

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 119**

51 Int. Cl.:

B29C 55/26 (2006.01)

A61F 2/82 (2013.01)

A61L 31/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2013 PCT/GB2013/052499**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14045068**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2013 E 13771185 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2909003**

54 Título: **Método para producir un tubo para su uso en la formación de un stent**

30 Prioridad:

24.09.2012 GB 201217018
24.09.2012 US 201261704795 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2018

73 Titular/es:

ARTERIUS LIMITED (100.0%)
Mayesbrook House, Lawnswood Business Park,
Redvers Close
Leeds LS16 6QY, GB

72 Inventor/es:

AL-LAMEE, KADEM;
KELLY, ADRIAN;
COATES, PHILIP D;
THOMPSON, GLEN P y
CATON-ROSE, PHIL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 674 119 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para producir un tubo para su uso en la formación de un *stent*.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a métodos para fabricar un tubo que comprende un material polimérico apropiado para su uso como un *stent*.

Antecedentes

La enumeración o descripción de un documento publicado, de manera aparente, previamente en la presente memoria descriptiva no debe tomarse, necesariamente, como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o de conocimiento general común.

10 Existen muchas situaciones médicas donde es necesario o deseable implantar un *stent* en un paciente con el fin de evitar o contrarrestar una constricción en un vaso sanguíneo o conducto que ocurre de forma natural. En el presente contexto, un "*stent*" es una estructura tubular artificial que puede aplicar fuerza radialmente hacia afuera en un vaso o conducto de un paciente con el fin de mantener la permeabilidad del vaso o conducto y permitir que el fluido fluya a través de dicho vaso o conducto.

15 Uno de los principales usos de los *stents* tiene lugar en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, que constituyen una de las principales causas de mortalidad en el mundo desarrollado. La enfermedad coronaria es de mayor preocupación y los pacientes que tienen dicha enfermedad tienen, normalmente, una estenosis en una o más de las arterias coronarias. Un tratamiento es el *stent* coronario, el cual implica la colocación de un *stent* en el sitio de cierre agudo de la arteria. Se ha demostrado que este tipo de procedimiento es eficaz en la restauración de la permeabilidad del vaso y reducción de la isquemia miocárdica.

20

Los *stents* también se usan comúnmente en el tratamiento de otras condiciones causadas por la estenosis de la vasculatura, por ejemplo, la enfermedad arterial periférica e hipertensión renovascular.

25 La tecnología de *stent* actual se basa en el uso de *stents* permanentes fabricados con metales resistentes a la corrosión como, por ejemplo, acero inoxidable 316L, o aleaciones de metales como, por ejemplo, cromo-cobalto o nitinol. La resistencia inherente de los metales significa que los *stents* fabricados con dichos tubos metálicos pueden adoptar un bajo perfil mientras exhiben la resistencia radial que se necesita para mantener la permeabilidad del vaso (a saber, mantener el vaso en un estado abierto y no obstruido) mientras retiene un bajo perfil. El perfil de un *stent* se comprenderá en relación con sus dimensiones físicas, en particular, su grosor de pared y diámetro.

30 Sin embargo, a pesar de sus características de bajo perfil y resistencia radial, hay un número de desventajas asociadas al uso de implantes metálicos permanentes. En particular, la exposición de los *stents* metálicos que se usan actualmente a la sangre que fluye puede resultar en la formación de trombos, proliferación celular del músculo liso y oclusión trombótica aguda del *stent*. Además, los *stents* metálicos tienen desventajas específicas que limitan su uso generalizado a lo largo del cuerpo. Dichas limitaciones incluyen disfunción endotelial a largo plazo, reendotelización retardada, trombogenicidad, irritación física permanente, reacciones locales inflamatorias crónicas,

35 incompatibilidades en el comportamiento mecánico entre áreas de vasos con *stent* y sin *stent*, incapacidad para adaptarse al crecimiento en pacientes jóvenes y características significativamente no permisivas o desventajosas para la revascularización quirúrgica posterior.

El principal efecto de la implantación de un *stent* se provee por su efecto de andamio, que se requiere para durar entre 6 a 12 meses, durante cuyo tiempo la permeabilidad del vaso puede restablecerse a niveles cercanos a normales. Después de dicho período, la presencia de un *stent* dentro del vaso no provee, en general, efectos

40 beneficios en el largo plazo con respecto a su rol de estructura de soporte.

A la luz de las desventajas asociadas a los *stents* metálicos permanentes, el consenso general entre los médicos profesionales en los últimos años ha sido el deseo de alejarse del uso de *stents* permanentes y moverse hacia el uso de *stents* biodegradables no permanentes.

45 Para que el uso de *stents* biodegradables se lleve a cabo en un entorno clínico, estos deben poseer lo siguiente: (1) Resistencia mecánica - el *stent* biodegradable debe exhibir una resistencia mecánica que se aproxime a la de los *stents* metálicos de modo que pueda retener un bajo perfil, al mismo tiempo, pueda soportar las presiones radiales ejercidas sobre aquel en el entorno del vaso; (2) Perfil de degradación óptimo - el *stent* debe permanecer en el lugar y mantener su integridad estructural el tiempo suficiente para que la permeabilidad del vaso se restablezca. Sin embargo, una vez que la tarea de soportar el vaso se ha logrado, la degradación del *stent* necesita ser

50 razonablemente rápida para evitar el comienzo de cualquier efecto secundario no deseado. Debe notarse que el presente acto de equilibrio no es tan trivial como parece al principio; y (3) Biocompatibilidad - los productos de degradación de muchos compuestos bioabsorbibles pueden provocar respuestas inmunes inflamatorias. Por lo tanto, los materiales que comprenden el *stent* y sus productos de degradación deben ser biocompatibles en que no

55 provocan dichas respuestas.

- Muchos *stents* biodegradables están experimentando un desarrollo y un número de *stents* totalmente biodegradables se están examinando actualmente en un número de ensayos clínicos. Además de adoptar puramente un rol de soporte dentro del vaso, muchos *stents* biodegradables también se diseñan para liberar fármacos. Dichos *stents* se han evaluado en ensayos clínicos e incluyen el *stent* BVS de Abbott (Ormiston J.A., y otros *Lancet*, 2008, 371, p 899-907) y el *stent* de magnesio de Biotronic (Erbel R., y otros *Lancet*, 2007, 369, p 1869-1875). A modo de ejemplo específico, el *stent* BVS de Abbott se fabrica con un poliéster biodegradable derivado de ácido láctico (ácido poli-L-láctico, PLLA) con un recubrimiento que controla la liberación del fármaco everolimus para evitar el rechazo y la reobstrucción. Un ejemplo de un *stent* biodegradable no liberador de fármacos es el *stent* Igaki-Tamai de Igaki Medical (Tamai H., y otros *Circulation*, 2000, 102, p 399-404), que también se fabrica con PLLA.
- Para que los *stents* funcionen de forma eficaz, deben tener una resistencia radial capaz de soportar las fuerzas compresivas radiales ejercidas por la pared luminal de un vaso sanguíneo. Además, deben exhibir suficiente flexibilidad para permitir presionar un catéter con balón para el trayecto a través de la complicada red vascular al sitio de despliegue y para la expansión en dicho sitio de despliegue.
- Los *stents* temporales se han fabricado con tubos metálicos biodegradables, por ejemplo, el *stent* de magnesio de Biotronic. Dicho *stent* es un *stent* tubular ranurado cortado con láser a partir de un tubo de una aleación de magnesio biodegradable. Al igual que los *stents* de acero inoxidable permanentes, este tiene un bajo retroceso elástico, con mínimo acortamiento después del inflado. A pesar de tener dichas propiedades, solo se ha observado un éxito limitado en los ensayos clínicos. Ello se ha atribuido parcialmente a la velocidad relativamente rápida de degradación de 60 a 90 días.
- Dados los problemas asociados a la rápida degradación de dichos *stents* metálicos biodegradables, los *stents* fabricados con tubos poliméricos biodegradables son atractivos. En primer lugar, una miríada de materiales poliméricos ya se conoce en la técnica en comparación con metales biodegradables, que se encuentran esencialmente limitados al uso de magnesio y hierro. En segundo lugar, las velocidades de degradación de los polímeros biodegradables se encuentran en el rango de meses y años y entonces son, en general, más lentas que las de los metales biodegradables, que se miden, en general, en semanas. Además, es posible alterar la velocidad de degradación de un material polimérico para adaptarse a las necesidades específicas mediante el ajuste de la composición del polímero o mezcla de polímeros usada. Sin embargo, a pesar de dichas ventajas, existe un número de problemas que necesitan superarse con el fin de hacer de los *stents* fabricados con polímeros biodegradables una alternativa viable a los *stents* metálicos.
- Las propiedades inherentes de los metales significa que son ideales para producir *stents* de bajo perfil que exhiben la resistencia radial requerida para mantener el lumen del vaso sanguíneo abierto. En comparación con los metales y las aleaciones de metales, los polímeros tienen una relación resistencia/peso inferior. Por lo tanto, si un *stent* polimérico se compara con un *stent* metálico que tiene un tamaño de ranura/malla y un grosor de soporte/pared similares, este carece de la resistencia mecánica requerida para soportar las fuerzas radiales ejercidas sobre este por la pared de un vaso sanguíneo. Existen varias soluciones para compensar dicho diferencial de resistencia, aunque ninguna es ideal.
- La resistencia radial de un *stent* polimérico puede aumentarse mediante la reducción del tamaño de las celdas de la malla. Sin embargo, el problema de reducir el tamaño de la celda es que la flexibilidad del *stent* se reduce, lo cual puede dificultar la implantación del *stent* debido a que los vasos sanguíneos no son perfectamente cilíndricos en forma y, por consiguiente, la conformación natural de un vaso sanguíneo puede perderse cuando el *stent* se implanta.
- La resistencia radial también puede mejorarse mediante el aumento del grosor de los soportes de pared del *stent*. Sin embargo, ello aumenta el perfil del *stent* y existe evidencia que sugiere que tener soportes más gruesos en un *stent* de malla resulta en una mayor probabilidad de reestenosis después de la implantación del *stent*.
- Por lo tanto, es altamente deseable producir tubos fabricados con un material biodegradable con características de resistencia mecánica de modo que puedan moldearse en un *stent* que tiene un tamaño de malla y soporte similar común entre los *stents* metálicos permanentes que se usan actualmente en la clínica.
- Los tubos poliméricos formados mediante la extrusión de un polímero fundido a partir de, por ejemplo, un extrusor de un solo husillo o de doble husillo, exhibe la alineación mínima de las moléculas del polímero. La alineación de dichas moléculas tanto en la dirección radial como axial mejora las propiedades generales del tubo. Un número de técnicas como, por ejemplo, el moldeo por soplado y estirado a estampa, pueden deformar el tubo polimérico para inducir la orientación molecular de las moléculas de polímeros, ya sea de manera uniaxial o biaxial y, por consiguiente, reforzar dicho tubo.
- En el contexto de los tubos de polímeros, el moldeo por soplado es un proceso por el cual un tubo, fijado en ambos extremos por alguna forma de sujeción y mantenido dentro de un molde cilíndrico, se calienta a una temperatura entre su temperatura de transición vítrea y temperatura de fusión. Con el fin de lograr el diámetro objetivo, se bombea entonces gas a través del tubo caliente para empujar las paredes del tubo contra el límite creado por el molde.

El moldeo por soplado se ha usado previamente para fabricar tubos poliméricos para su uso en *stents* biodegradables. Para ejemplos de técnicas de moldeo por soplado, es preciso ver los documentos US 2010/00258894 A1, US 2010/0198331 A1, US 7,971,333 B2 y US 2011/0062638 A1. Dada la naturaleza de dichas técnicas de moldeo por soplado, estas no pueden producir tubos con el tamaño requerido para los *stents* de una manera continua. Además, existe una cantidad considerable de material de desecho retenido en el medio de fijación.

El estirado a estampa es un proceso por el cual un material polimérico se calienta a una temperatura entre su temperatura de transición vítrea y temperatura de fusión, y se tira de él a través de una estampa para cambiar su área de sección transversal. La deformación durante dicho cambio en el área de sección transversal provoca la orientación y alineación de las moléculas de polímeros que proveen mejoras en términos de resistencia y rigidez. A diferencia de las técnicas de moldeo por soplado, el estirado a estampa puede también producir tubos de manera continua debido a que el proceso no requiere que el tubo se fije en ambos extremos. Sin embargo, el estirado a estampa nunca se ha usado para producir tubos que puedan usarse para *stents*.

En el documento US 4,801,419, un proceso de estirado a estampa se ha usado para producir tubos poliméricos orientados. En un ejemplo, la longitud de un tubo de PVC implastificado con pared gruesa que tiene un diámetro interior de 32 mm y un diámetro exterior de 42 mm se ha estirado en el cono de expansión de un mandril y a través de una estampa, para proveer un tubo estirado a estampa con un grosor de pared de 3,7 mm. De forma similar, el tubo que tiene un grosor de pared de 0,225 mm se ha producido en el documento US 5,650,114, mediante la deformación de un tubo en un (mandril) anterior de expansión. Los tubos resultantes producidos por dichos métodos son útiles en los campos de tuberías de gas, etc., pero no son apropiados para su uso en la fabricación de *stents* debido a su gran tamaño. El documento US 2007/207186 A1 se refiere a un material expandido para su uso en la construcción de injertos, *stents* e injertos de *stents*.

El estirado a estampa es un proceso térmico. Por lo tanto, el escalonamiento de dichos procesos, en particular, la reducción de escala, no es trivial debido a las diferencias en volúmenes, áreas de superficie y velocidades de transferencia de calor implicadas. Los materiales poliméricos que se usan en *stents* biorreabsorbibles son altamente sensibles a la temperatura y humedad, lo cual aumenta la dificultad de producir tubos apropiados para su uso en *stents* mediante el estirado a estampa. Ello es opuesto al plástico apto para tubos convencional usado en los procesos de estirado a estampa mencionados más arriba.

Normalmente, los *stents* se fabrican con tubos poliméricos mediante el uso de un láser para cortar la pared del tubo para crear la estructura de andamio tipo malla requerida de un *stent*. Dado que el corte con láser puede ser particularmente sensible a las fluctuaciones en el grosor de la pared del tubo, el tubo debe tener una forma uniforme y un grosor de pared coherente a lo largo de su longitud para que el proceso sea exitoso. Mientras el moldeo por soplado puede lograr las dimensiones uniformes requeridas sin dificultades significativas, la uniformidad es difícil de conseguir con técnicas de estirado a estampa.

Según lo descrito más arriba, un proceso de estirado a estampa que produce, de forma coherente, tubos que tienen las dimensiones apropiadas para su uso en un *stent*, a saber, un grosor de pared de menos de 150 micrones y un diámetro exterior de 1-3 mm, será útil dado que dicha técnica no se ha descrito.

Por lo tanto, para abordar los problemas mencionados más arriba, los presentes inventores han concebido un método de estirado a estampa para la producción de tubos poliméricos para su uso en *stents*, dichos tubos teniendo características de resistencia mecánica y forma óptimas, o de otro modo mejoradas.

