

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 604**

51 Int. Cl.:

A61L 31/06 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010** E 15162569 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017** EP 2949351

54 Título: **Estent biodegradable con velocidad de degradación ajustable**

30 Prioridad:

21.07.2009 US 506973

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

25.07.2017

73 Titular/es:

**ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS, INC.
(100.0%)
3200 Lakeside Drive, S 314
Santa Clara, CA 95054, US**

72 Inventor/es:

**WANG, YUNBING;
OBERHAUSER, JAMES y
MA, XIAO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 626 604 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

Estent biodegradable con velocidad de degradación ajustable.

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

10 La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de vasos sanguíneos con dispositivos médicos poliméricos bioabsorbibles, en concreto a estents.

Descripción del estado de la técnica

15 La presente invención se refiere a endoprótesis radialmente expandibles, que se adaptan para implantarse en una luz corporal. Una "endoprótesis" corresponde a un dispositivo artificial que se coloca en el interior del cuerpo. Una "luz" se refiere a una cavidad de un órgano tubular como, por ejemplo, un vaso sanguíneo. Un estent es un ejemplo de una endoprótesis de este tipo. Los estents son dispositivos por lo general de forma cilíndrica que sirven para mantener abierto y, a veces, expandir un segmento de un vaso sanguíneo u otra luz anatómica como los tractos urinarios y los conductos biliares. A menudo, los estents se utilizan en el tratamiento de la estenosis aterosclerótica en los vasos sanguíneos. "Estenosis" se refiere al estrechamiento o constricción de un conducto u orificio del cuerpo. En dichos tratamientos, los estents refuerzan los vasos del cuerpo y previenen la reestenosis tras una angioplastia en el sistema vascular. "Reestenosis" se refiere a la reparación de la estenosis en un vaso sanguíneo o válvula cardíaca después de haber sido tratado (por ejemplo, mediante angioplastia con balón, implantación de estents o valvuloplastia) con un resultado satisfactorio evidente.

25 Normalmente, los estents están compuestos de un armazón que incluye un patrón o red de elementos estructurales interconectados o puntales, formado a partir de alambres, tubos o láminas de material enrolladas de forma cilíndrica. Este armazón recibe dicho nombre porque mantiene abierta físicamente y, si se desea, expande la pared del conducto. Normalmente, los estents pueden comprimirse o engastarse en un catéter para poder liberarse y desplegarse en una zona de tratamiento.

30 La liberación incluye la inserción del estent a través de pequeñas luces utilizando un catéter y su transporte a la zona de tratamiento. El despliegue incluye la expansión del estent a un diámetro mayor una vez que se encuentra en el lugar deseado. La intervención mecánica con estents ha reducido la tasa de reestenosis en comparación con la angioplastia con balón. No obstante, la reestenosis sigue siendo un problema importante. Cuando la reestenosis se produce en el segmento con estent, su tratamiento puede suponer un reto, puesto que las opciones clínicas son más limitadas que para aquellas lesiones que únicamente se trataron con un balón.

40 Los estents no solo se usan para la intervención mecánica, sino también como vehículos para proporcionar terapia biológica. La terapia biológica usa estents liberadores de fármacos para administrar localmente una sustancia terapéutica. La sustancia terapéutica también puede mitigar una respuesta biológica adversa ante la presencia del estent. Unas concentraciones eficaces en la zona tratada exigen una administración sistémica de fármacos, que a menudo produce efectos secundarios adversos o incluso tóxicos. La liberación local es un método de tratamiento preferido porque administra niveles de medicación totales menores que los métodos sistémicos, pero concentra el fármaco en una zona específica. Por tanto, la liberación local produce menos efectos secundarios y consigue mejores resultados.

50 Puede fabricarse un estent liberador de fármacos revistiendo la superficie de un armazón metálico o polimérico de un portador polimérico que incluye un agente o fármaco activo o bioactivo. El armazón polimérico también puede actuar como portador de un agente o fármaco activo.

55 El estent debe ser capaz de cumplir un número de requisitos de carácter mecánico. El estent debe poseer suficiente resistencia radial para poder resistir las cargas estructurales, en concreto, fuerzas de compresión radiales, a las que es sometido el estent al soportar las paredes de un vaso. Una vez que se expande, el estent debe proporcionar correctamente soporte luminal durante un tiempo necesario para el tratamiento a pesar de las diversas fuerzas que puedan ejercerse sobre el mismo, lo que incluye la carga cíclica inducida por los latidos del corazón. Asimismo, el estent debe poseer suficiente flexibilidad con una cierta resistencia a la fractura.

60 Los estents fabricados de materiales bioestables o no erosionables, tales como metales, se han convertido en el tratamiento de referencia para la intervención coronaria percutánea (ICP) así como en aplicaciones periféricas como, por ejemplo, la arteria femoral superficial (AFS), porque se ha demostrado que dichos estents son capaces de prevenir reestenosis y retrocesos tempranos y posteriores.

65 Para efectuar la curación de un vaso sanguíneo enfermo, la presencia del estent solo es necesaria durante un periodo limitado de tiempo. Existen determinadas desventajas para la presencia de un implante permanente en un vaso, tales como la distensibilidad desigual entre el estent y el vaso, y el riesgo de sufrir episodios embólicos.

Para paliar dichas desventajas, el estent puede fabricarse de materiales que se erosionen o desintegren mediante la exposición a condiciones en el interior del cuerpo. Por tanto, las partes erosionables del estent pueden desaparecer de la región del implante después de que termine el tratamiento, dejando un vaso curado. Los estents fabricados de materiales biodegradables, bioabsorbibles y/o bioerosionables, tales como polímeros bioabsorbibles, pueden diseñarse para que se erosionen por completo después de finalizada la necesidad clínica de los mismos.

Al igual que un estent permanente, un estent biodegradable debe cumplir unos requisitos de carácter mecánico dependientes del tiempo. Por ejemplo, debe proporcionar el paso libre durante un periodo mínimo de tiempo. Sin embargo, también es importante que un estent biodegradable se degrade por completo de la zona del implante en un periodo determinado de tiempo. Puede que un material biodegradable que pueda cumplir los requisitos mecánicos no posea el tiempo de degradación necesario o deseado. Asimismo, el tiempo de degradación necesario o deseado varía entre tipos de aplicaciones, es decir, coronarias o periféricas.

