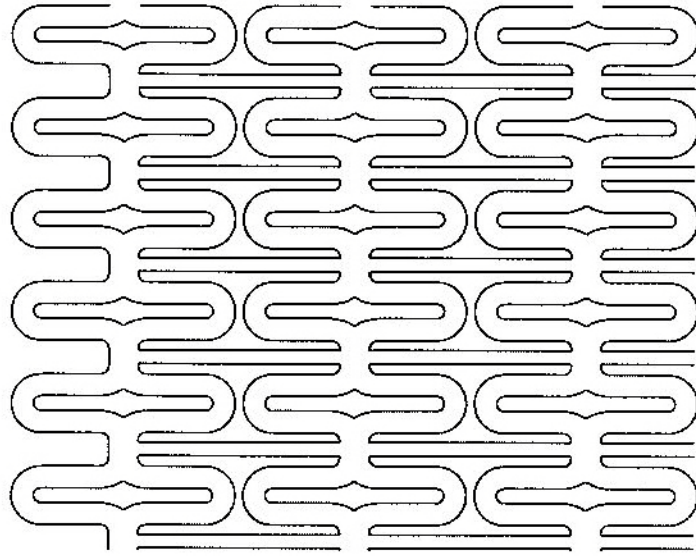


FIG. 4