La descripción de más arriba se ha centrado en los tubos para su uso en *stents* coronarios, periféricos, cardioráxicos y neurovasculares pero se comprenderá que la presente invención no se encuentra limitada a ello. Los tubos para *stents* diferentes de los *stents* vasculares como, por ejemplo, tubos para *stents* ureterales, uretrales, duodenales, colónicos y biliares también son relevantes para la invención actual.

Compendio de la invención

Para no dejar lugar a dudas, cuando se usa en la presente memoria, cualquier rango presentado es inclusivo del valor inicial y final del rango.

Según la presente invención, se provee un método para producir un tubo para su uso en la formación de un *stent*, dicho método comprendiendo:

deformar un tubo de polímero termoplástico orientable en la fase sólida mediante su estirado en un mandril y, de forma opcional, a través de una estampa, donde el mandril tiene un extremo inicial y un extremo de salida y la estampa tiene un lado de entrada y un lado de salida, en donde:

un mecanismo de estirado aplica una tensión de estirado al tubo desde el extremo de salida del mandril y, de forma opcional, el lado de salida de la estampa, dicha tensión siendo insuficiente para provocar un fallo de tracción del tubo pero suficiente para deformar el tubo y, de esta manera, estirar el tubo en el mandril y, de forma opcional, a través de la estampa en la fase sólida para inducir la orientación uniaxial o biaxial del polímero;

recoger el tubo deformado del extremo de salida del mandril y, de forma opcional, del lado de salida de la estampa;

en donde el tubo de polímero termoplástico orientable tiene un diámetro interior de 0,5 mm a 4,0 mm y un diámetro exterior de 0,9 mm a 15 mm; y

el diámetro del mandril en su punto más ancho es de 0,01 a 15 mm.

- 5 Cuando se usa en la presente memoria, el término "termoplástico" se refiere a un polímero que se convierte en flexible o moldeable por encima de una temperatura específica (p.ej., su temperatura de fusión de los cristales), y vuelve a un estado sólido tras enfriarse por debajo de dicha temperatura específica.

10 En ciertas realizaciones, el peso molecular (M_w) del tubo de polímero termoplástico orientable es de 10.000 a 10.000.000 g/mol, como, por ejemplo, de 10.000 a 5.000.000 g/mol, de 40.000 a 3.000.000 g/mol, de 43.000 a 2.600.000 g/mol, de 100.000 a 1.000.000 g/mol, de 200.000 a 600.000 g/mol, de 225.000 a 500.000 g/mol, de 250.000 a 450.000 g/mol, y de 400.000 a 450.000 g/mol (p.ej., 425.000 g/mol).

En otras realizaciones de la invención, el tubo de polímero termoplástico orientable se encuentra a una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea (T_g) y por debajo de la temperatura de fusión (T_m) del polímero termoplástico cuando se usa en el método descrito en la presente memoria.

- 15 Cuando se usa en la presente memoria, el término "temperatura de transición vítrea" se refiere a la temperatura a la cual un polímero pasa de su estado duro a un estado flexible o tipo goma.

Cuando se usa en la presente memoria, el término "temperatura de fusión" se refiere a la temperatura a la cual el polímero se licúa a un estado fundido.

20 De manera alternativa o adicional, cuando se usa en la presente memoria, T_m es el punto de fusión cristalino del polímero, que es la temperatura a la cual los cristales se funden y el polímero cristalino se parece a un polímero amorfo, que no tiene un orden de corto alcance.

En realizaciones adicionales, el tubo de polímero termoplástico orientable se encuentra a una temperatura de 40 °C a 150 °C, como, por ejemplo, de 60 °C a 120 °C, de 70 °C a 100 °C, o de 75 °C a 95 °C (p.ej. 85 °C o 90 °C).

25 En otras realizaciones, el grosor de pared resultante del tubo es de 75 a 150 micrones, como, por ejemplo, de 90 a 110 micrones (p.ej., 100 micrones), o de 110 a 150 micrones. En otras realizaciones, el grosor de pared resultante es de 75 a 300 micrones.

En realizaciones de la presente invención, el área en sección transversal de volumen del tubo polimérico se reduce mediante el estirado del tubo polimérico en el mandril y/o a través de la estampa.

30 Cuando se usa en la presente memoria, el término "área en sección transversal de volumen" significa el área de volumen del tubo sustancialmente normal para su eje longitudinal.

Realizaciones adicionales incluyen un método en donde el tubo de polímero termoplástico orientable no está, esencialmente, orientado antes de la deformación.

35 En incluso otras realizaciones adicionales de la presente invención, el tubo de polímero termoplástico orientable usado en el método tiene una porción de extremo y el mecanismo de estirado comprende un arrastre que comprende un mecanismo de sujeción en el cual la porción de extremo se sujeta.

En una realización de la presente invención, el tubo de polímero termoplástico se extruye de un polímero fundido.

El tubo de polímero termoplástico orientable usado en el método de la presente invención tiene un diámetro interior de 0,5 a 4,0 mm, y un diámetro exterior de 0,9 mm a 15 mm, como, por ejemplo, un diámetro interior de 1,0 a 1,8 mm (p.ej., 1,2 mm) y un diámetro exterior de 1,5 mm a 3,0 mm (p.ej. 2,4 mm).

40 En una realización adicional, el tubo de polímero termoplástico orientable usado en el método de la presente invención tiene un grosor de pared de 0,1 mm a 4,5 mm, como, por ejemplo, de 0,1 mm a 1,0 mm, de 0,2 mm a 0,8 mm, de 0,3 mm a 0,8 mm o de 0,4 a 0,8 mm.

En otra realización, el tubo de polímero termoplástico orientable es biorreabsorbible.

45 En otras realizaciones, el tubo de polímero termoplástico comprende material polimérico en donde el material polimérico es albúmina, colágeno, ácido hialurónico y sus derivados, alginato de sodio y sus derivados, quitosano y sus derivados, gelatina, almidón, polímeros celulósicos, caseína, dextrano y sus derivados, polisacáridos, fibrinógeno, poli(valerolactona), polidioxanona, y copolímeros de láctido y 1,4-dioxano-2-ona, poli(hidroxi-butilato), poli(hidroxi-valerato), copolímeros de poli(hidroxi-butilato-co-hidroxi-valerato), poli(alquilo carbonato), poli(ortoésteres), policarbonatos y poliariatos basados en tirosina, poli(tereftalato de polietileno), poli(anhídridos), poli(éster-amidas), polifosfacenos, poli(amino ácidos), ácido poli-L-láctico (PLLA), ácido poli-D,L-láctico (PDLLA), ácido poliglicólico

- (PGA), copolímeros de ácido poliláctico, ácido poliglicólico (PLGA), policaprolactona, poli(4-hidroxitirato) (P4HB), polidioxanona, poli(carbonato de trimetileno), poli(hidroxitirato-hidroxitirato), poliortoéster; poli(éster amidas), poli(orto-ésteres), polianhídridos, poli(anhídrido-co-imida), poli(fumarato de propileno), pseudopoli(aminoácido), poli(cianoacrilatos de alquilo), polifosfacenos, y polifosfoéster, como, por ejemplo, poli(D,L-láctido), poli(glicólido) o copolímeros y/o mezclas de ellos (p.ej., poli(L-láctido)).
- 5 En una realización adicional, el polímero termoplástico es poli(L-láctido), poli(D,L-láctido) o poli(glicólido) o copolímeros y/o mezclas de ellos, como, por ejemplo, poli(L-láctido).
- El diámetro del mandril en su punto más ancho es de 0,01 mm a 15 mm, como, por ejemplo, de 0,1 mm a 10 mm, de 1 mm a 5 mm, o de 2 mm a 3 mm (p.ej., 2,2 mm).
- 10 El diámetro del mandril en su punto más ancho puede ser de 0,1 mm a 10 mm, de 1 mm a 5 mm, de 1 mm a 4 mm, de 1,50 mm a 3,00 mm, de 1,80 mm a 2,60 mm (p.ej., 1,84 mm o 1,85 mm), o de 2,00 mm a 2,60 mm (p.ej. 2,01 mm, 2,18 mm o 2,20 mm).
- Cuando se usa en la presente memoria, el término "mandril" se interpretará como intercambiable con el término "cabezal de mandril".
- 15 En otras realizaciones, el extremo inicial (frontal) del mandril es cónico y/o el extremo de salida (final) del mandril es cónico.
- En una realización adicional, el ángulo de inclinación de la conicidad del extremo inicial y/o de salida del mandril es de 5 a 60 grados, como, por ejemplo, de 10 a 30 grados, y de 10 a 20 grados (p.ej., 15 grados).
- 20 Cuando se usa en la presente memoria, el término "ángulo de inclinación" se usa con respecto al eje longitudinal del mandril. Por lo tanto, se refiere al ángulo entre el plano de la superficie exterior del mandril y el eje longitudinal del mandril.
- En ciertas realizaciones, el mandril es un mandril de expansión de cono.
- En realizaciones adicionales, el ángulo de inclinación de la conicidad del cono es de 5 a 60 grados como, por ejemplo, de 10 a 30 grados, y de 10 a 20 grados (p.ej., 15 grados).
- 25 En ciertas realizaciones, el mandril se fija a un medio de soporte.
- Cuando se usa en la presente memoria, el término "medio de soporte" se refiere a cualquier dispositivo que pueda retener el mandril en una posición axial. Dichos dispositivos pueden ser un eje de mandril o un cable de retención.
- Cuando se usa en el contexto del mandril, el término "área en sección transversal" se refiere al área en sección transversal en el punto más ancho del mandril.
- 30 Cuando se usa en la presente memoria, el término "área interna en sección transversal" es el área en sección transversal del núcleo hueco del tubo, que se delinea por la pared interna del tubo.
- En realizaciones de la presente invención, el lado de entrada de la estampa tiene un diámetro de 0,4 a 8,0 mm (p.ej., 0,8 a 6,0 mm, como, por ejemplo, 1,5 a 3,5 mm) y/o el lado de salida de la estampa tiene un diámetro de 0,8 a 15 mm (p.ej., 1,0 a 10,0 mm, como, por ejemplo, 2,0 a 5,0 mm).
- 35 En otras realizaciones de la presente invención, la estampa se selecciona de: una estampa cónica; una estampa de convergencia (de reducción); una estampa de divergencia (de expansión); y una estampa paralela (de calibrado) (p.ej., una estampa cónica).
- 40 Cuando se usa en la presente memoria, el término medio "de convergencia" significa que la estampa provoca una reducción del diámetro exterior del tubo estirado a través de la estampa. Por lo tanto, el término puede usarse de forma intercambiable con "que reduce".
- Cuando se usa en la presente memoria, el término medio "de divergencia" significa que la estampa provoca un aumento del diámetro exterior del tubo estirado a través de la estampa cuando se usa en conjunto con un mandril apropiado. Por lo tanto, el término puede usarse de forma intercambiable con "que expande".
- 45 En ciertas realizaciones, el semiángulo de la estampa puede ser de 0 a 50 grados, como, por ejemplo, de 20 a 40 grados, y de 25 a 35 grados (p.ej., 30 grados).
- Cuando se usa en la presente memoria, el término "semiángulo" se refiere al semiángulo de la estampa y es el ángulo entre el eje vertical de la estampa y la pared interior de la estampa.
- En ciertas realizaciones, la relación del semiángulo de estampa y el ángulo de inclinación de la conicidad del mandril se encuentra en el rango de 1:1 a 10:1 (p.ej., de 1:1 a 5:1, como, por ejemplo, de 1:1 a 3:1, p.ej., 1:1).

En ciertas realizaciones, el mandril y/o la estampa se mantienen en una temperatura entre la temperatura de transición vítrea y la temperatura de fusión del polímero usado en el tubo de polímero termoplástico orientable.

En realizaciones adicionales, el mandril y/o la estampa se mantienen a una temperatura de 10 °C a 150 °C, como, por ejemplo, de 40 °C a 150 °C, 60 °C a 120 °C, de 70 °C a 100 °C, o de 75 °C a 95 °C (p.ej., 85 °C o 90 °C).

- 5 En ciertas realizaciones, la velocidad de estirado es de 0,00001 a 15000 mm min⁻¹, como, por ejemplo, de 0,01 a 15000 mm min⁻¹, de 1 a 15000 mm min⁻¹, de 10 a 10000 mm min⁻¹, de 500 a 10000 mm min⁻¹, o de 700 a 9000 mm min⁻¹.

- 10 En otras realizaciones, la velocidad de estirado es de 0,00001 a 15000 mm min⁻¹, como, por ejemplo, de 0,01 a 15000 mm min⁻¹, de 1 a 15000 mm min⁻¹, de 10 a 10000 mm min⁻¹, de 10 a 1000 mm min⁻¹, de 10 a 500 mm min⁻¹, de 50 a 500 mm min⁻¹, de 100 a 500 mm min⁻¹, o de 100 a 300 mm min⁻¹, como, por ejemplo, 100, 200 o 300 mm min⁻¹.

En ciertas realizaciones, la relación de estirado de aro interior del tubo estirado es al menos de 1,5.

En ciertas otras realizaciones, la relación de estirado de aro interior del tubo estirado es al menos de 1,2.

- 15 Cuando se usa en la presente memoria, el término "relación de estirado de aro interior" es la relación del diámetro interior del tubo de salida con el diámetro interior del tubo de entrada.

En ciertas realizaciones, la relación de estirado axial es de 1,5:1 a 15:1, como, por ejemplo, de 2:1 a 10:1 o de 2,5:1 a 4:1.

Cuando se usa en la presente memoria, el término "relación de estirado axial" es una indicación con respecto al grado de elongación que el tubo ha experimentado durante el proceso de estirado.

- 20 En ciertas realizaciones, la relación de la relación de estirado axial con la relación de estirado de aro interior se encuentra en el rango de 0,5:1 a 10:1 (p.ej., de 0,75:1 a 5:1, como, por ejemplo, de 1:1 a 2:1).

- 25 En ciertas realizaciones, el método de la presente invención incluye una etapa adicional que comprende extruir el tubo polimérico termoplástico a partir de un extrusor corriente arriba (p.ej., un extrusor de un solo husillo o de doble husillo) con anterioridad a la etapa de deformación, que además comprende, de manera opcional, enfriar el tubo extruido.

En realizaciones adicionales de la invención, el diámetro interior del tubo extruido es de 0,5 a 4,0 mm, como, por ejemplo, de 1,0 mm a 3,0 mm, de 1,0 mm a 2,0 mm, de 1,0 mm a 1,8 mm, o de 1,1 mm a 1,3 mm (p.ej., 1,2 mm), y el diámetro exterior del tubo extruido es de 0,9 mm a 15 mm, como, por ejemplo, de 0,9 mm a 8,0 mm, de 1,5 mm a 5,0 mm, de 1,5 mm a 3,0 mm, o de 2,2 mm a 2,8 mm (p.ej., 2,4 mm).