El documento EP 1 184 008 desvela: un estent para tratar una sección enferma de un vaso sanguíneo, que comprende: un armazón polimérico que consiste en poli(L-lactida), en donde la cristalinidad de la poli(L-lactida) varía entre 15-60 % y donde el peso molecular medio en peso de la poli(L-lactida) varía entre 70.000 y 400.000.

Sumario de la invención

La presente invención está orientada a un estent para mantener despejada y tratar una sección enferma de un vaso sanguíneo, que comprende: un armazón polimérico que comprende poli(L-lactida) y entre el 0,05 % en peso y 1,0 % en peso de monómero de L-lactida mezclado, dispersado o disuelto dentro del armazón, en donde la cristalinidad del armazón varía entre el 20-50 %, donde el peso molecular medio en número del armazón varía entre 60.000 y 300.000 g/mol, en relación con los estándares de poliestireno, y en donde el armazón está compuesto de un patrón de puntales, incluyendo el patrón puntales de enlace y una pluralidad de anillos cilíndricos conectados por los puntales de enlace.

El estent de acuerdo con la invención puede utilizarse en un método de tratamiento de una sección enferma de un vaso sanguíneo, que comprende: el despliegue de un estent de acuerdo con la invención en una sección enferma de un vaso sanguíneo, en donde el estent soporta la pared del vaso en, o cerca de, un diámetro de despliegue durante un periodo de soporte que va seguido de una reducción de la resistencia radial del estent de modo que el estent sea incapaz de soportar la pared del vaso, en donde el armazón se rompe y es absorbido por completo en el cuerpo humano.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa un estent a modo de ejemplo.

La Figura 2 representa un gráfico del comportamiento de degradación *in vitro* de un estent de PLLA con diferentes concentraciones de monómero de L-lactida.

La Figura 3 representa un gráfico de constantes de velocidad de degradación frente a una concentración de monómero de L-lactida basado en los datos de la Figura 2.

Descripción detallada de la invención

Las arterias coronarias se refieren por lo general a arterias que se ramifican de la aorta para suministrar sangre oxigenada al músculo cardíaco. Las arterias periféricas se refieren por lo general a vasos sanguíneos fuera del corazón y del cerebro.

Tanto en la enfermedad arterial coronaria como en la enfermedad arterial periférica, las arterias se endurecen y se estrechan o se vuelven estenóticas y restringen el flujo sanguíneo. En el caso de las arterias coronarias, se restringe el flujo sanguíneo al corazón, mientras que en las arterias periféricas se restringe el flujo sanguíneo que se dirige a los riñones, el estómago, los brazos, las piernas y los pies. El estrechamiento viene provocado por una acumulación de colesterol y otro material, llamado placa, en las paredes internas del vaso. Dichas partes estrechadas o estenóticas suelen denominarse lesiones. La enfermedad arterial también incluye la reaparición de la estenosis o la reestenosis que se produce tras un tratamiento de angioplastia. Aunque probablemente existen diversos mecanismos que causan reestenosis de las arterias, uno importante es la respuesta inflamatoria, que ocasiona la proliferación de tejidos alrededor de una zona de angioplastia. La respuesta inflamatoria puede estar provocada por la expansión del balón usado para abrir el vaso o, si se coloca un estent, por el material ajeno del propio estent.

Las realizaciones de la presente invención son de aplicación para el tratamiento de la enfermedad coronaria y periférica en arterias coronarias y diversos vasos periféricos, entre los que se incluye la arteria femoral superficial, la arteria ilíaca y la arteria carótida. Las realizaciones también son de aplicación a diversos tipos de estent, tales como los estents autoexpandibles y los estents expandibles por balón. Las realizaciones también son de aplicación a diversos diseños de estent, entre los que se incluyen estructuras de armazón formadas a

partir de tubos, estructuras de alambre y estructuras de malla tejida.

En realizaciones de la presente invención, un estent incluye una pluralidad de anillos cilíndricos conectados o acoplados con elementos de enlace. Cuando se despliegan en una sección de un vaso, los anillos cilíndricos resisten cargas y soportan la pared del vaso en un diámetro expandido o un intervalo de diámetro debido a fuerzas cíclicas en el vaso. La resistencia de carga se refiere a soportar la carga impuesta por fuerzas radiales dirigidas hacia dentro. Los elementos estructurales, tales como los elementos de enlace o puntales, no resisten cargas, y sirven para mantener la conectividad entre los anillos. Por ejemplo, un estent puede incluir un armazón compuesto de un patrón o red de elementos estructurales interconectados o puntales.

La Figura 1 representa una vista de un estent 100 a modo de ejemplo. En algunas realizaciones, un estent puede incluir un cuerpo, esqueleto o armazón que tenga un patrón o red de elementos estructurales interconectados 105. Puede que el estent 100 se forme a partir de un tubo (no mostrado). La Figura 1 ilustra características que son típicas de muchos patrones de estent, incluidos anillos cilíndricos 107 conectados por medio de elementos de enlace 110. Como se ha mencionado anteriormente, los anillos cilíndricos resisten cargas en el sentido de que proporcionan fuerza en dirección radial para soportar las paredes de un vaso. Los elementos de enlace sirven por lo general para mantener unidos los anillos cilíndricos.

El patrón estructural de la Figura 1 es meramente a modo de ejemplo y sirve para ilustrar la estructura básica y las características de un patrón de estent. Un estent como el estent 100 puede fabricarse a partir de un tubo polimérico o una lámina enrollando y uniendo la lámina para formar el tubo. Puede formarse un tubo o lámina mediante extrusión o moldeado por inyección. Un patrón de estent, tal como el mostrado en la Figura 1, puede formarse sobre un tubo o lámina con una técnica como el corte por láser o el grabado químico. El estent puede engastarse después en un balón o catéter para su liberación en una luz corporal.

El mecanismo predominante de degradación de un polímero biodegradable es la hidrólisis química de la cadena principal hidrolíticamente inestable. En un polímero de erosión en masa, el polímero se degrada químicamente y se pierde material de todo el volumen del polímero. Conforme el polímero se degrada, disminuye el peso molecular. La reducción de peso molecular viene seguida de una reducción de las propiedades mecánicas, y después de erosión o pérdida de masa. La disminución de las propiedades mecánicas finalmente da lugar a una pérdida de integridad mecánica, demostrada por la fragmentación del dispositivo. Se produce un ataque enzimático y la metabolización de los fragmentos, lo que da lugar a una pérdida rápida de masa del polímero.