- 30 En ciertas realizaciones, el método incluye una etapa adicional que comprende precalentar el tubo de polímero termoplástico a una temperatura entre la temperatura de transición vítrea y la temperatura de fusión del polímero, en donde el tubo se mantiene a dicha temperatura durante 1 a 60 minutos con anterioridad a la deformación como, por ejemplo, durante 2 a 10 minutos.

- 35 En realizaciones adicionales, el tubo de polímero termoplástico se precalienta con anterioridad a la deformación a una temperatura de 40 °C a 150 °C, como, por ejemplo, de 60 °C a 120 °C, de 70 °C a 100 °C, o de 75 °C a 95 °C (p.ej. 85 °C o 90 °C).

En ciertas realizaciones, el enfriamiento del tubo de polímero termoplástico orientable comienza mientras está en contacto con la estampa y/o mandril o inmediatamente después de que dicho tubo se haya estirado en el mandril y/o a través de la estampa.

- 40 El método comprende el uso de un mandril.

En ciertas realizaciones, el método comprende el uso de una estampa.

En ciertas realizaciones, el método comprende el uso tanto de una estampa como de un mandril.

En ciertas realizaciones, el método es continuo.

- 45 En ciertas realizaciones, la temperatura de estirado es de 40 °C a 150 °C, como, por ejemplo, de 60 °C a 120 °C, de 70 °C a 100 °C, o de 75 °C a 95 °C (p.ej., 85 °C o 90 °C).

Cuando se usa en la presente memoria, el término "temperatura de estirado" se refiere a la temperatura del polímero durante el proceso de estirado a estampa.

En ciertas realizaciones, el método además comprende preparar un *stent* a partir de un tubo sujeto al proceso de dicho método de la presente invención.

En la presente memoria, también se describe un tubo producido por el método de la presente invención.

En la presente memoria, también se describe un tubo para su uso en un *stent* que comprende un material polimérico que tiene un grosor de pared que es de 75 micrones a 150 micrones. El tubo puede tener un módulo de tracción de 2.500 a 6.000 MPa y un límite elástico en tracción de 90 a 600 MPa (p.ej., 90 a 300 MPa).

- 5 Cuando se usa en la presente memoria, el término "tubo" o "tubos" se refiere a un objeto hueco y sustancialmente cilíndrico.

10 Cuando se usa en la presente memoria, el término "módulo de tracción" significa la relación de la tensión de tracción con la deformación por tracción en el rango para el cual dicha relación es constante. Cuando se menciona en la presente memoria, este término puede también usarse de forma intercambiable con los términos "módulo elástico", "módulo de elasticidad" y "módulo de Young".

Cuando se usa en la presente memoria, el término "límite elástico en tracción" es la medida de la tensión en la cual un material comienza a deformarse plásticamente. Cuando se usa en la presente memoria, este término puede también usarse de forma intercambiable con el término "límite de elasticidad" y "límite elástico".

Por ejemplo, el material polimérico es biorreabsorbible y los productos de descomposición son biocompatibles.

- 15 Cuando se usa en la presente memoria, el término "biorreabsorbible" se refiere a polímeros que pueden degradarse y/o erosionarse, ya sea de forma total o parcial, cuando se exponen a fluidos corporales como, por ejemplo, sangre, y que pueden resorberse gradualmente, adsorberse y/o eliminarse por el cuerpo. Cuando se usa en la presente memoria, este término puede usarse de forma intercambiable con los términos "biodegradable", "bioerosionable", "bioabsorbible".

- 20 Cuando se usa en la presente memoria, el término "biocompatible" significa que el polímero y los productos de descomposición no son tóxicos para los organismos mamíferos y no provocan efectos nocivos como, por ejemplo, inflamación, en los sistemas biológicos.

Por ejemplo, el material polimérico se orienta en las direcciones axial y radial del tubo.

- 25 Cuando se usa en la presente memoria, el término "orientado" significa que hay una alineación molecular de las moléculas del polímero.

Por ejemplo, la resistencia a la rotura por tracción del tubo es de 90 a 800 MPa (p.ej., de 90 MPa a 800 MPa, como, por ejemplo, 120 MPa a 600 MPa, 150 MPa a 400 MPa, o 200 MPa a 300 MPa).

Cuando se usa en la presente memoria, el término "resistencia a la rotura por tracción" se refiere a la tensión máxima que un material puede soportar mientras se estira o se tira de él por una carga aplicada.

- 30 Por ejemplo, la resistencia a la flexión del tubo es de 50 MPa a 1000 MPa (p.ej., de 50 MPa a 500 MPa, como, por ejemplo, 80 MPa a 400 MPa, 100 MPa a 300 MPa, o 120 MPa a 250 MPa).

Cuando se usa en la presente memoria, el término "resistencia a la flexión" se define como la máxima tensión a la flexión que un material de una sección transversal específica puede soportar durante la deformación por flexión.

- 35 Por ejemplo, el módulo de flexión del tubo es de 2000 MPa a 10000 MPa (p.ej., de 2000 MPa a 8000 MPa, como, por ejemplo, 2500 MPa a 7000 MPa, 3000 MPa a 6500 MPa, o 3500 MPa a 6000 MPa).

Cuando se usa en la presente memoria, el término "módulo de flexión" se define como la relación tensión-deformación bajo la deformación por flexión dentro de su límite elástico. En otras palabras, es una medida de la rigidez de un material bajo carga por flexión.

- 40 Por ejemplo, el límite de elasticidad del aro del tubo es de 50 a 800 MPa (p.ej., de 50 MPa a 500 MPa, como, por ejemplo, 80 MPa a 300 MPa, 80 MPa a 160 MPa, o 100 MPa a 160 MPa).

Cuando se usa en la presente memoria, el término "límite de elasticidad del aro" se refiere a la medida de la tensión en la cual un material tubular comienza a deformarse plásticamente mientras se estira o se tira de él por una carga aplicada que ejerce una fuerza circunferencial sobre dicho material.

- 45 Por ejemplo, la resistencia a la rotura del aro del tubo es de 90 a 800 MPa (p.ej., de 90 MPa a 500 MPa, como, por ejemplo, 100 MPa a 300 MPa, 100 MPa a 180 MPa, o 110 MPa a 160 MPa).

Cuando se usa en la presente memoria, el término "resistencia a la rotura del aro" se refiere a la máxima tensión que un material puede soportar mientras se estira o se tira de él por una carga aplicada que ejerce una fuerza circunferencial sobre dicho material.

Por ejemplo, el tubo tiene un diámetro interior de 0,5 a 4,0 mm y un diámetro exterior de 0,9 mm y 15 mm, como, por ejemplo, un diámetro interior de 1,70 a 2,10 mm o de 1,2 a 1,8 mm y un diámetro exterior de 1,5 mm a 2,5 mm o de 2,00 a 2,30 mm.

Por ejemplo, el tubo tiene un grosor de pared de 75, 100 y 150 micrones.

- 5 Por ejemplo, el tubo comprende material polimérico en donde el material polimérico es albúmina, colágeno, ácido hialurónico y sus derivados, alginato de sodio y sus derivados, quitosano y sus derivados, gelatina, almidón, polímeros celulósicos, caseína, dextrano y sus derivados, polisacáridos, fibrinógeno, poli(valerolactona), polidioxanona, y copolímeros de láctido y 1,4-dioxano-2-ona, poli(hidroxitirato), poli(hidroxivalerato), copolímeros de poli(hidroxitirato-co-hidroxivalerato), poli(alquilo carbonato), poli(ortoésteres), policarbonatos y poliarilatos
- 10 basados en tirosina, poli(tereftalato de etileno), poli(anhídridos), poli(éster-amidas), polifosfacenos, poli(aminoácidos), ácido poli-L-láctico (PLLA), ácido poli-D,L-láctico (PDLLA), ácido poliglicólico (PGA), copolímeros de ácido poliláctico, ácido poliglicólico (PLGA), policaprolactona, poli(4-hidroxitirato) (P4HB), polidioxanona, poli(carbonato de trimetileno), poli(hidroxitirato-hidroxivalerato), poliortoéster; poli(éster amidas), poli(orto-ésteres), polianhídridos, poli(anhídrido-co-imida), poli(fumarato de propileno), pseudopoli(aminoácido), poli(cianoacrilatos de
- 15 alquilo), polifosfacenos, y polifosfoéster, como, por ejemplo, poli(D,L-láctido), poli(glicólido) o copolímeros y/o mezclas de ellos (p.ej., poli(L-láctido)).

Por ejemplo, el material polimérico es poli(L-láctido), poli(D,L-láctido) o poli(glicólido) o copolímeros y/o mezclas de ellos, como, por ejemplo, poli(L-láctido).

- 20 Por ejemplo, el tubo comprende un material polimérico en donde el material polimérico tiene una cristalinidad de 5% o más, como, por ejemplo, de 10% a 90%, de 20% a 80%, de 30% a 70%, de 40% a 60%, o de 30% a 50% (p.ej., 45%).

- 25 Por ejemplo, el tubo tiene un peso molecular (Mw) promedio de 10.000 a 10.000.000 g/mol, como, por ejemplo, de 10.000 a 5.000.000 g/mol, de 40.000 a 3.000.000 g/mol, de 43.000 a 2.600.000 g/mol, de 100.000 a 1.000.000 g/mol, de 200.000 a 600.000 g/mol, de 225.000 a 500.000 g/mol, de 250.000 a 450.000 g/mol, y de 400.000 a 450.000 g/mol (p.ej., 425.000 g/mol).

En la presente memoria, también se describe un *stent* formado a partir del tubo descrito en la presente memoria.

Por ejemplo, el *stent* se usa como un *stent* vascular, un *stent* ureteral, un *stent* uretral, un *stent* duodenal, un *stent* colónico o un *stent* biliar, en particular el *stent* es un *stent* coronario o un *stent* vascular periférico (p.ej., el *stent* es un *stent* coronario).

- 30 Por ejemplo, el *stent* es expandible.

Por ejemplo, el diámetro interior del *stent* es de 0,5 a 4,5 mm cuando se expande para *stents* coronarios, como, por ejemplo, de 2,0 a 4,5 mm, o de 4,0 a 10,0 mm cuando se expande para *stents* vasculares periféricos (p.ej. 5,0 a 8,0 mm).

- 35 Por ejemplo, el *stent* se biodegrada en un período de 6 meses a 36 meses luego de la implantación en un organismo (p.ej., 8 meses a 18 meses, como, por ejemplo, 10 meses a 12 meses).

Por ejemplo, el *stent* puede soportar las presiones de expansión de 5 a 20 bar (p.ej., 7 a 15 bar, como, por ejemplo 10 a 12 bar).

- 40 Por ejemplo, el *stent* comprende marcadores radiopacos seleccionados de uno o más de platino, tántalo, tungsteno, carbonato de bario, óxido de bismuto, sulfato de bario, metracimida, iopamidol, iohexol, iopromida, iobitridol, iomeprol, iopentol, ioversol, ioxilan, iodixanol, iotrolan, derivados de ácido acetrizoico, derivados de ácido diatrizoico, derivados de ácido iotalámico, derivados de ácido ioxitalámico, derivados de ácido metrizoico, derivados de yodo-teofilina, derivados de yodo-dipiridamol, derivados de yodo mopdamol, iodamida, agentes lipofílicos, iodipamida y ácido ioglicámico o, mediante la adición de microesferas o burbujas que presentan una interfaz acústica.

Por ejemplo, el *stent* además comprende un agente biológicamente activo.

- 45 Cuando se usa en la presente memoria, el término "agente biológicamente activo" incluye sustancias químicas y naturales que ejercen un efecto beneficioso en organismos vivos. Cuando se usa en la presente memoria, este término puede usarse de forma intercambiable con el término "agente farmacéuticamente activo".

- 50 Por ejemplo, el agente biológicamente activo se selecciona de uno o más agentes seleccionados de antiproliferativos, anticoagulantes, vasodilatadores coronarios, antiinflamatorios, agentes citotóxicos, antibióticos y agentes radioactivos u objetivos de ellos, para la radioterapia local.

Cuando se usa en la presente memoria, el término "agente antiproliferativo" incluye agentes que inhiben la proliferación celular en el cuerpo.

Cuando se usa en la presente memoria, el término "vasodilatador coronario" incluye agentes que provocan la dilatación de los vasos sanguíneos coronarios y, por lo tanto, alivian los síntomas de un flujo sanguíneo coronario reducido asociado a la enfermedad de las arterias coronarias.

Por ejemplo, el *stent* además comprende un agente de barrido de ácidos.

- 5 Cuando se usa en la presente memoria, el término "agente de barrido de ácidos" incluye agentes que pueden funcionar en el cuerpo para neutralizar los productos de degradación ácidos de los polímeros que comprenden el *stent*.

10 Por ejemplo, los agentes de barrido de ácidos son la teofilina, dipiridamol, mopidamol o derivados, o derivados de yodo de dichos compuestos de aquellos. El mopidamol (y los derivados que tienen la misma estructura pirimidopirimidina) tiene tanto un efecto de barrido de ácidos como un efecto antiproliferativo.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Un diagrama esquemático que muestra una vista en sección transversal del aparato de estirado a estampa de una primera realización.

- 15 Figura 2a: Un diagrama esquemático que muestra una vista en sección transversal del aparato de estirado a estampa de una segunda realización.

Figura 2b: Un diagrama esquemático que muestra una vista en sección transversal del aparato de estirado a estampa de una disposición alternativa de la segunda realización.

Figura 3: Un diagrama esquemático que muestra el aparato usado para conducir el estirado a estampa.

- 20 Figura 4: Datos del ensayo de tracción que comparan el tubo PLLA estirado a estampa (A) y extruido (B) del Ejemplo 1.

Figura 5: Resultados del ensayo de flexión que comparan el tubo estirado a estampa (A) (DE: 2,0, DI: 1,8mm) y el tubo Zeus extruido (B) (DE 1,6mm, DI 1,0mm).

Figura 6: Datos del ensayo de tracción que comparan el tubo PLLA estirado a estampa (A) y extruido (B) del Ejemplo 2.

- 25 Figura 7: Datos del ensayo de flexión que comparan el tubo PLLA estirado a estampa (A) y extruido (B) del Ejemplo 2.

Figura 8: Un gráfico que muestra la relación entre el diámetro interior y exterior del tubo estirado a estampa y el diámetro del mandril a diferentes velocidades de estirado. Diámetro interior objetivo = 1,8mm; diámetro exterior objetivo = 2,0mm.

- 30 Figura 9: Datos del ensayo de tracción que comparan el tubo no comercial extruido estirado a estampa (Ejemplos 4a a 4c) y el tubo comercial (Zeus) extruido estirado a estampa (Ejemplos 4d y 4e).

Figura 10: Datos del ensayo de flexión que comparan el tubo no comercial extruido estirado a estampa (Ejemplos 4a a 4c) y el tubo comercial (Zeus) extruido estirado a estampa (Ejemplos 4d y 4e).

Figura 11: Datos del ensayo de aro para los tubos estirados a estampa de los Ejemplos 4a a 4c.

- 35 Descripción detallada

En la presente memoria se describe un tubo polimérico que tiene un grosor de pared de 150 micrones o menos que se encuentra en el rango normalmente usado para *stents* metálicos. Por ejemplo, el grosor de pared es de 75 micrones a 150 micrones, o de 90 micrones a 110 micrones. Por ejemplo, el tubo tiene un grosor de pared de aproximadamente 100 micrones.

- 40 Por ejemplo, el tubo polimérico tiene un módulo de tracción de 2.500 a 6.000 MPa, de 3.000 a 6.000 MPa o de 4000 a 5500 MPa. El módulo de tracción puede medirse por cualquier método conocido como, por ejemplo, ASTM D638, que es el método de ensayo estándar para las propiedades de tracción de materiales plásticos rígidos. El módulo de tracción se mide a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 5\%$ de humedad.

- 45 Por ejemplo, el tubo polimérico tiene un límite elástico en tracción de 90 a 600 MPa (p.ej., 90 a 300 MPa), o de 120 a 250 MPa. En ciertos otros ejemplos, el tubo polimérico tiene un límite elástico en tracción de 90 a 150 MPa, o de 110 a 130 MPa. El límite de elasticidad puede medirse por cualquier método conocido como, por ejemplo, ASTM D638, que es el método de ensayo estándar para las propiedades de tracción de materiales plásticos rígidos. El límite de elasticidad se mide a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 5\%$ de humedad.

- El tubo polimérico descrito en la presente memoria tiene un diámetro interior de 0,5 a 4,0 mm, por ejemplo de 1,0 mm a 1,5 mm o de 1,20 mm a 1,80 mm o de 1,70 mm a 2,10 mm, y un diámetro exterior de 0,9 mm a 15 mm, por ejemplo, de 1,5 mm a 3,5 mm, de 1,5 mm a 2,5 mm, o de 2,00 mm a 2,30 mm. Las dimensiones del tubo pueden medirse por cualquier método conocido. Por ejemplo, el diámetro exterior puede medirse mediante el uso de un micrómetro y el diámetro interior puede medirse mediante el uso de calibradores de pasadores. La concentricidad y el grosor de pared del tubo pueden verificarse mediante el uso de métodos conocidos como, por ejemplo, mediante el uso de un escáner de superficie plana de alta resolución.
- Por ejemplo, el tubo tiene una resistencia a la rotura por tracción de 90 MPa a 800 MPa (p.ej., de 120 MPa a 600 MPa). Por ejemplo, la resistencia a la rotura por tracción es de 120 MPa a 400 MPa, o de 150 MPa a 400 MPa (p.ej., de 120 MPa a 200 MPa o de 200 MPa a 300 MPa). En el contexto de la presente descripción, "resistencia a la rotura por tracción" es la medida de la capacidad del tubo de polímero para soportar tensiones de tracción. La resistencia a la rotura por tracción puede medirse por cualquier método conocido como, por ejemplo, ASTM D638, que es el método de ensayo estándar para las propiedades de tracción de materiales plásticos rígidos. La resistencia a la rotura por tracción se mide a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 5\%$ de humedad.
- La resistencia a la flexión del tubo puede ser de 50 MPa a 1000 MPa, de 50 MPa a 500 MPa, de 80 MPa a 400 MPa, de 100 MPa a 300 MPa, y de 120 MPa a 250 MPa. La resistencia a la flexión se mide a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 5\%$ de humedad.
- El módulo de flexión del tubo puede ser de 2000 MPa a 10000 MPa, de 2000 MPa a 8000 MPa, de 2500 MPa a 7000 MPa, de 3000 MPa a 6500 MPa, y de 3500 MPa a 6000 MPa. El módulo de flexión se mide a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 5\%$ de humedad.
- El tubo puede tener un límite de elasticidad del aro de 50 MPa a 800 MPa, de 50 MPa a 500 MPa, de 80 MPa a 300 MPa, de 80 MPa a 160 MPa. Por ejemplo, el límite de elasticidad del aro es de 100 MPa a 160 MPa. El límite de elasticidad del aro se mide a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 5\%$ de humedad.
- El tubo puede tener una resistencia a la rotura del aro de 90 a 800 MPa, de 90 MPa a 500 MPa, de 100 MPa a 300 MPa, o de 100 MPa a 160 MPa. Por ejemplo, la resistencia a la rotura del aro es de 110 MPa a 160 MPa. La resistencia a la rotura del aro se mide a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 5\%$ de humedad.
- El límite de elasticidad del aro y la resistencia a la rotura del aro pueden medirse, por ejemplo, por el método descrito en el documento US 2010/0025894 A1.
- Por ejemplo, el tubo descrito en la presente memoria es biorreabsorbible y los productos de descomposición de aquel son biocompatibles. Ejemplos de polímeros que se usan para el tubo son polímeros naturalmente derivados o polímeros biodegradables sintéticos y copolímeros. Los polímeros biodegradables son polímeros hidrolíticamente degradables o polímeros enzimáticamente degradables.
- Ejemplos representativos de polímeros naturalmente derivados incluyen albúmina, colágeno, ácido hialurónico y derivados, alginato de sodio y derivados, quitosano y derivados, gelatina, almidón, polímeros celulósicos (p.ej., metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), caseína, dextrano y derivados, polisacáridos y fibrinógeno.
- Los polímeros y copolímeros biodegradables sintéticos se forman a partir de uno o más monómeros cíclicos (p.ej., D-láctido, L-láctido, D,L-láctido, meso-láctido, glicólido, [épsilon]-caprolactona, carbonato de trimetileno (TMC), p-dioxanona (p.ej., 1,4-dioxano-2-ona o 1,5-dioxepan-2-ona), o morfolinadiona). Por ejemplo, el tubo incluye fibras de polímero que comprenden múltiples residuos de glicólido y láctido (p.ej., L-láctido, D-láctido, o mezclas de ellos, a los que también se hace referencia como D,L-láctido) o meso-láctido. La relación de residuos de glicólido y láctido en el copolímero varía según las propiedades deseadas de la fibra. Por ejemplo, el polímero tiene una relación molar de residuos de glicólido que es mayor que alrededor de 80; o mayor que alrededor de 85; o mayor que alrededor de 90; o mayor que alrededor de 95. La fibra se forma a partir de un polímero que tiene una relación molar de 3:97 de láctido (p.ej., D,L-láctido) con respecto al glicólido, o una relación molar de 5:95 de láctido con respecto al glicólido, o una relación molar de 10:90 de láctido con respecto al glicólido.
- Otros polímeros apropiados incluyen copolímeros preparados a partir de caprolactona y/o láctido y/o glicólido y/o polietileno glicol (p.ej., copolímeros de [épsilon]-caprolactona y láctido y copolímeros de glicólido y [épsilon]-caprolactona), poli(valerolactona), polidioxanona, y copolímeros de láctido y 1,4-dioxano-2-ona. Otros ejemplos de materiales biodegradables incluyen poli(hidroxibutirato), poli(hidroxivalerato), copolímeros de poli(hidroxibutirato-co-hidroxivalerato), poli(carbonato de alquilo), poli(ortoésteres), policarbonatos y poliariatos basados en tirosina, poli(tereftalato de etileno), poli(anhídridos), poli(éster-amidas), polifosfacenos, o poli(aminoácidos).
- Los siguientes polímeros hidrolíticamente degradables se prefieren, en particular, en la preparación del *stent*: ácido poliláctico que incluye ácido poli-L-láctico (PLLA) y ácido poli-D,L-láctico (PDLLA), ácido poliglicólico (PGA), y copolímeros de ácido poliláctico, ácido poliglicólico (PLGA); policaprolactona (PCL), poli(4-hidroxibutirato) (P4HB); polidioxanona; poli(carbonato de trimetileno); poli(hidroxibutirato-hidroxivalerato); poliortoéster; poli(éster amidas);

poli(orto ésteres); polianhídridos; poli(anhídrido-co-imida); poli(fumarato de propileno); pseudopoli(aminoácido); poli(cianoacrilatos de alquilo); polifosfacenos; polifosfoéster. Muchos de dichos materiales se describen en Nair y otros (2007) *Progress in Polymer Science* 32, 762-798, incluida la estructura de los polímeros y cómo se originan o preparan.

- 5 Por ejemplo, el tubo comprende ácido poli-L-láctico (PLLA) y ácido poli-D,L-láctico (PDLLA), ácido poliglicólico (PGA), o copolímeros y/o mezclas de ellos. Por ejemplo, el tubo comprende un grado comercialmente disponible (de Purac, www.purac.com) de PLLA, como, por ejemplo, Purasorb™ PL18, Purasorb™ PL24, Purasorb™ P32, Purasorb™ PL38, Purasorb™ PL49, y Purasorb™ PL65. Por ejemplo, el tubo comprende Purasorb™ PL38. PL38 es un grado de extrusión de PLLA semicristalino y dicho grado de polímero es usa en la técnica para producir tubos de grado médico.

Los aditivos biodegradables se incluyen en dicho tubo de polímero para ayudar en su formación final en *stents*; por ejemplo, poli(etileno glicol) (PEG, MW 2000) puede usarse como un plastificante para aumentar la flexibilidad y reducir la frágil naturaleza mecánica de PLGA.

- 15 El tubo biodegradable puede comprender más de un material biodegradable. Por ejemplo, un *stent* tiene una estructura principal de un tipo de material, p.ej., PLLA, recubierta con otro material biodegradable, p.ej., PDLLA; el *stent* tiene una matriz multicapa, p.ej., una estructura PLLA/PLGA. El material también puede ser una mezcla de más de un polímero, por ejemplo, una mezcla de PLLA y P4HB, o una mezcla de PLLA y PCL.

- 20 Según se menciona más arriba, PLGA es un copolímero de L-láctido/glicólido. Varias relaciones diferentes de L-láctido con respecto al monómero de glicólido pueden prepararse como PLGA. Por ejemplo, la relación es 85/15 L-láctido/glicólido. La preparación de PLGA y PLLA es conocida en la técnica y muchos protocolos de laboratorio de rutina son conocidos de modo que la persona con experiencia en la técnica puede inmediatamente preparar PLGA o PLLA en diferentes pesos moleculares sin aporte inventivo. Además, los materiales de polímeros biodegradables PLGA y PLLA pueden obtenerse comercialmente y ser aprobados por la FDA a partir de, por ejemplo, Purac (www.purac.com) como referencia de producto Purasorb™ PLG 8523 y Purasorb™ PL 38, respectivamente.

- 25 Por ejemplo, el material polimérico se orienta en las direcciones axial y radial del tubo. De manera alternativa, el tubo se alinea solo en una de las direcciones axial o radial del tubo. La cantidad de alineación/orientación molecular puede medirse mediante el uso de cualquier método conocido. Por ejemplo, es preciso ver los métodos de medición descritos en Ward I.M., y otros *J. Polym. Sci. Pol. Sym.*, 1977, 58, p1-21 y Van Horn B.L., y otros *Macromolecules*, 2003, 36, p 8513-8521.

- 30 La cristalinidad del tubo de polímero puede ser de 5% a 90%, por ejemplo, de 20% a 80%, de 30% a 70%, de 40% a 60%, de 40% a 50% (p.ej., 45%). La cristalinidad del tubo puede medirse por cualquier método apropiado conocido en la técnica como, por ejemplo, la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés).

Por ejemplo, el tubo descrito en la presente memoria tiene un diámetro exterior de 1,80 mm a 2,30 mm, un diámetro interior de 1,70 mm a 2,10 mm, y un grosor de pared de 0,10 mm a 0,15 mm.

- 35 Un *stent* puede prepararse a partir del tubo descrito en la presente memoria. Cualquier método conocido puede usarse para preparar el *stent* como, por ejemplo, el corte con láser o grabado químico. Preferiblemente, el *stent* se prepara mediante el corte con láser del tubo para producir un *stent* de tubo de malla o ranurado, preferiblemente un *stent* de malla. El *stent* cortado resultante puede tener cualquier patrón conocido en la técnica. Preferiblemente, el patrón es cualquiera de aquellos descritos en las Figuras 1 a 10 y la descripción relacionada del documento PCT/GB2012/050882 o dentro del alcance de la reivindicación 1 del documento PCT/GB2012/050882. Por *stent* incluimos un dispositivo médico generalmente tubular que puede implantarse en un lumen en el cuerpo humano. Un *stent* se usa, en general, para prevenir, o contrarrestar, una constricción de flujo localizada, inducida por la enfermedad, en el lumen. Un *stent* preparado a partir del tubo descrito en la presente memoria es, preferiblemente, para su uso en un lumen vascular, por ejemplo, un vaso sanguíneo. Por ejemplo, el *stent* es un *stent* coronario o un *stent* vascular periférico.

Por ejemplo, el *stent* es autoexpandible o expandible por balón. El *stent* debe poder expandirse a, y también poder soportar presiones de 5 a 20 bar, preferiblemente presiones de 6 a 16 bar.

Cuando se prevé para su uso en una arteria coronaria, el diámetro interior del *stent* expandido es de 0,8 a 4,5 mm y cuando se prevé para su uso en una arteria periférica, el diámetro interior del *stent* expandido es de 2,0 a 10,0 mm.

- 50 Por ejemplo, el *stent* fabricado con el tubo polimérico además comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos. Dichos agentes pueden recubrirse sobre la superficie del *stent* o se incorporan, a saber, se disuelven en el polímero o se distribuyen en la matriz de polímero, ya sea de forma homogénea o heterogénea, en el material polimérico que comprende el *stent*. El en último ejemplo, el agente se introducirá en el cuerpo humano mientras el *stent* se biodegrada.

La expresión "se disuelve en el polímero" significa que una formulación del material biodegradable y el agente se calienta de modo que el agente es miscible con y se mezcla homogéneamente y se disuelve en el material biodegradable.