El tratamiento de la enfermedad arterial con un estent de la presente invención presenta propiedades dependientes del tiempo una vez se implanta, que permiten el tratamiento y la curación de una sección enferma del vaso. En particular, el peso molecular, las propiedades mecánicas, la integridad mecánica y la masa cambian con el tiempo. Tras el despliegue en una arteria de una sección enferma, el estent soporta la sección en un diámetro aumentado durante un periodo de tiempo. Debido a una disminución del peso molecular, la resistencia radial se degrada hasta el punto de que el estent ya no puede soportar las paredes de la sección del vaso. La "resistencia radial" de un estent se define como la presión a la que un estent experimenta una deformación irreversible. La pérdida de resistencia radial va seguida de una reducción gradual de la integridad mecánica.

La integridad mecánica se refiere al tamaño, la forma y la conectividad de los elementos estructurales del estent. Por ejemplo, la forma se refiere a la forma generalmente tubular del estent formada por los anillos de forma cilíndrica conectados mediante los elementos de enlace del patrón. La integridad mecánica empieza a perderse cuando aparecen fracturas o se propagan por los elementos estructurales del estent debido a la degradación química (reducción del peso molecular). Cuando hay una rotura o pérdida de conectividad de los elementos estructurales, se produce una pérdida adicional de la integridad mecánica.

La necesidad clínica inicial de cualquier estent es que proporcione soporte mecánico para conservar el libre paso o mantener un vaso abierto en el diámetro de despliegue o cerca del mismo. El paso despejado proporcionado por el estent permite que el segmento con estent del vaso experimente una remodelación positiva en el diámetro desplegado aumentado. Al mantener despejado el segmento con estent en esta etapa, el estent previene la remodelación negativa. La remodelación se refiere por lo general a cambios estructurales en la pared del vaso que mejoran su capacidad para resistir cargas de modo que la pared del vaso en la sección con estent pueda mantener un diámetro aumentado en ausencia del soporte del estent. Se necesita un periodo de paso libre para obtener una remodelación positiva permanente.

Durante este periodo de tiempo, el estent inhibe o previene la función pulsátil natural del vaso. La estructura del estent evita el retroceso y mantiene una luz circular mientras que el vaso se remodela y se moldea hasta lograr el diámetro del estent, lo que corresponde a una remodelación positiva. Un retroceso temprano antes de que se produzca un modelado suficiente puede dar lugar a una remodelación negativa, que se refiere a un moldeo del estent hasta un diámetro significativamente inferior al diámetro original del estent, por ejemplo, un 50 % o menos que el diámetro de despliegue original.

Conforme se degrada el polímero del estent, disminuye la resistencia radial del estent y la carga del vaso se

transfiere gradualmente desde el estent a la pared del vaso remodelado. La remodelación de la pared del vaso continúa tras la pérdida de resistencia radial del estent. Antes de que el estent pierda integridad mecánica, es conveniente que los elementos estructurales del estent se incorporen a la pared del vaso por medio de una capa endotelial. A continuación, el estent se rompe, lo que permite la vasomoción. La pared del vaso continúa remodelándose a medida que el vaso se mueve debido a la vasomoción. Finalmente, el estent se erosiona por completo, dejando un vaso curado con un diámetro aumentado y que puede presentar una vasomoción igual o similar a una sección de vaso sana.

La poli(L-lactida) (PLLA) resulta atractiva como material de estent debido a su resistencia relativamente alta y a una rigidez a la temperatura del cuerpo humano, alrededor de 37 °C. Al tener una temperatura de transición vítrea de entre alrededor de 60 y 65 °C (*Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, marzo de 1998), permanece inflexible y rígida a la temperatura del cuerpo humano. Esta propiedad facilita la capacidad de un estent de mantener una luz en, o cerca de, un diámetro desplegado sin que se produzca un retroceso significativo.

La PLLA presenta un tiempo de degradación *in vitro* de hasta 3 años (*Medical Plastics and Biomaterials Magazine*, marzo de 1998; *Medical Device Manufacturing & Technology* 2005). El tiempo de degradación es el tiempo necesario para la pérdida de masa completa de una construcción de polímero, tal como un estent. El tiempo de degradación *in vivo* es más corto y depende del modelo animal. Además de un perfil de erosión, un estent de PLLA presenta perfiles asociados de peso molecular y de propiedad mecánica (por ejemplo, resistencia). Como se ha demostrado anteriormente, la dependencia del tiempo de las propiedades mecánicas y la integridad mecánica son importantes en el tratamiento de un vaso enfermo. Las propiedades de degradación de la PLLA no coinciden por lo general con lo que se necesita o desea para una aplicación de tratamiento concreta. Por ejemplo, es conveniente que un estent de PLLA tenga un tiempo de degradación de aproximadamente dos años (por ejemplo, de 22 a 26 meses) para una aplicación vascular coronaria, de aproximadamente dieciocho meses (por ejemplo, 16-20 meses) para una aplicación periférica (por ejemplo, arteria femoral superficial (AFS)) y menos de un año para aplicaciones nasales. Para aplicaciones coronarias y periféricas, la resistencia radial debería mantenerse entre uno y seis meses, en donde mantener la resistencia radial se refiere a la capacidad del estent de mantener la sección con estent a un diámetro de al menos un 50 % del diámetro desplegado original. Para aplicaciones coronarias y periféricas, el comienzo de la pérdida de integridad mecánica no debería producirse hasta al menos entre 2 y 4 meses, donde el comienzo de la pérdida de integridad mecánica corresponde a la rotura de los elementos estructurales.

Es conveniente adaptar un estent de PLLA a diversas aplicaciones, de modo que presente el comportamiento de degradación apropiado a cada aplicación, sin cambiar significativamente la composición del estent. Las realizaciones de la presente invención se refieren al ajuste del comportamiento de degradación dependiente del tiempo de un estent de PLLA mediante la inclusión de un monómero de L-lactida (LLA) en un cuerpo de estent compuesto de PLLA.

Las realizaciones del estent pueden incluir un cuerpo o armazón que está compuesto de PLLA con una pequeña cantidad dirigida de monómero de LLA. El cuerpo puede estar compuesto de una cantidad dirigida de LLA y el resto del cuerpo puede ser 100 % PLLA. De manera adicional, el cuerpo puede estar hecho de la cantidad dirigida de LLA, componentes adicionales y el resto del cuerpo de 100 % PLLA. El cuerpo puede ser 95 % en peso o superior y el resto del cuerpo la cantidad dirigida de LLA y, opcionalmente, los componentes adicionales. Los componentes adicionales pueden ser fármacos, polímeros o materiales de relleno, tales como partículas biocerámicas. La presente invención incluye realizaciones que excluyen componentes adicionales o que excluyen uno o más de los componentes adicionales mencionados anteriormente.

En realizaciones adicionales, el cuerpo de estent de PLLA puede incluir, de manera adicional o alternativa, D-lactida, meso-lactida, glicólido, ácido láctico o sus oligómeros con un Mn inferior a 1000 g/mol. La concentración de estos monómeros adicionales puede ser la misma que la de los desvelados para L-lactida.

El estent puede incluir además un revestimiento sobre el cuerpo o armazón. En una realización, el revestimiento puede ser una mezcla de polímero y fármaco. Por ejemplo, el revestimiento puede ser poli(DL-lactida) y el fármaco podría ser un antiproliferativo tal como everolimus. El revestimiento puede estar exento de monómero de LLA salvo la migración o difusión accidental de LLA dentro del revestimiento.

Los oligómeros de PLLA de peso molecular bajo también pueden aumentar la velocidad de degradación y ajustar en consecuencia el comportamiento de la degradación. No obstante, el aumento se debe principalmente a grupos terminales ácidos que actúan como catalizadores para aumentar la velocidad de degradación del PLLA. De este modo, cuanto mayor sea el oligómero, mayor será la fracción de peso de oligómero en la PLLA que se necesita. Por tanto, se necesita una fracción de peso de monómero de LLA mucho menor que la de un oligómero determinado para obtener un efecto similar al del oligómero. La fracción de peso alta de oligómero puede repercutir de manera negativa en las propiedades mecánicas del estent.

Se desconoce el efecto cualitativo y preciso de los monómeros de LLA en PLLA en el comportamiento de

- degradación. Por ejemplo, se desconoce la cantidad necesaria de monómero necesario para obtener el comportamiento de degradación deseado. Ello puede atribuirse al menos parcialmente al hecho de que el comportamiento de degradación de un estent hecho a partir de un poliéster degradable semicristalino, tal como PLLA, es una función compleja de diversas propiedades del material y el cuerpo de estent. Estas propiedades
- 5 incluyen la velocidad de hidrólisis intrínseca del polímero (es decir, las reacciones de corte en cadena de la estructura principal del polímero), el grado de cristalinidad, la morfología (tamaño y distribución de los dominios de cristalitas de la matriz amorfa), peso molecular (medido por la viscosidad inherente, el peso molecular medio en peso o en número) y parámetros del cuerpo de estent (patrón, dimensiones de los puntales).
- 10 Por lo general, un polímero semicristalino puede presentar una resistencia y tenacidad a la fractura insuficientes para proporcionar un tratamiento adecuado y seguro de un vaso sanguíneo. La fabricación del estent de la presente invención incluye un procesamiento que aumenta la resistencia y la tenacidad a la fractura del producto de estent final. Este procesamiento proporciona determinadas características que afectan al comportamiento de degradación, por ejemplo, la cristalinidad y la morfología. La resistencia y la tenacidad a la fractura aumentan
- 15 mediante una orientación biaxial inducida de polímeros en dirección circular o circunferencial y axial, un intervalo concreto del grado de cristalinidad y pequeñas cristalitas dispersadas.
- El estent está hecho a partir de un tubo de polímero de PLLA extrudido que se ha expandido radialmente y se ha estirado axialmente para proporcionar la orientación inducida. El tubo de polímero se expande mediante moldeo
- 20 por soplado, con un porcentaje de expansión radial de entre 200 % y 500 %, y un porcentaje de estiramiento axial de 20 % a 200 %. El tubo de PLLA extrudido presenta un porcentaje de estiramiento axial de 100 % a 400 %. El estent se forma a partir del tubo expandido cortando con láser el tubo en su estado expandido.
- De manera adicional, el proceso de moldeo por soplado se lleva a cabo de modo que dé lugar a pequeñas cristalitas dispersadas por una matriz amorfa. Antes de la expansión, el tubo se calienta hasta una temperatura
- 25 entre 65 °C y 75 °C para ocasionar la formación de cristalitas más pequeños que mejoran la tenacidad a la fractura. El tubo se enfría por debajo de la temperatura de transición vítrea (T_g) tras la expansión para evitar un mayor crecimiento de cristales. El grado de cristalinidad es de 20-50 %. Con una cristalinidad por debajo de un 20 %, puede que el cuerpo de estent no presente suficiente resistencia, mientras que con una cristalinidad superior a un 50 % puede que el cuerpo de estent sea demasiado quebradizo. El peso molecular medio en
- 30 número (M_n) de material de armazón del producto final (en g/mol) varía entre 60.000 y 300.000 o, más restringidamente, entre 80.000 y 200.000.
- Una sección transversal de un puntal a modo de ejemplo puede ser rectangular, por ejemplo, de 140 x 140 μm a
- 35 160 x 160 μm, o con una superficie transversal entre 20 000 y 25 000 μm².
- En una realización de la presente invención, el estent está compuesto de PLLA y menos de 1 % en peso de monómero de LLA. En una realización más preferida de la presente invención el estent incluye menos del 0,9 % en peso, menos del 0,7 % en peso, menos del 0,5 % en peso, menos del 0,4 % en peso, menos del 0,3 % en
- 40 peso, menos del 0,2 % en peso, o menos del 0,1 % en peso de monómero de LLA. Se espera que un contenido de LLA superior a 1 % en peso o superior a 2 % en peso dé lugar a un estent que no mantenga la resistencia radial ni la resistencia mecánica durante suficiente tiempo para lograr un tratamiento eficaz de una sección enferma de un vaso.
- 45 El monómero de LLA puede dispersarse en forma de polvo o de partículas concretas por la totalidad o parte de un cuerpo de estent. El tamaño de dichas partículas puede ser inferior a 100 nm, entre 100 nm y 1000 nm o superior a 1000 nm, donde el tamaño puede referirse al diámetro o a otra longitud característica. De manera alternativa, el monómero de LLA puede mezclarse o disolverse a nivel molecular con el PLLA.
- 50 A partir de estudios *in vitro* e *in vivo* de degradación de estents de PLLA con monómero L-lactida, analizados más adelante, se ha observado que el LLA proporciona un aumento drástico e inesperado de la velocidad de degradación del estent, en concreto, por encima de aproximadamente el 1 % en peso. Los estents que presentan composiciones de monómero por encima de aproximadamente el 1 % en peso de LLA pierden resistencia mecánica, pierden integridad mecánica y se erosionan demasiado rápido para lograr un tratamiento eficaz en
- 55 aplicaciones coronarias y periféricas. De manera adicional, la baja concentración de LLA resulta ventajosa porque el efecto del monómero dispersado en el polímero tiene un efecto nulo o mínimo en las propiedades mecánicas del polímero.
- De manera adicional, es importante que el monómero de LLA sea dispersado de manera uniforme, o
- 60 básicamente uniforme, por la PLLA del estent para proporcionar un comportamiento de degradación uniforme a través del cuerpo del estent. Se ha observado que, para concentraciones tan bajas de monómero de LLA, la uniformidad de la distribución depende en gran medida del modo de mezclar o dispersar la LLA. De este modo, las realizaciones adicionales incluyen un método de mezclar la LLA en el material de estent de PLLA.
- 65 Pueden usarse estudios de comportamiento de degradación *in vitro* e *in vivo* para evaluar la influencia de la concentración de monómero de LLA sobre el comportamiento de degradación de un estent de PLLA. Asimismo,