5 Ejemplos de dichos agentes farmacéuticos incluyen las siguientes clases de fármacos: antiproliferativos, como, por ejemplo, inmunosupresores (p.ej., rapamicina), agentes anticancerígenos (p.ej., paclitaxel), antagonistas del factor de crecimiento, inhibidores de la migración, análogos de somatostatina, inhibidores de la ECA, y fármacos reductores de lípidos; anticoagulantes, como, por ejemplo, anticoagulantes directos que inhiben la cascada de la coagulación, anticoagulantes indirectos, que presionan la síntesis de los factores de la coagulación, fármacos antiplaquetarios (agregación) como, por ejemplo, inhibidores o antagonistas de tromboxano A2, inhibidores de adenosina, antagonistas del receptor de glucoproteína IIb/IIIa, inhibidores de trombina; vasodilatadores, incluidos los antagonistas de la vasoconstricción, como, por ejemplo, los inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II, antagonistas del receptor de serotonina, e inhibidores de tromboxano A2 sintetasa, y otros vasodilatadores; antiinflamatorios; agentes citotóxicos como, por ejemplo, agentes antineoplásicos, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores mitóticos, y agentes antibióticos antineoplásicos; y agentes radioactivos u
10 objetivos de ellos, para radioterapia local.
15

El *stent* puede también comprender marcadores radiopacos, materiales ecográficos y/o materiales con respuesta a imágenes por resonancia magnética (IRM) (a saber, agentes de contraste para IRM) para ayudar en la visualización del dispositivo bajo ultrasonido, fluoroscopia y/o IRM. Por ejemplo, el *stent* puede fabricarse con una mezcla de polímeros biodegradables que contiene material radiopaco dentro de ellos o recubrirse con una composición que es ecográfica o radiopaca, p.ej., fabricada con materiales ecográficos o radiopacos con materiales como, por ejemplo, tántalo en polvo, tungsteno, carbonato de bario, óxido de bismuto, sulfato de bario, metracimida, iopamidol, iohexol, iopromida, iobitridol, iomeprol, iopentol, ioversol, ioxilan, iodixanol, iotrolan, derivados del ácido acetrizoico, derivados del ácido diatrizoico, derivados del ácido iotalámico, derivados del ácido ioxitalámico, derivados del ácido metrizoico, iodamida, agentes lipofílicos, ácido de iodipamida e ioglicámico o, por la adición de microesferas o burbujas que presentan una interfaz acústica. La visualización de un dispositivo por ultrasonidos se logra mediante el uso de un recubrimiento ecográfico. Los recubrimientos ecográficos son conocidos en la técnica. Para la visualización bajo IRM, los agentes de contraste (p.ej., quelantes de gadolinio (III) o compuestos de óxido de hierro) se incorporan al o en el dispositivo como, por ejemplo, como un componente en un recubrimiento o dentro del volumen vacío del dispositivo (p.ej., dentro de un lumen, depósito, o dentro del material estructural usado para formar el dispositivo), por ejemplo, un dispositivo médico incluye marcadores radiopacos o IRM visibles (p.ej., bandas) que se usan para orientar y guiar el dispositivo durante el procedimiento de implantación. En otro ejemplo, dichos agentes pueden contenerse dentro de la misma capa de recubrimiento que el compuesto o se contienen en una capa de recubrimiento (según se describe más arriba) que se aplica antes o después de la capa que contiene la combinación de compuestos.
20
25
30

35 Por ejemplo, el *stent* contiene un agente de barrido de ácidos dentro de la estructura del *stent* o puede recubrirse con este. Por un "agente de barrido de ácidos" incluimos agentes que funcionan en el cuerpo para neutralizar los productos de degradación ácidos del *stent* polimérico descrito en la presente memoria.

Muchos compuestos que tienen este efecto se conocen y pueden usarse como un agente de barrido de ácidos. Los siguientes son ejemplos de dichos agentes. Los compuestos de pirimida-pirimidina y sus derivados como, por ejemplo, dipiridamol (2,6-bis(ditioetanolamina)-4,8-dipiperidinopirimida(5,4-d)pirimidina) y mopidamol (2,2',2''-(4-(1-piperidinil)pirimida(5,4-d)pirimidina- 2,6-dil)dinitrilo)tetraquisetanol), y derivados o dipiridamol y mopidamol que tienen la misma estructura pirimida-pirimidina. Los compuestos de pirimida-pirimidina también incluyen VK 744 y VK 774 según se describe en el documento de J Clin Pathol (1972) vol. 25, 427-432. Los derivados de pirimida-pirimidina incluyen pirimida[5,4-d]pirimidina, tetracloruro (2,4,6,8-tetracloropirimida[5,4-d]pirimidina (disponible en Bepfarm Ltd (www.bepfarm.com)). También RA25, que tiene los mismos sustituyentes en todas las posiciones del anillo de pirimida de los nitrógenos del anillo de pirimida pirimidina. Agentes apropiados adicionales incluyen aquellos compuestos de pirimida-pirimidina, y derivados, descritos en el documento de Schenone y otros (2008) *Current Drug Therapy* vol. 3, 158-176; Walland, (1979) *Pharmaceutisch Weekblad*, 913-917; y el documento US 7,799,772.
40
45

50 Agentes de barrido de ácidos adicionales incluyen agentes vasodilatadores coronarios o antiproliferativos que contienen grupos amino terciario; broncodilatadores que contienen grupos amino como, por ejemplo, teofilina y sus derivados.

Dipiridamol (Persantina) y mopidamol son compuestos conocidos inmediatamente disponibles de forma comercial o mediante el uso de técnicas de síntesis estándares. Por ejemplo, el agente de barrido de ácidos es dipiridamol y/o mopidamol.
55

Un *stent* fabricado con el tubo puede implantarse en un sujeto humano o animal que sufre una enfermedad como, por ejemplo, una enfermedad cardiovascular, con el propósito de tratar dicha enfermedad.

La presente invención se refiere a un método de fabricación de un tubo polimérico para su uso en un *stent*. El método comprende deformar un tubo de polímero termoplástico orientable en la fase sólida estirándolo en un

- mandril, donde el mandril tiene un extremo inicial y un extremo de salida y, de forma opcional, a través de una estampa, donde la estampa tiene un lado de entrada y un lado de salida, en donde un mecanismo de estirado aplica una tensión de estirado al tubo desde el extremo de salida del mandril y, de forma opcional, el lado de salida de la estampa, dicha tensión siendo insuficiente para provocar el fallo de tracción del tubo pero suficiente para deformar el tubo y, de esta manera, estirar el tubo en el mandril y, de forma opcional, a través de la estampa en la fase sólida para inducir la orientación uniaxial o biaxial del polímero; recoger el tubo deformado del extremo de salida del mandril y, de manera opcional, el lado de salida de la estampa; en donde el tubo de polímero termoplástico orientable tiene un diámetro interior de 0,5 mm a 4,0 mm, y un diámetro exterior de 0,9 mm a 15 mm; y el diámetro del mandril en su punto más ancho es de 0,01 a 15 mm.
- 5
- 10 En algunas realizaciones del método, el polímero termoplástico orientable es un tubo polimérico extruido. El proceso de extrusión de un material polimérico para formar un tubo extruido es conocido para las personas con experiencia en la técnica, y mientras cualquier método de extrusión puede usarse, se prefieren los métodos de extrusión de un solo husillo o doble husillo. Normalmente, el polímero experimenta la extrusión en el estado fundido.
- 15 El tubo polimérico extruido no está, esencialmente, orientado antes de la deformación. El término "no está, esencialmente, orientado", cuando se usa en la presente memoria, significa que las moléculas poliméricas dentro del tubo polimérico extruido no han incurrido en una orientación diferente de la cantidad que resulta del proceso de extrusión.
- 20 En ciertas realizaciones de la invención, el tubo de polímero termoplástico orientable puede tener un peso molecular promedio de 10.000 a 10.000.000 g/mol, preferiblemente de 10.000 a 5.000.000 g/mol, más preferiblemente de 40.000 a 3.000.000 g/mol, más preferiblemente de 43.000 a 2.600.000 g/mol, más preferiblemente de 100.000 a 1.000.000 g/mol, más preferiblemente de 200.000 a 600.000 g/mol, más preferiblemente de 250.000 a 450.000 g/mol, incluso más preferiblemente de 400.000 a 450.000 g/mol, y más preferiblemente de, aproximadamente, 425.000 g/mol.
- 25 El tubo de polímero termoplástico orientable usado en el método de la presente invención tiene: un diámetro interior de 0,5 mm a 4,0 mm, preferiblemente de 1,0 mm a 3,0 mm, más preferiblemente de 1,0 mm a 2,0 mm, más preferiblemente de 1,0 mm a 1,8 mm, y más preferiblemente de 1,1 mm a 1,3 mm (p.ej., 1,2 mm); y un diámetro exterior de 0,9 mm y 15 mm, preferiblemente de 0,9 mm a 8,0 mm, más preferiblemente de 1,5 mm a 5,0 mm, incluso más preferiblemente de 1,5 mm a 3,0 mm y más preferiblemente de 2,2 mm a 2,8 mm (p.ej. 2,4 mm).
- 30 En ciertas realizaciones preferidas, el tubo de polímero termoplástico orientable usado en el método de la presente invención puede tener un diámetro interior de 1,1 a 1,3 mm (p.ej., 1,2 mm) y un diámetro exterior de 2,2 mm a 2,8 mm (p.ej., 2,4 mm).
- 35 En otras realizaciones, el tubo de polímero termoplástico orientable usado en el método de la presente invención puede tener un grosor de pared de 0,1 mm a 4,5 mm, como, por ejemplo, de 0,1 mm a 1,0 mm como, por ejemplo, de 0,2 mm a 0,8 mm, de 0,3 mm a 0,8 mm o de 0,4 mm a 0,8 mm (p.ej., 0,6 mm).
- 40 El mandril puede ser cualquiera conocido en la técnica. El diámetro del mandril en su punto más ancho es de 0,01 a 15 mm, y preferiblemente de 1,5 a 4,0 mm. En otras realizaciones, el diámetro puede ser preferiblemente de 1,50 mm a 3,00 mm, más preferiblemente de 1,80 mm a 2,60 mm, e incluso más preferiblemente de 2,00 mm a 2,60 mm.
- 45 En realizaciones de la presente invención donde se usa una estampa, el mandril se ubica de forma coaxial dentro de la estampa y durante el proceso de estirado normal, el mandril se autocentra dentro de la estampa. La posición del mandril dentro del aparato de estirado puede ser ajustable en la dirección axial. En algunas realizaciones, el mandril se posiciona de modo que el extremo apical o extremo inicial (según si el mandril es un cono de expansión o no) reside fuera de la cavidad de la estampa y corriente arriba de la apertura de entrada de la estampa. Cuando se usa en la presente memoria, el término "extremo apical" se refiere a la sección del mandril proximal al ápice del cono. En otras realizaciones, el mandril se posiciona de modo que el extremo basal o extremo de salida del mandril reside fuera de la cavidad de la estampa y corriente abajo de la apertura de salida de la estampa. Cuando se usa en la presente memoria, el término "extremo basal" se refiere a la sección del mandril proximal a la base del cono. En otras realizaciones, el mandril reside totalmente dentro de la cavidad de la estampa. La posición del mandril dentro de la estampa puede seleccionarse por el usuario. La posición del mandril con respecto a la estampa puede variar por experimentación de rutina para lograr una geometría de tubo deseada.
- 50 El mandril puede fijarse a un medio de soporte, ejemplos del cual incluyen un eje de mandril o un cable de retención. En realizaciones preferidas, cuando el aparato se encuentra en el modo de funcionamiento (a saber, un tubo se está estirando), el medio de soporte es tal que puede contener el mandril en la dirección axial.
- 55 En ciertas realizaciones preferidas, el mandril tiene un extremo inicial (frontal) y un extremo de salida (final) (es preciso ver la Figura 1). Preferiblemente, el extremo inicial del mandril y/o el extremo de salida del mandril es cónico. El ángulo de inclinación de la conicidad es de 5 a 60 grados, preferiblemente de 7 a 40 grados, más preferiblemente de 10 a 40 grados.

En otras realizaciones preferidas, el mandril es un mandril de expansión de cono, a saber, es un mandril cónico (es preciso ver las Figuras 2a y 2b). El mandril cónico tiene un extremo apical y un extremo basal. El ángulo de inclinación de la conicidad puede ser de 5 a 60 grados, preferiblemente de 7 a 40 grados, más preferiblemente de 10 a 40 grados.

- 5 En realizaciones del método en donde el aparato de estirado comprende una estampa, la estampa puede ser cualquier estampa conocida en la técnica como, por ejemplo, una estampa plana o una estampa cónica.

En realizaciones de la presente invención, la estampa tiene un lado de entrada y un lado de salida en donde el diámetro del lado de entrada es de 0,4 a 8,0 mm, preferiblemente de 2,0 a 4,0 mm, y/o el diámetro del lado de salida es de 0,8 a 15 mm, preferiblemente de 2,0 a 6 mm.

- 10 En ciertas realizaciones preferidas, la estampa es una estampa cónica. Por estampa cónica se entiende que la estampa comprende una cavidad cónica y las paredes de dicha cavidad son cónicas. La estampa cónica puede tener un semiángulo de 0 a 50 grados, preferiblemente de 5 a 40 grados, más preferiblemente de 10 a 40 grados.

- 15 En realizaciones de la invención en donde el aparato comprende un mandril, una estampa cónica también se prefiere. La estampa cónica puede ser una estampa de convergencia (reducción) o, de manera alternativa, la estampa cónica puede ser una estampa de divergencia (expansión). En realizaciones preferidas, la estampa cónica es una estampa de divergencia.

En realizaciones de la presente invención en donde la estampa es de divergencia, el diámetro del diámetro del lado de entrada es de 0,4 a 8,0 mm, preferiblemente de 2,0 a 4,0 mm, más preferiblemente de 2,0 a 3,0 mm, incluso y más preferiblemente de 2,5 a 3,0 mm.

- 20 En realizaciones adicionales de la presente invención en donde la estampa es de divergencia, es más apropiado usar un mandril cónico de expansión.

Preferiblemente, la relación del semiángulo de estampa y el ángulo de inclinación de la conicidad del mandril se encuentra en el rango de 1:1 a 10:1 (p.ej., de 1:1 a 5:1). Más preferiblemente, la relación es aproximadamente de 1:1.

- 25 En una realización preferida de la presente invención, el tubo no orientado se estira en un mandril que tiene, en su punto más ancho, un área en sección transversal que es al menos la del área en sección transversal interna del tubo. Por lo tanto, el tubo se alimenta en el mandril (y en el medio de soporte del mandril, si estuviera presente) antes de iniciar el proceso. Para lograr ello, el extremo del tubo tiene un extremo, preferiblemente un extremo encampanado. El extremo se produce calentando una sección del tubo por encima de la temperatura de transición vítrea. Aire o un gas (p.ej., un gas inerte) se soplan entonces hacia el hueco del tubo para formar una sección expandida. Después del enfriamiento, el tubo se corta entonces a lo largo de la sección expandida para revelar una porción de extremo acampanado.

- 30 En realizaciones donde existe tanto una estampa como un mandril, la porción de extremo del tubo puede alimentarse en el mandril para proyectarse a través del lado de salida de la estampa y asegurarse a un medio de tensión aplicado desde el lado de salida de la estampa. En otras realizaciones cuando no hay una estampa presente, el tubo solo necesita avanzar a la posición donde se asegura al medio de tensión.

- 35 Con respecto al medio de tensión, una disposición apropiada incluye un arrastre que comprende un par de mordazas dentadas en las cuales el extremo se sujeta y; un cable de alta resistencia, un extremo de cuyo cable se fija a las mordazas, el otro a un torno o una estación de carga a la cual se aplica un momento de giro o masa y, de esta manera, se aplica una fuerza de tracción axial, de otra forma conocida como la tracción de estirado, al extremo. De manera alternativa, en lugar de un cable, el arrastre comprende cualquier medio de transmisión de tensión usado en la técnica de estirado que incluye una cadena, un mecanismo de piñón y cremallera, un mecanismo de tornillos y un mecanismo de estirado que funciona de forma hidráulica. El arrastre además comprende, de forma opcional, un par de correas de fricción por contrarrotación continua, en general conocidas como "Caterpillar™".