la influencia puede evaluarse utilizando modelos teóricos.

Un modelo de degradación hidrolítica para poliésteres alifáticos presenta la forma $Mn(t) = Mn(0) \exp(-Kt)$, en donde $Mn(t)$ es el peso molecular medio en número en un tiempo t , $Mn(0)$ es el peso molecular medio en número en $t=0$ y K es la constante de velocidad de degradación hidrolítica. Pitt, C.G., *J. of Applied Polymer Science* 26, 3779-3787 (1981); Pitt, C.G., *Biomaterials* 2, 215-220 (1981); Weir, N.A., *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: J. of Engineering in Medicine* 218, 307-319 (2004); Weir, N.A., *Part H: J. of Engineering in Medicine* 218, 321-330 (2004). Las hipótesis inherentes al modelo son razonables siempre que no se haya producido la pérdida de masa, ya que la pérdida de masa afectaría a las concentraciones de agua y a los grupos terminales carboxílicos de la muestra. La ecuación también puede escribirse del siguiente modo: $\ln[Mn(t)/Mn(0)] = -Kt$. Por tanto, al representar los datos para $Mn(t)/Mn(0)$ frente a t en un gráfico log-lineal, puede inferirse la velocidad de degradación hidrolítica a partir de la pendiente de los puntos de conexión.

Se han generado datos de degradación *in vitro* e *in vivo* para estents de PLLA con diferentes concentraciones de monómero de LLA para investigar su impacto en el comportamiento de degradación de un estent de PLLA. Los datos *in vivo* se obtuvieron utilizando un modelo animal. Los parámetros y el comportamiento que se han inspeccionado incluyen el Mn , la resistencia radial, la aparición de grietas o fracturas en los puntales del estent (integridad estructural/mecánica) y el tiempo de degradación. En todos los estudios, el estent se procesa como se describe en la presente memoria. Los parámetros de los estents se muestran en la Tabla 1 a continuación. Los estents incluían un revestimiento sobre un armazón compuesto de poli(DL-lactida) y Everolimus.

Tabla 1. Resumen de parámetros de estents en estudios de degradación

Característica	Valor
Polímero estructura principal (PLLA)	
Mw	180.000-200.000
Mn	90.000-100.000
Masa de estent (longitud 18 mm)	9,0 mg
Masa / unidad de longitud	0,5 mg /mm
Cristalinidad	45 % (medido por DSC)
Sección transversal puntal	150 micrómetros x 150 micrómetros
Espesor revestimiento	3 micrómetros
Masa revestimiento	308 μ g (1:1 polímero:Everolimus)
Polímero revestimiento	
Mw	66.000
Mn	39.000
Moldeo por soplado:	
Porcentaje de expansión radial	400 %
Porcentaje de alargamiento axial	20 %
Mecanizado por láser	120 fs láser

Los estudios *in vitro* se llevaron a cabo en una solución salina fosfatada (tampón PBS) a 37 °C. El Mn del estent se midió por GPC utilizando estándares de poliestireno. El modelo animal para los estudios *in vivo* fue mini cerdo de Yucatán.

En el estudio *in vitro*, la dependencia del Mn del tiempo se representa en forma de $\ln[Mn(t)/Mn(0)]$ frente al tiempo para evaluar la capacidad predictiva del modelo de degradación hidrolítica. El modelo se usa después para evaluar el efecto de LLA en la degradación de PLLA.

En los estudios *in vitro*, también se midió el Mn como función del tiempo para estents de PLLA que presentaban diferentes concentraciones de monómero de LLA. En dichos estudios, el monómero de LLA se añadió a la resina de PLLA de un modo descrito en la presente memoria. La Figura 2 representa un gráfico de $\ln[Mn(t)/Mn(0)]$ frente al tiempo de este conjunto para cuatro grupos de estents: nominal (0,05 % en peso de LLA), 0,2 % en peso de LLA, 0,55 % en peso de LLA, 1 % en peso de LLA y 3,3 % en peso de monómero de LLA en PLLA.

Los datos para cada concentración se introducen en una línea recta, cuya pendiente proporciona la constante de velocidad, K , del modelo de degradación. La constante de velocidad, K , para cada concentración de monómero de LLA aparece resumida en la Tabla 2 y en la Figura 3.

Tabla 2. Constante de velocidad K para el modelo de degradación a partir de datos *in vitro*

Grupo estent: % en peso de LLA	k ($\times 10^3$) (días ⁻¹)	R2
Nominal	1,9	0,962
0,2	3,0	0,972
0,55	7,2	0,969
1	13,4	0,960
3,3	48,8	0,989

El coeficiente de determinación, R2, se proporciona para cada grupo de datos para evaluar la previsibilidad del modelo de degradación lineal. Cuanto más cerca esté R2 de 1, más fiable será la capacidad predictiva del modelo. Los datos de la Tabla 2 muestran un efecto drástico e inesperado del contenido de monómero de LLA sobre la degradación del estent. Por ejemplo, cuando la concentración de LLA aumenta de cerca de 0 a 0,55 % en peso, K aumenta cerca de tres veces y, desde cerca de 0 a 1 % en peso, la constante de velocidad aumenta cerca de seis veces. Las diferencias en el cambio de peso molecular con el tiempo a medida que aumenta la concentración de LLA son igual de drásticas. La Tabla 3 muestra el porcentaje de descenso de Mn y el Mn en puntos en el tiempo en función de las predicciones del modelo para un 1 % en peso de LLA para el segundo conjunto de datos.

Tabla 3. Cambio de peso molecular con el tiempo para PLLA con un 1 % en peso de PLLA

Días	Descenso de Mn	Mn
20	23 %	77 k
40	41 %	59 k
60	55 %	45 k
80	65 %	35 k
120	80 %	20 k

Como se ha indicado anteriormente, la pérdida de integridad mecánica comienza antes que la pérdida de masa. Asimismo, la pérdida de resistencia radial se produce antes o al mismo tiempo que la pérdida de integridad mecánica. En el peso molecular de enmarañamiento, aproximadamente 17.000, el polímero ya no tiene propiedades mecánicas y se desintegra sometido a una carga aplicada. El estent pierde integridad mecánica mucho antes de llegar al peso molecular de enmarañamiento.

Como se ha indicado anteriormente, se espera que el comienzo de pérdida de masa *in vitro* sea un límite superior para la degradación *in vivo*, es decir, que la pérdida de masa empieza antes *in vivo*. Asimismo, el comienzo de pérdida de integridad mecánica y la pérdida de resistencia radial también podrían producirse antes *in vivo* que *in vitro*. La Tabla 4 muestra datos *in vivo* e *in vitro* de pérdida de masa para un estent de PLLA sin monómero de LLA. La diferencia en el tiempo en que comienza la pérdida de masa y la diferencia en el grado de pérdida es significativa.

Tabla 4. Comparación de pérdida de masa *in vitro* e *in vivo* para estent de PLLA sin monómero de LLA

Tiempo (meses)	Pérdida de masa <i>in vitro</i>	Pérdida de masa <i>in vivo</i>
9	0 %	20 %
12	0 %	30 %
18	-	35 %
21	9 %	-

Para aplicaciones coronarias y periféricas, se cree que la integridad mecánica debería permanecer intacta durante al menos entre 2 y 4 meses sin fracturas graves (por ejemplo, rotura de puntales) tras la implantación para permitir la incorporación del estent en la pared del vaso. De manera adicional, se cree que la resistencia radial debería mantenerse alrededor de 1 mes para prevenir una remodelación negativa. Se espera que la resistencia radial se pierda antes que la integridad mecánica y se espera que el comienzo de la pérdida de integridad mecánica se inicie antes de la pérdida de masa. El comienzo de la pérdida de integridad mecánica viene precedido de la formación de grietas en el estent. Por tanto, en función de estos datos *in vitro*, la concentración de LLA debería ser inferior al 1 % en peso para que el estent mantenga la resistencia radial y la integridad mecánica durante los tiempos deseados para aplicaciones coronarias y periféricas.

En otro conjunto de estudios *in vitro*, se estudiaron grupos de estents con cerca de 0 % en peso, 0,2 % en peso, 0,55 % en peso, 1 % en peso y alrededor de 3 % en peso de LLA en PLLA y se realizó su seguimiento a lo largo de un periodo de cuatro meses. En estos estudios, se realizó un seguimiento de la resistencia radial y la integridad del estent. La Tabla 5 resume el cambio observado en la resistencia radial y la integridad mecánica tras probar la resistencia radial de los diferentes grupos. Como se muestra en la Tabla 5, para cerca de 0 % en peso, 0,2 % en peso y 0,55 % en peso de LLA, la resistencia radial se mantiene hasta pasados 4 meses y no se observaron fracturas hasta pasados 4 meses. Para el 1 % en peso de LLA, la resistencia radial mostró una disminución constante de entre aproximadamente 1 mes y medio y alrededor de 3 meses. El descenso de resistencia radial podría producirse antes *in vivo*. De manera adicional, las fracturas significativas a solo 42 días indican una pérdida temprana de resistencia radial e integridad mecánica. Estos resultados indican que un estent

con más de 1 % en peso de LLA es, con toda probabilidad, poco adecuado para aplicaciones coronarias o periféricas. El descenso de resistencia radial y las fracturas significativas en el estent con aproximadamente un 3 % de LLA indican que un estent de PLLA con esta concentración es totalmente inadecuado.

5 Tabla 5. Resistencia radial e integridad mecánica de estents de PLLA con diferente contenido de monómero de LLA

Contenido de LLA (% en peso)	Resistencia radial	Integridad mecánica
0,05	se mantiene hasta pasados 4 meses (126 días)	sin fracturas hasta pasados 4 meses (126 días)
0,2	se mantiene hasta pasados 4 meses (126 días)	sin fracturas hasta pasados 4 meses (126 días)
0,55	se mantiene hasta pasados 4 meses (126 días)	sin fracturas hasta pasados 4 meses (126 días)
1,0	disminución constante entre <1 mes y medio y alrededor de 3 meses	se observaron segmentos de estent en pedazos a los 42 días
< 3	disminución constante empezando a alrededor de las 2 semanas	se observaron segmentos de estent en pedazos a los 14 días

10 Se han obtenido resultados preclínicos *in vivo* (animales) de grupos de estent con 0 % en peso, 0,1 % en peso, 0,4 % en peso de LLA, aproximadamente 0,6 % en peso de LLA, 1 % en peso de LLA y 3,8 % en peso de LLA hasta 28 días tras la implantación. Para estents con 0,4 % en peso de LLA y aproximadamente 0,6 % no se observaron fracturas a los 28 días tras la implantación. Para estents con 1 % en peso de LLA, se observaron fracturas a los 28 días tras la implantación. Para estents con 3,8 % en peso de LLA, hubo fracturas significativas solo a los 7 días y el estent se rompió en pedazos tras 28 días.

15 El inventor ha observado que la formación de un tubo de PLLA que tenga por objeto tener entre el 0,05 – 0,5 % en peso de LLA por la mezcla mecánica de la cantidad necesaria de LLA en PLLA no da lugar a tubos con una mezcla uniforme de LLA. Se observaron grandes variaciones de la concentración de LLA entre estents formados a partir de tubos de este modo.

20 Se proporcionan dos métodos que dan lugar a una mezcla uniforme con una concentración constante de monómero de LLA en diferentes tubos y estents fabricados a partir de los mismos. El primer método incluye la realización de una mezcla madre de mezcla de PLLA y LLA con concentraciones de LLA superiores a la concentración objetivo. La mezcla madre se realiza al disolver LLA y PLLA en un disolvente como cloroformo. El cloroformo se evapora para formar la mezcla madre que es una mezcla uniforme de PLLA y LLA. A continuación, la mezcla madre se mezcla mediante procesamiento por fusión, tal como en una extrusora, con una cantidad suficiente de PLLA para obtener la concentración objetivo de LLA. El método se ilustra mediante el siguiente ejemplo:

30 Etapa 1: se disuelven 2g de monómero de LLA y 8 g de PLLA en 400 ml de cloroformo
 Etapa 2: se evapora cloroformo para formar una mezcla uniforme de PLLA y LLA con 25 % en peso de LLA.
 Etapa 3: se mezcla 25 % en peso de mezcla de LLA en una extrusora con 4 kg de PLLA para obtener 0,5 % en peso de LLA en PLLA.