- 40 La tensión de estirado debe ser suficiente para estirar el tubo a través de la estampa pero insuficiente para provocar un fallo de tracción del tubo. Es decir, la tensión de estirado debe ser tal que la verdadera tensión en cualquier punto del producto no supere su tensión de rotura en dicho punto.

- 45 En realizaciones del método de la presente invención, la velocidad a la cual el tubo se estira por el medio de tensión es de 0,00001 a 15000 mm min⁻¹, preferiblemente de 0,01 a 15000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 1 a 15000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 10000 mm min⁻¹, incluso más preferiblemente de 500 a 10000 mm min⁻¹, o más preferiblemente de 700 a 9000 mm min⁻¹.

- 50 En otras realizaciones del método de la presente invención, la velocidad a la cual el tubo se estira por el medio de tensión es de 0,00001 a 15000 mm min⁻¹, preferiblemente de 0,01 a 15000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 1 a 15000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 10000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 1000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 500 mm min⁻¹, incluso más preferiblemente de 50 a 500 mm min⁻¹, aún más preferiblemente

de 100 a 500 mm min⁻¹, o más preferiblemente de 100 a 300 mm min⁻¹ (como, por ejemplo, 100, 200 o 300 mm min⁻¹).

5 En ciertas realizaciones del método de la invención actual, es deseable remojar el tubo extruido a una temperatura entre su temperatura de transición vítrea y su temperatura de fusión antes del estirado en el mandril y/o a través de la estampa. Cuando se usa en la presente memoria, el término "remojar" se refiere a exponer un tubo a una temperatura superior a la temperatura ambiente durante un período que resulta en un aumento de temperatura del tubo. El remojo asegura que el tubo se encuentre a la temperatura de deformación requerida. La temperatura de deformación se refiere a la temperatura del tubo a la cual este se deformará. Preferiblemente, la temperatura de deformación es de 2 a 50 °C por debajo de la temperatura de fusión del tubo para deformarse. La temperatura de transición vítrea y la temperatura de fusión de homopolímeros y copolímeros serán familiares para una persona con experiencia en la técnica.

En otras realizaciones preferidas, la temperatura de deformación es de 40 °C a 150 °C, más preferiblemente de 60 °C a 120 °C, más preferiblemente de 70 °C a 100 °C, o más preferiblemente de 75 °C a 95 °C (p.ej., 85 °C o 90 °C).

15 En ciertas realizaciones, la temperatura de estirado puede ser de 40 °C a 150 °C, preferiblemente de 60 °C a 120 °C, más preferiblemente de 70 °C a 100 °C, o incluso más preferiblemente de 75 °C a 95 °C. En realizaciones de la invención en donde el polímero termoplástico orientable comprende ácido poli-L-láctico, la temperatura de estirado es, preferiblemente, de 75 °C a 95 °C, más preferiblemente de 80 °C a 90 °C, incluso más preferiblemente de 82 °C a 88 °C, e incluso más preferiblemente de 84 °C a 86 °C (p.ej., 85 °C).

20 Con respecto al tiempo de remojo, un tiempo apropiado es de 1 minuto a 60 minutos, preferiblemente de 2 a 10 minutos. Como apreciará la persona con experiencia en la técnica, no es necesario incluir un tiempo de remojo en todas las realizaciones de la invención. Es decir, el tiempo de remojo puede ser de 0 minutos.

En otras realizaciones, la temperatura del proceso se controla además mediante la utilización de un mandil caliente y/o una estampa caliente, estos calentándose a la temperatura de deformación requerida del tubo.

25 En realizaciones preferidas, la temperatura del aparato de estirado se controla para una exactitud de ± 1 °C como, por ejemplo, con un termostato.

30 Una vez que el tubo ha atravesado la deformación, en ciertas realizaciones de la presente invención, es deseable enfriar el tubo estirado para evitar que ocurra una deformación adicional. Normalmente, el enfriamiento del tubo comienza mientras está en contacto con la estampa y/o el mandril (a saber, cuando dichos componentes están calientes) o inmediatamente después de que dicho tubo se haya estirado en el mandril y/o estampa si dichos componentes están calientes.

35 Es deseable enfriar el tubo producido en un proceso por lotes no continuo bajo tensión. El enfriamiento puede ser activo o pasivo. Cuando se usa en la presente memoria, el término "enfriamiento activo" se refiere al enfriamiento del tubo a través de la exposición del tubo a condiciones por debajo de la temperatura ambiente, p.ej., mediante el uso de un medio de enfriamiento como, por ejemplo, un anillo de enfriamiento de aire ubicado corriente abajo de la estampa. Cuando se usa en la presente memoria, el término "enfriamiento pasivo" se refiere al enfriamiento del tubo permitiéndole equilibrarse con la temperatura ambiente. El tubo estirado a estampa producido por un proceso continuo puede enfriarse de forma activa o pasiva por cualquier método conocido.

El área de volumen sección transversal del tubo polimérico se reduce mediante el estirado del tubo polimérico en el mandril y/o a través de la estampa.

40 La cristalinidad del tubo estirado puede ser del 5% o por encima, preferiblemente de 5% a 90%, más preferiblemente de 20% a 80%, incluso más preferiblemente de 30% a 70%, y más preferiblemente de 40% a 60% (como, por ejemplo, de 40% a 50%, p.ej., 45%).

45 El tubo estirado a estampa producido por el método descrito en la presente memoria tiene un mayor porcentaje de cristalinidad que el del tubo extruido de forma convencional. Mientras no se desea estar obligado por la teoría, el *stent* producido a partir del tubo estirado a estampa de la invención actual se biodegradará por un proceso de erosión de superficie, antes que el proceso de erosión a granel que normalmente se encuentra en *stents* poliméricos. Para tubos y *stents* fabricados según el proceso de la invención actual, la degradación solo ocurre en la superficie y se aproxima al interior en una forma predecible. Por el contrario, la degradación a granel ocurre en una manera no controlada y dicho tipo de degradación puede provocar respuestas inflamatorias en los tejidos que rodean el sitio del implante.

50 En otra realización, la relación de estirado de aro interior del tubo estirado puede ser al menos de 1,5, y preferiblemente de 1,5 a 10,0 (p.ej., de 1,5 a 8,0).

55 En otra realización adicional, la relación de estirado de aro interior del tubo estirado puede ser al menos de 1,2, preferiblemente de 1,2 a 10,0, más preferiblemente de 1,2 a 8,0, más preferiblemente de 1,2 a 5,0, más preferiblemente de 1,2 a 3,0, y más preferiblemente de 1,2 a 2,0.

En realizaciones adicionales, la relación de estirado axial puede ser de 1,5:1 y 15:1 (p.ej., de 1,5 a 10:1, como, por ejemplo, de 2:1 a 7:1), y preferiblemente la relación de estirado axial de 2,5:1 a 4:1.

5 En realizaciones adicionales, la relación de la relación de estirado axial con la relación de estirado de aro interior puede encontrarse en el rango de 0,5:1 a 10:1 (p.ej., 0,5:1 a 6:1, como, por ejemplo, 0,5:1 a 2:1). La geometría del mandril, estampa y tubo influye en el equilibrio de las fuerzas de compresión (radiales) y tracción (axiales) ejercidas sobre el tubo durante el proceso de estirado. Por lo tanto, la relación de la relación de estirado axial y relación de estirado de aro interior (radial) puede alterarse inmediatamente por experimentos de rutina mediante la variación de: la geometría del mandril y/o estampa y/o tubo extruido; y/o temperatura de estirado; y/o velocidad de estirado.

10 En otras realizaciones, el método de la invención actual es continuo. Normalmente, el arrastre comprende un par de correas de fricción por contrarrotación continuas aunque otros dispositivos similares pueden concebirse. Con el fin de lograr un proceso continuo, un extrusor se establece en línea con el aparato de estirado. En algunas realizaciones, el tubo recientemente extruido, preferiblemente entre su temperatura de transición vítrea y temperatura de fusión, abandona un barril de extrusor y se alimenta directamente en el aparato de estirado a estampa. En otras realizaciones, el tubo producido por el extrusor se enfría (p.ej., por un baño de enfriamiento) antes de alimentarse en una cámara de recalentamiento, con dicha cámara calentando el tubo extruido a una temperatura entre la temperatura de transición vítrea y la temperatura de fusión del material de polímero. Dicho tubo caliente se alimenta entonces en el aparato de estirado a estampa. En realizaciones adicionales donde el extrusor no está presente, el tubo extruido se provee al aparato de estirado de otras maneras, p.ej., desde un carrete motorizado.

20 En una realización preferida del método de la presente invención, el tubo termoplástico orientable usado en el método tiene un diámetro interior de 1,0 mm a 1,5 mm y un diámetro exterior de 2,0 mm a 3,0 mm; la temperatura de estirado es de 70 °C a 100 °C; la velocidad de estirado es de 100 a 300 mm min⁻¹ y el diámetro del mandril es de 1,80 mm a 2,40 mm. En dicha realización preferida, el ángulo de inclinación de conicidad del mandril y el semiángulo de estampa pueden ser, cada uno independientemente, de 15 a 50 grados.

25 En una realización más preferida del método, el tubo termoplástico orientable usado en el método tiene un diámetro interior de 1,1 mm a 1,3 mm (p.ej., 1,2 mm) y un diámetro exterior de 2,2 mm a 2,8 mm (p.ej., 2,4 mm); la temperatura de estirado es de 80 °C a 90 °C (p.ej., 85 °C); la velocidad de estirado es de 100 a 300 mm min⁻¹ y el diámetro del mandril es de 1,80 mm a 2,40 mm. En la presente realización más preferida, el ángulo de inclinación de conicidad del mandril y el semiángulo de estampa pueden ser, cada uno independientemente, de 20 a 40 grados (p.ej., 30 grados) y/o la relación del semiángulo de estampa y el ángulo de inclinación de conicidad del mandril puede ser de 1:1. Preferiblemente, el diámetro de entrada de estampa es de 2,0 mm a 8,0 mm, más preferiblemente de 2,0 mm a 6,0 mm, más preferiblemente de 2,0 mm a 4,0 mm e incluso más preferiblemente de 2,0 mm a 3,0 mm.

30 En una realización preferida adicional del método: el tubo termoplástico orientable usado en el método tiene un diámetro interior de 1,1 mm a 1,3 mm, un diámetro exterior de 2,2 mm a 2,8 mm y un grosor de pared de 0,50 a 0,60 mm (p.ej., 0,55 a 0,60 mm); la temperatura de estirado es de 80 °C a 90 °C; la velocidad de estirado es de 100 a 300 mm min⁻¹; el diámetro del mandril es de 1,80 mm a 2,40 mm; el diámetro de entrada de estampa es de 2,50 mm a 3,00 mm. En la presente realización preferida adicional, el ángulo de inclinación de conicidad del mandril y el semiángulo de estampa pueden ser, cada uno independientemente, de 20 a 40 grados, y/o la relación del semiángulo de estampa y el ángulo de inclinación de conicidad del mandril puede ser de 1:1.

40 En ciertas realizaciones preferidas, el tubo producido por el método de la presente invención tiene un diámetro exterior de 1,80 mm a 2,30 mm, un diámetro interior de 1,70 mm a 2,10 mm, y un grosor de pared de 0,10 mm a 0,15 mm.

45 En realizaciones adicionales de la presente invención, un *stent* se prepara a partir del tubo producido por el método de la invención actual. Cualquier método conocido puede usarse para preparar el *stent* como, por ejemplo, el corte con láser o grabado químico. Preferiblemente, el *stent* se prepara mediante corte con láser. Por *stent* incluimos un dispositivo médico generalmente tubular que pueda implantarse en un lumen en el cuerpo humano. Un *stent* se usa, en general, para prevenir, o contrarrestar, una constricción de flujo localizada, inducida por la enfermedad, en el lumen. Un *stent* preparado a partir del tubo de la presente invención es, preferiblemente, para su uso en un lumen vascular, por ejemplo, un vaso sanguíneo. Preferiblemente, el *stent* es un *stent* coronario o un *stent* periférico, cardiorrástico y neurovascular.

50 En la Figura 1 se ilustra un aparato apropiado para llevar a cabo el método de la presente invención. El aparato comprende una primera zona de calentamiento (1), una segunda zona de calentamiento (2), un mandril (3), un eje de mandril (4), una estampa (5), y un dispositivo de arrastre (6). La estampa (4) se aloja dentro de la segunda zona de calentamiento (2) y el eje de mandril se aloja dentro de la primera (1) y segunda (2) zonas de calentamiento.

55 La segunda zona de calentamiento (2) se ubica en la parte superior de la primera zona de calentamiento (1) y se aloja allí dentro parcialmente. Sin embargo, en otra realización, la segunda zona de calentamiento puede ubicarse por encima de la primera zona de calentamiento de modo que se sienta allí directamente. En realizaciones adicionales, puede haber solo una zona de calentamiento. Las zonas de calentamiento pueden, cada una independientemente, calentarse a una temperatura de 40 °C a 150 °C, más preferiblemente de 60 °C a 120 °C, más

preferiblemente de 70 °C a 100 °C, o más preferiblemente de 75 °C a 95 °C (p.ej., 85 °C o 90 °C). En realizaciones adicionales, puede no haber ninguna zona de calentamiento presente.

5 Como se muestra en la Figura 1, el mandril (3) se conecta al eje de mandril (4) en un extremo que es proximal a la estampa (5). La base del eje de mandril puede anclarse a la base de un medio de tensión (no se muestra). El mandril (3) tiene bordes cónicos de extremo inicial (frontal) y extremo de salida (final) (3a y 3b, respectivamente). El ángulo de inclinación de la conicidad puede ser de 5 a 60 grados, preferiblemente de 10 a 40 grados, y más preferiblemente de 10 a 20 grados.

10 La estampa (5) cónica ilustrada en la Figura 1 es una estampa de divergencia (expansión). Es decir, el diámetro de la salida de estampa es mayor que el de la entrada de estampa. El diámetro de entrada de estampa puede ser de 0,4 a 8,0 mm y el diámetro de salida de estampa puede ser de 1,0 a 15 mm. El semiángulo de la estampa puede ser de 0 a 50 grados, preferiblemente de 10 a 40 grados, y más preferiblemente de 10 a 20 grados. De manera alternativa, la estampa puede ser una estampa de convergencia (reducción) (no se muestra). Es decir, el diámetro de la entrada de estampa es mayor que el de la salida de estampa. En la presente realización alternativa, el diámetro de salida de estampa puede ser de 0,4 a 8,0 mm, y el diámetro de entrada de estampa puede ser de 1,0 a 15 mm. El semiángulo de la estampa puede ser de 0 a 50 grados, preferiblemente de 10 a 40 grados, y más preferiblemente de 10 a 20 grados.