35 El segundo método de preparación de una mezcla uniforme de LLA en PLLA incluye la disolución de LLA en un disolvente tal como cloroformo para formar una solución y la pulverización de la solución en sedimentos de PLLA. El disolvente se retira dejando el LLA depositado en los sedimentos de PLLA. Los sedimentos de PLLA se procesan por fusión en una extrusora, por ejemplo, para formar tubos con la concentración objetivo de LLA en PLLA. El método se ilustra mediante el siguiente ejemplo:

40 Etapa 1: se disuelven 0,5 g de LLA en 100 ml de metanol anhidro para formar una solución.
 Etapa 2: se pulveriza la solución en 1 kg de sedimentos de PLLA y se agita.
 Etapa 3: se colocan los sedimentos en una estufa de vacío para retirar el disolvente.
 Etapa 4: se colocan los sedimentos en una extrusora y se forma un tubo con 0,5 % en peso de LLA.

REIVINDICACIONES

1. Un estent para mantener despejada y tratar una sección enferma de un vaso sanguíneo, que comprende:
 - 5 un armazón polimérico que comprende poli(L-lactida) y entre el 0,05 y el 1,0 % en peso de monómero de L-lactida mezclado, dispersado o disuelto dentro del armazón, en donde la cristalinidad del armazón varía entre el 20-50 %, en donde el peso molecular medio en número del armazón varía entre 60.000 y 300.000 g/mol, en relación con los estándares de poliestireno, y
 - 10 en donde el armazón está compuesto de un patrón de puntales, incluyendo el patrón puntales de enlace y una pluralidad de anillos cilíndricos conectados por los puntales de enlace.
2. El estent de la reivindicación 1, en donde el armazón comprende más del 95 % en peso de poli(L-lactida).
- 15 3. El estent de la reivindicación 1, en donde los puntales presentan una sección transversal rectangular, variando el área transversal entre 20.000 y 25.000 μm^2 .
4. El estent de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el armazón tiene una orientación en cadena de polímeros inducida mediante la expansión radial de un tubo de entre el 200-500 % y la formación del estent a partir del mismo.
- 20 5. El estent de las reivindicaciones 1-4, en donde el monómero de L-lactida está en forma de partículas con un tamaño de entre 100 y 1000 nm.
- 25 6. El estent de las reivindicaciones 1-5, en donde el armazón comprende componentes adicionales seleccionados a partir de un fármaco, un polímero y un material de relleno.

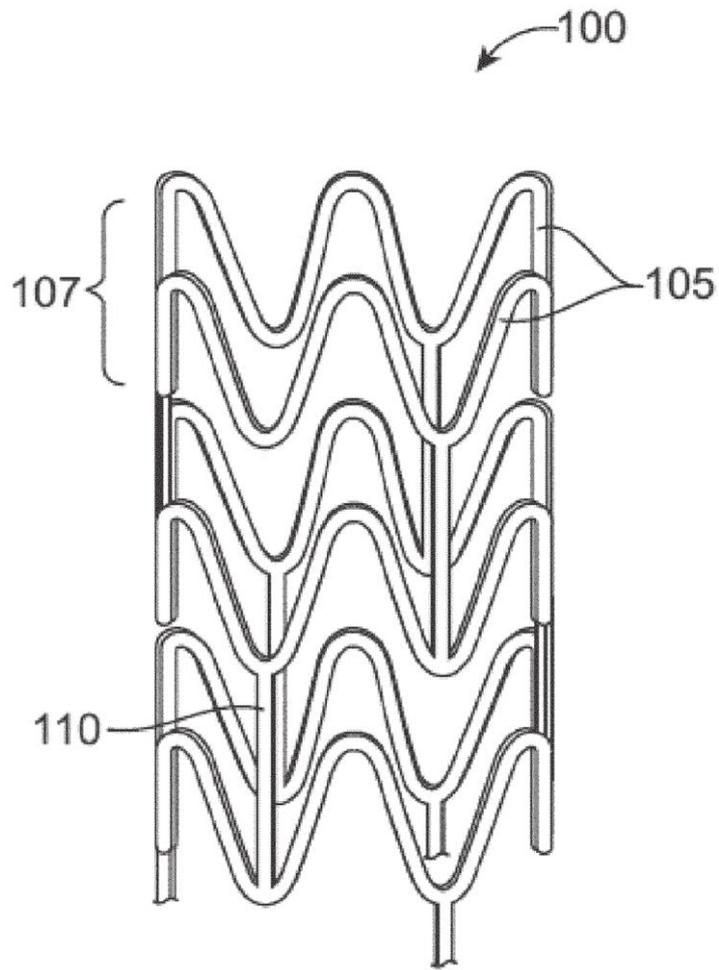


FIG. 1

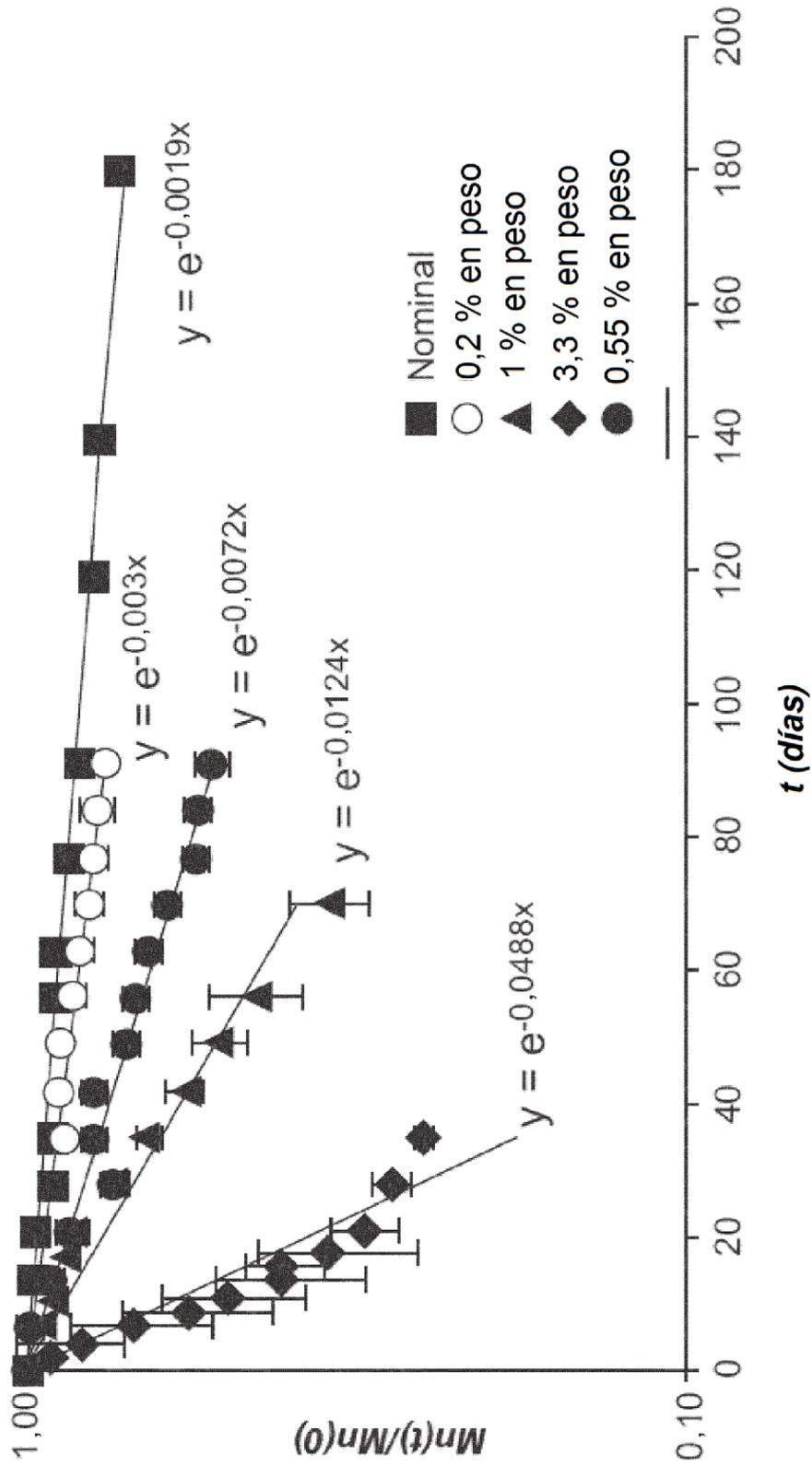


FIG. 2

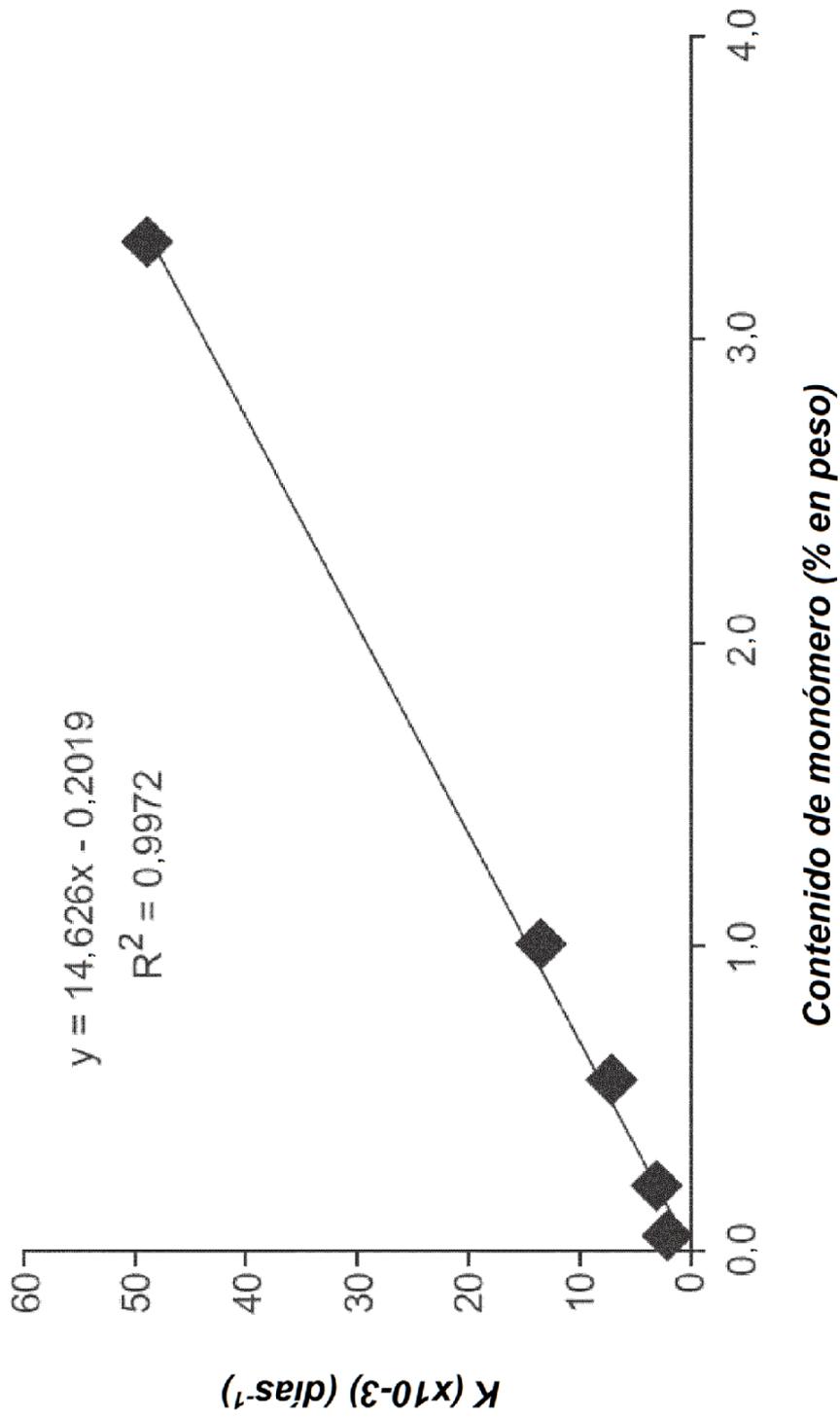


FIG. 3