20 El mandril (3) se encaja de modo que se encuentra coaxialmente dentro de la estampa. El mandril puede ajustarse en su dirección axial con el fin de cambiar la posición del cabezal de mandril dentro de la estampa. Por ejemplo, en otra realización, el mandril puede encajarse dentro de la estampa de modo que el borde de salida de aquel sobresale a través de y fuera del lado de salida de la estampa. Durante el uso, sin embargo, es preferible que el mandril se fije de modo que no pueda moverse en la dirección axial. El diámetro del mandril en su punto más ancho puede ser de 0,01 mm a 15 mm, y preferiblemente de 1,5 mm a 4,0 mm. De manera alternativa, el diámetro puede ser de 0,01 mm a 15 mm, preferiblemente de 1,50 mm a 3,00 mm, más preferiblemente de 1,80 mm a 2,60 mm, e incluso más preferiblemente de 2,00 mm a 2,60 mm.

25 El dispositivo de arrastre (6) se posiciona corriente abajo desde la estampa. El dispositivo de arrastre puede ser cualquier dispositivo mencionado en la presente memoria o cualquier método alternativo conocido para la persona con experiencia en el presente campo.

30 En un método típico que utiliza el aparato que se muestra en la Figura 1, un tubo polimérico que tiene un extremo acampanado se alimenta en el eje de mandril y cabezal de mandril y el extremo acampanado se sujeta en las mordazas del dispositivo de arrastre (6). Con el fin de comenzar el proceso de estirado, el medio de tensión (no se muestra) aplica una fuerza para mover el dispositivo de arrastre axialmente lejos de la salida de estampa, lentamente al principio de modo que la deformación plástica del tubo de polímero aumenta sin provocar un fallo de tracción. La velocidad de estirado aumenta entonces gradualmente hasta establecer una velocidad de estirado uniforme. Una tensión de estirado apropiada se determina por el experimento de rutina mediante la variación de la velocidad de estirado del medio de tensión. Con respecto a la velocidad de estirado, esta puede ser de 0,00001 a 15000 mm min⁻¹, preferiblemente de 0,01 a 15000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 1 a 15000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 10000 mm min⁻¹, incluso más preferiblemente de 500 a 10000 mm min⁻¹, o más preferiblemente de 700 a 9000 mm min⁻¹. De manera alternativa, la velocidad de estirado puede ser de 0,00001 a 15000 mm min⁻¹, preferiblemente de 0,01 a 15000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 1 a 15000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 10000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 1000 mm min⁻¹, incluso más preferiblemente de 10 a 500 mm min⁻¹, incluso más preferiblemente de 50 a 500 mm min⁻¹, incluso más preferiblemente de 100 a 500 mm min⁻¹, o más preferiblemente de 100 a 300 mm min⁻¹. En las realizaciones más preferidas, la velocidad de estirado puede ser de 100, 200 o 300 mm min⁻¹. Una vez que el tubo ha abandonado la estampa, puede enfriarse según se ha mencionado previamente.

45 La Figura 2a muestra una segunda realización de un mandril y disposición de estampa apropiada para llevar a cabo el método de la presente invención. Mientras la Figura 2a se centra en una configuración alternativa de estampa y mandril, la primera y segunda zonas de calentamiento, y el dispositivo de arrastre ilustrados en la Figura 1 se han omitido para garantizar la claridad.

50 El aparato según se ilustra en la Figura 2a comprende un mandril (1), un eje de mandril (2) y una estampa (3). Una disposición alternativa de la presente realización se muestra en la Figura 2b. El cabezal de mandril (1) se expande de forma cónica. La conicidad del cono según se ilustra en la Figura 2a es, aproximadamente, de 13 grados aunque puede ser de 5 a 60 grados, preferiblemente de 10 a 40 grados, y más preferiblemente de 10 a 30 grados. El cabezal de mandril reside, en todo o en parte, dentro de la cavidad formada por las paredes de la estampa (2). El cabezal de mandril se soporta por un eje de mandril (2) que sirve para contener y posicionar el mandril en la dirección axial. El eje de mandril puede separarse del cabezal de mandril. El cabezal de mandril (1) se posiciona de modo que se encuentra coaxialmente dentro de la estampa (3).

55 Según se muestra, la estampa (3) es una estampa cónica con un semiángulo complementario al ángulo de conicidad del cabezal de mandril cónicamente expandido, a saber, la relación del semiángulo de estampa y el ángulo de inclinación de conicidad del mandril es, aproximadamente, de 1:1. En otras realizaciones, la relación del semiángulo

de estampa y el ángulo de inclinación de conicidad del mandril puede ser de 1:1 a 5:1 (p.ej., de 1:1 a 3:1). La estampa (3) según se ilustra en la Figura 2a es una estampa de divergencia (expansión). Es decir, el diámetro de salida de estampa es mayor que el diámetro de entrada de estampa. El diámetro de entrada de estampa puede ser de 0,4 a 8,0 mm y el diámetro de salida de estampa puede ser de 1,0 a 15 mm. En otras realizaciones, la estampa puede ser una estampa de convergencia (reducción).

En la Figura 2a, la estampa (3) tiene una región superior y una región inferior. La región superior (3a) es proximal a la salida de estampa y es de forma cónica, por lo tanto, la estampa es una estampa cónica. La región inferior (3b) es proximal a la entrada de estampa y es de forma cilíndrica. En otras palabras, el semiángulo de la región inferior de la estampa es, de manera eficaz, de 0 grados. En otras realizaciones similares, la región superior de la estampa puede ser de forma cilíndrica y la región inferior puede ser cónica.

La Figura 2a también muestra una longitud de tubo (4) que se estira a través del aparato. El tubo extruido puede cargarse en el mandril, según se ha descrito previamente. Se tira del tubo (que puede encontrarse a una temperatura entre su temperatura de transición vítrea y temperatura de fusión) en el eje de mandril, a través de la estampa y sobre el cabezal de mandril por un dispositivo de arrastre (no se muestra). La fuerza axial ejercida por el medio de tensión del dispositivo de arrastre hace que el tubo se deforme en la dirección axial. Tras alcanzar el cono de expansión del cabezal de mandril, el material polimérico del tubo es forzado a expandirse en la dirección del aro (radial). Dicha deformación radial se provoca por el estrechamiento gradual de la región entre la superficie del cabezal de mandril y la pared interior de la región inferior de la estampa. La cantidad de deformación radial continúa aumentando hasta que el tubo alcanza el límite entre la región cilíndrica inferior y la región cónica superior de la estampa. Una vez que el tubo cruza dicho límite, la cantidad de deformación radial se reduce rápidamente, sin embargo, el tubo continúa deformándose en la dirección axial. La deformación cesa una vez que el tubo ha abandonado la estampa y se enfría por debajo de su temperatura de transición vítrea.

Ejemplos

Un número de experimentos, mediante el uso de un aparato ilustrado en la Figura 3, se han conducido para demostrar que el método de la presente invención produce un tubo polimérico que exhibe las características requeridas.

El aparato en la Figura 3 consiste en una primera (1) y una segunda (2) zonas que pueden calentarse, un mandril (3), una estampa (4), un eje de mandril (5), y un ajuste (6) para fijar el aparato a la base de una máquina de ensayo de tracción.

Para dichos experimentos, se ha seleccionado el tubo extruido fabricado con un grado comercialmente disponible de PLLA (Purasorb™ PL38). Dicho grado de polímero se usa para producir tubos de grado médico para aplicaciones como, por ejemplo, *stents* poliméricos. PL38 es un grado de extrusión de PLA semicristalino provisto en la forma de bolitas irregulares que tiene una temperatura de fusión de 188°C. A los fines de dichos experimentos, los inventores han obtenido el tubo extruido comercialmente disponible provisto por Zeus Inc., Estados Unidos. Los inventores han usado también un tubo no comercial extruido, que se ha producido a partir de bolitas Purasorb™ PL38 mediante el uso de un extrusor de un solo husillo a escala de laboratorio (Dr Collin Teachline, diámetro del tornillo 16 mm). Dicho proceso de extrusión se describirá ahora en mayor detalle.

Purasorb™ PL38 es un polímero con el que es relativamente difícil trabajar debido a su alta temperatura de procesamiento (por encima de 200 °C) y su alta viscosidad. Como tal, se ha descubierto que la alimentación de las bolitas en el tornillo de extrusor es problemática mediante el uso de procedimientos estándares. Los inventores han descubierto que el proceso de extrusión puede mejorarse de la siguiente manera: 1) secando las bolitas durante la noche antes de la extrusión; 2) alimentando gas nitrógeno en la tolva del extrusor para cubrir las bolitas con un manto de gas nitrógeno y, por consiguiente, reducir las posibilidades de degradación inducida por oxígeno; y 3) cortar el tubo extruido en secciones de longitud preferida y secarlas en un entorno de nitrógeno.

Las dimensiones de los tubos extruidos se han medido. De manera específica, un micrómetro se ha usado para medir el diámetro exterior (DE) y calibradores de pasadores se han usado para medir el diámetro interior (DI). La concentricidad y grosor de pared se han verificado mediante el uso de un escáner de superficie plana de alta resolución.

Las condiciones típicas de extrusión para producir el tubo extruido con características preferidas se muestran más abajo en las Tablas 1 a 3:

Tabla 1: Temperatura establecida del extrusor

Temp. establecida (°C)	Zona 1	Zona 2	Zona 3	Zona 4	Zona 5	Zona 6
	40	205	210	215	220	220

Tabla 2: Dimensiones de estampa, pasador y calibrador

Dimensiones (mm)	Diámetro de estampa	Diámetro de pasador	Diámetro de calibrador
	5	2,5	3,0

Tabla 3: Velocidades establecidas del extrusor

Velocidad	Rotación del tornillo (rpm)	Arrastre (m/min)	Presión de vacío (bar)
	7,0	1,0	Ninguna

5 Se ha extruido un rango de tubos. Las dimensiones del tubo pueden controlarse mediante una ligera variación de la velocidad de tornillo del extrusor, longitud fundida y velocidad de arrastre. Los detalles de los tubos producidos se muestran en la Tabla 4 (DE = diámetro exterior; DI = diámetro interior; GP = grosor de pared).

Tabla 4: Dimensiones del tubo extruido después de las modificaciones del proceso

Velocidad del tornillo (rpm)	Longitud fundida (mm)	Velocidad de arrastre (m/min)	DO (mm)	DI (mm)	GP (mm)
6	20	1	2,4	1,2	0,6
7	20	1	2,5	1,25	0,625
12	50	1	2,8	1,4	0,7
12	60	1,2	2,3	1,2	0,55

10 Caracterización de tubos extruidos y tubos estirados a estampa en los ejemplos 1 a 3

Ensayos de tracción

15 Con el fin de comparar las propiedades mecánicas de los tubos extruidos y estirados a estampa, se han examinado muestras por el ensayo de tracción mediante el uso de un tensiómetro Instron con una célula de carga de 100 N. El procedimiento del ensayo ha seguido el usado por Zeus Inc., una compañía comercial de extrusión de tubos médicos. Los tubos extruidos de 70 mm de largo se han sujetado sujetando directamente los extremos entre las mordazas de las abrazaderas del tensiómetro, mediante el uso de una capa de papel de lija envuelto alrededor del extremo de tubo para mejorar la sujeción. Los ensayos se han llevado a cabo a una velocidad de extensión de 50 mm/minuto con una longitud de sujeción de 50mm. Una curva de tensión-deformación se ha generado a partir de cada ensayo mediante el uso de las dimensiones del tubo, la velocidad de deformación y la carga medida, y se han calculado los siguientes parámetros: resistencia a la rotura por tracción, módulo elástico, límite de elasticidad y alargamiento de rotura.

Ensayos de flexión

25 Las propiedades de flexión también se han examinado mediante el uso del mismo tensiómetro equipado en modo de flexión de 3 puntos. Para cada ensayo, una muestra de tubo se ha soportado en dos puntos y se ha aplicado una carga centralmente para deformar el tubo. Los datos de carga vs. alargamiento se han registrado y la tensión y deformación por flexión se han calculado a partir de los datos registrados y área de sección transversal de la muestra.

Ensayos de cristalinidad

30 Con el fin de determinar la cristalinidad, DSC modulado se ha conducido entre el rango de temperatura de 40 °C a 170 °C. La amplitud de modulación se ha establecido en 0,7 °C con una velocidad de calentamiento de 5 °C/minuto y un tiempo de modulación de 1 minuto. Las curvas para el flujo de calor reversible e irreversible se han obtenido. Las entalpías normalizadas de cristalización fría y recristalización se han calculado a partir de exotermos visibles en la curva de flujo de calor irreversible, mientras la entalpía normalizada de fusión se ha obtenido a partir de la integración del endoterio en la curva de flujo de calor reversible. El porcentaje de cristalinidad se ha calculado mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Cristalinidad} = \frac{\Delta H \text{ fusión} - (\Delta H \text{ cristalización fría} + \Delta H \text{ recristalización})}{\Delta H \text{ fusión para PLA 100\% cristalino}}$$

La entalpía de fusión de PLA 100% cristalino es de 93 J/g.

Los siguientes métodos de estirado a estampa que usan el aparato establecido descrito se han llevado a cabo por los inventores.

5 Ejemplo 1

La disposición mandril/estampa que se muestra en la Figura 2a se ha usado en el presente ejemplo, con el mandril encontrándose parcialmente dentro de la segunda zona de calentamiento.

10 El tubo extruido comercialmente disponible (originado a partir de Zeus Inc.) tenía dimensiones de 3,00 mm de diámetro exterior, 1,20 mm de diámetro interior y un grosor de pared de 0,90 mm. Los parámetros usados para el presente conjunto de experimentos se muestran en la Tabla 5 más abajo:

Tabla 5

DE de inicio (mm)	3,00
DI de inicio (mm)	1,20
Temperatura (°C)	60-90
Diámetro de estampa (mm) [ángulo (deg)]	3,3 [15]
Diámetro de mandril (mm) [ángulo (deg)]	2,85 [15]
Velocidad de estirado (m/min)	10-1000
Carga medida (N)	20-80
DE estirado (mm)	2,15
DI estirado (mm)	1,6

El procedimiento experimental ha sido el siguiente:

1. Una sección expandida se ha producido en una sección de tubo extruido según se describe más arriba.
- 15 2. Tras la solidificación, el tubo se ha cortado en la ubicación de la sección expandida para formar un extremo.
3. La longitud de 180 mm del tubo se ha alimentado en el eje de mandril de modo que el extremo inflado se ha colocado en el cabezal de mandril. El mandril y eje de mandril se han colocado luego en un horno de temperatura controlada dentro del tensiómetro de modo que el cabezal de mandril se ha ubicado coaxialmente dentro de la estampa y el extremo inflado se ha enroscado entre el cabezal de mandril y la estampa.
- 20 4. El extremo inflado se ha mantenido luego en las abrazaderas de la cruceta del tensiómetro (arrastre).
5. La muestra de tubo se ha precalentado en la primera y segunda zonas de calentamiento cerradas durante un tiempo de remojo de 10 minutos.
6. Después del tiempo de remojo, la cruceta del tensiómetro se ha establecido para extender la muestra a una velocidad constante.
- 25 7. La longitud total del tubo se ha estirado sobre el mandril hasta una extensión final de 500 mm.
8. El tubo estirado se ha enfriado bajo tensión durante un período de 20 minutos.

Ejemplo 1 Resultados

Ensayos de tracción

Los resultados típicos de los ensayos de tracción del tubo PLLA estirado y extruido se muestran en la Figura 4 (A = tubo estirado a estampa; B = tubo extruido). Una diferencia significativa entre el comportamiento de tensión-deformación de los tubos estirado y extruido es aparente. El tubo extruido se ha deformado elásticamente a una tensión de tracción pico de alrededor de 50 MPa en una extensión de aproximadamente el 4% y luego se lo ha dejado caer a un nivel constante de 30 Mpa. Un efecto de la resonancia de endurecimiento por deformación en frío ha ocurrido antes de que la muestra fallara en una extensión de alrededor del 40%. El material estirado a estampa ha exhibido un módulo superior (gradiente) en la región elástica antes de alcanzar una tensión pico (límite) inicial de alrededor de 160 Mpa. En deformaciones superiores por encima del 20% de la extensión, la tensión ha aumentado de forma lineal hasta alrededor de 195 Mpa antes de fallar en una extensión de ~17%.

Como se muestra en la Tabla 6, el límite elástico en tracción ha aumentado después del estirado a estampa en alrededor del 190%. La resistencia a la rotura por tracción (máxima) ha aumentado en un 250% por encima del valor del tubo extruido. Se ha descubierto que el módulo de tracción se reduce después del estirado a estampa en alrededor del 61%.

Tabla 6: Resultados del ensayo de tracción que comparan el tubo PLLA extruido y estirado a estampa (promedio de 5 ensayos; la desviación estándar se muestra en corchetes).

Muestra	Resultados del ensayo de tracción (Media ± Error estándar)			
	Módulo de tracción (Mpa)	Límite de elasticidad (Mpa)	Resistencia a la rotura por tracción (Mpa)	Elongación a la rotura (%)
Tubos extruidos	2708 ± 12,08	55,03 ± 0,81	55,03 ± 0,81	51,80 ± 9,22
Tubos estirados (Ejemplo 1)	4362 ± 92,26	~160	194,20 ± 4,20	16,55 ± 0,50

Resultados de flexión

Los resultados típicos de los ensayos de flexión del tubo PLLA estirado y extruido se muestran en la Figura 5 (A = tubo estirado a estampa; B = tubo extruido).

En conclusión, el método de estirado a estampa por lotes del Ejemplo 1 ha producido un tubo PLLA de diámetro pequeño orientado con una relación de estirado de aproximadamente 3:1 a temperaturas de 60-80°C. El límite elástico en tracción del tubo estirado a estampa ha sido de aproximadamente 190% más alto que el del tubo extruido y la resistencia a la tracción máxima ha sido aproximadamente 250% más alta. El módulo de tracción ha aumentado en aproximadamente 61% en comparación con el del tubo extruido. El presente estudio muestra que mejoras significativas en las propiedades mecánicas del tubo PLLA pueden lograrse mediante el uso del proceso de estirado a estampa en tubos poliméricos que pueden usarse para formar *stents*.

Ejemplo 2

El tubo extruido comercialmente disponible (originado a partir de Zeus Inc.) tenía dimensiones de 1,6 mm de diámetro exterior, 1,0 mm de diámetro interior y un grosor de pared de 0,3 mm. Los parámetros usados para el presente conjunto de experimentos se muestran en la Tabla 7 más abajo:

Tabla 7

DE de inicio (mm)	1,6
DI de inicio (mm)	1,0
Temperatura (°C)	65
Diámetro de estampa (mm) [ángulo (deg)]	3,0 [15]
Diámetro del mandril (mm) [ángulo (deg)]	2,2 [15]

Velocidad de estirado (m/min)	50-70
Carga medida (N)	~25
Reposo antes del ensayo (mins)	5
Reposo después del ensayo (mins)	10
DE estirado (mm)	1,85
DI estirado (mm)	1,65

El procedimiento experimental ha sido el siguiente:

1. Un extremo se ha producido en la sección de extremo del tubo extruido mediante el calentamiento de una pequeña sección del tubo y el soplado de aire a lo largo de esta.
- 5 2. Tras la solidificación, el tubo se ha cortado en la ubicación de la burbuja para formar un extremo.
3. La longitud de 180 mm del tubo se ha alimentado en el eje de mandril de modo que el extremo inflado se ha colocado en el cabezal de mandril. El mandril y el eje de mandril se han colocado entonces en un horno de temperatura controlada (primera y segunda zonas de calentamiento) dentro del tensiómetro de modo que el cabezal de mandril se ha ubicado coaxialmente dentro de la estampa y el extremo inflado se ha enroscado entre el cabezal de mandril y la estampa.
- 10 4. El extremo inflado se ha mantenido luego en las abrazaderas de la cruceta del tensiómetro (arrastre).
5. La muestra de tubo se ha precalentado en la primera y segunda zonas de calentamiento cerradas durante un tiempo de remojo de 5 minutos.
- 15 6. Después del tiempo de remojo, la cruceta del tensiómetro se ha establecido para extender la muestra a una velocidad constante.
7. La longitud total del tubo se ha estirado sobre el mandril hasta una extensión final de 500 mm.
8. El tubo estirado se ha enfriado bajo tensión durante un período de 10 minutos.

Ejemplo 2 Resultados

Ensayos de tracción

- 20 Los resultados típicos de los ensayos de tracción del tubo estirado a estampa del Ejemplo 2 y tubo PLLA extruido se muestran en la Figura 6 (A = tubo estirado a estampa; B = tubo extruido). Una diferencia significativa en el comportamiento de tensión-deformación de los dos es aparente. El tubo extruido se ha deformado elásticamente en una tensión de tracción pico de alrededor de 50 Mpa en una extensión de aproximadamente 4% y luego se lo ha dejado caer a un nivel constante de 30 Mpa. Un efecto de la resonancia de endurecimiento por deformación en frío ha ocurrido antes de que la muestra fallara en una extensión de entre 40% y 85%. El material estirado a estampa ha exhibido valores más altos de módulo (gradiente) en la región elástica antes de alcanzar una tensión pico (límite) inicial en alrededor de 95Mpa. En deformaciones superiores por encima del 15% de la extensión, la tensión ha aumentado de forma lineal hasta alrededor de 125 Mpa antes de fallar en una extensión de ~30%.

- 30 Los resultados promedio de 3 muestras de cada tubo se resumen en la Tabla 8. El límite elástico en tracción ha aumentado después del estirado a estampa en un 71%. La resistencia a la rotura por tracción (máxima) ha aumentado en un 136% por encima del valor del tubo extruido. Se ha descubierto que el módulo de tracción aumenta después del estirado a estampa en alrededor del 23%. La elongación de rotura se ha reducido en alrededor del 60% después del estirado a estampa.

Tabla 8: Resultados del ensayo de tracción que comparan el tubo PLA extruido y estirado a estampa.

Muestra	Resultados del ensayo de tracción (Media ± Error estándar)			
	Módulo de tracción (Mpa)	Límite de elasticidad (Mpa)	Resistencia a la rotura por tracción (Mpa)	Deformación a la rotura
Tubos extruidos	2649,47 ± 17,71	55,41 ± 0,66	52,17 ± 0,38	0,64 ± 0,12
Tubos estirados (Ejemplo 2)	3259,97 ± 15,33	94,15 ± 0,32	123,38 ± 2,36	0,26 ± 0,01

5 Los valores del módulo elástico y la resistencia a la rotura por tracción son inferiores que algunos de los valores previamente informados en el presente proyecto para el tubo estirado a estampa. Ello se debe a que las dimensiones del tubo estirado usado aquí han sido 2,33 mm de DE y 1,66 mm de DI, con un grosor de pared de 0,335mm.

Ensayos de flexión

10 Los resultados de los datos de los ensayos de flexión (flexión de 3 puntos) se muestran en la Figura 7 (A = tubo estirado a estampa; B = tubo extruido). El tubo estirado a estampa del Ejemplo 2 ha exhibido un módulo de flexión superior del 79% con respecto al del tubo extruido. La resistencia a la flexión, definida por la meseta de tensión de flexión también ha sido más alta para el tubo estirado en un 34%. Dichos resultados se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9: Resultados del ensayo de flexión que comparan el tubo PLA extruido y estirado a estampa.

Muestra	Resultados del ensayo de tracción (Media ± Error estándar)		
	Módulo de flexión (MPa)	Resistencia a la flexión (MPa)	Deformación por flexión en la meseta de tensión
Tubos extruidos	1712,13 ± 23,30	41,053 ± 0,046	0,0299 ± 0,000795
Tubos estirados (Ejemplo 2)	3070,73 ± 51,28	54,953 ± 0,332	0,0198 ± 0,000405

Ensayos de cristalinidad

15 A partir de los resultados de experimentos de DSC modulado, se ha descubierto que los valores de cristalinidad para tubos extruidos eran de 13,75 ± 1.94 (media ± error estándar), mientras que para los tubos estirados a estampa, ello aumentaba a 40,94 ± 4,83. Es probable que dicho aumento significativo de la cristalinidad resulte de la temperatura elevada a la cual el tubo se ha expuesto durante los ensayos y de la cristalinidad inducida por la deformación durante el proceso de estirado a estampa.

20 Ejemplo 3

El tubo extruido comercialmente disponible (originado a partir de Zeus Inc.) tenía dimensiones de 3,0 mm de diámetro exterior, 1,2 mm de diámetro interior y un grosor de pared de 0,9 mm. Los parámetros usados para el presente conjunto de experimentos se muestran en la Tabla 10 más abajo:

Tabla 10

DE de inicio (mm)	3,0
DI de inicio (mm)	1,2
Temperatura (°C)	80
Diámetro de estampa (mm)	3,3

ES 2 674 119 T3

Semiángulo de estampa (grados) (semiángulo de entrada de estampa)	15
Diámetro del mandril (mm)	2,85
Cono del mandril (grados)	15
Velocidad de estirado (mm/min)	900
Carga medida (N)	30-40
Reposo antes del ensayo (mins)	10
DE estirado (mm)	2,15
DI estirado (mm)	1,6

El procedimiento experimental ha sido el siguiente:

1. Un extremo se ha producido en una sección del tubo extruido mediante la aplicación de presión de aire y calentamiento de una pequeña sección del tubo.
- 5 2. Tras la solidificación, el tubo se ha cortado en la ubicación de la burbuja para formar un extremo.
3. Una longitud de 180 mm de tubo se ha alimentado en el eje de mandril de modo que el extremo inflado se ha colocado en el cabezal de mandril. El mandril y el eje de mandril se han colocado entonces en un horno de temperatura controlada (primera y segunda zonas de calentamiento) dentro del tensiómetro de modo que el cabezal de mandril se ha ubicado coaxialmente dentro de la estampa y el extremo inflado se ha enroscado entre el cabezal de mandril y la estampa.
- 10 4. El extremo inflado se ha mantenido luego en las abrazaderas de la cruceta del tensiómetro (arrastre).
5. La muestra de tubo se ha precalentado en las primera y segunda zonas de calentamiento cerradas que se encontraban a 80 °C durante un tiempo de remojo de 10 minutos.
- 15 6. Después del tiempo de remojo, la velocidad de estirado de la cruceta de tensiómetro ha aumentado gradualmente hasta una velocidad de 900 mm/min.
7. La longitud total del tubo se ha estirado sobre el mandril hasta una longitud de extensión final de 500 mm.
8. El tubo estirado se ha enfriado bajo tensión.

Experimentos de estirado a estampa

20 Cuando se usa el tubo estirado a estampa para producir *stents*, es preferible que el diámetro exterior del tubo estirado sea de alrededor de 2,0 mm y que el diámetro interior sea de alrededor de 1,8 mm, por consiguiente, con un grosor de pared de alrededor de 0,1 mm (100 micrones). Una serie de experimentos de estirado a estampa se han llevado a cabo mediante el uso de un rango seleccionado de geometrías de mandril, velocidades de estirado y temperaturas establecidas para investigar la relación entre ciertos parámetros de estirado y las dimensiones finales del tubo estirado, con el objetivo de lograr las dimensiones preferidas del tubo. El tubo extruido usado en dichos experimentos se ha producido por los inventores mediante el uso de un método de extrusión de un solo husillo

25 descrito previamente. El tubo extruido tenía un diámetro exterior de 2,65 mm y un diámetro interior de 1,20 mm.

Un equipo de estirado a estampa según se ilustra en la Figura 3 se ha usado para llevar a cabo dichos experimentos y una temperatura de estirado de 85 °C se ha usado para todos los experimentos. El procedimiento experimental general ha sido el siguiente:

- 30 1. Una burbuja se ha producido en una sección del tubo extruido mediante la aplicación de presión de aire y calentamiento de una pequeña sección del tubo.
2. Tras la solidificación, el tubo se ha cortado en la ubicación de la burbuja para formar un extremo.
3. Una longitud de 180 mm de tubo se ha cargado en el horno de temperatura controlada dentro del tensiómetro con el extremo inflado colocado sobre el mandril.

4. Después de 5 minutos de tiempo de remojo, la cruceta del tensiómetro se ha establecido para extender la muestra a una velocidad constante.

5. La longitud total del tubo se ha estirado sobre el mandril hasta una longitud de extensión final de 500 mm.

6. El tubo estirado se encontraba bajo tensión para enfriarse durante un período de 10 minutos.

5 *Resultados de los experimentos de estirado a estampa*

La Figura 8 muestra cómo el diámetro interior y exterior del tubo estirado varían según el diámetro del mandril y la velocidad de estirado, y los resultados se resumen en la Tabla 11. Los resultados sugieren que un diámetro de mandril de entre 1,8 mm y 2,6 mm y velocidades de estirado de entre 100 mm/min y 300 mm/min son preferibles con el fin de lograr las dimensiones objetivo del tubo de 2,0 mm de DE y 1,8 mm de DI.

10 Tabla 11

Mandril (mm)	Temp (°C)	Velocidad de estirado (mm/min)	DI (mm)	DO (mm)	GP (mm)
3,01	85	200	2,54	2,84	0,15
3,01	85	400	2,44	2,74	0,15
2,65	85	200	2,36	2,67	0,155
2,65	85	400	2,14	2,48	0,17
2,01	85	200	1,18	1,86	0,34
2,01	85	400	0,9	1,58	0,34
1,82	85	200	1,08	2,6	0,76
1,82	85	400	1,08	2,58	0,75

El siguiente ejemplo se ha llevado a cabo mediante el uso de los rangos preferidos de diámetro del mandril y velocidad de estirado que se han identificado en los experimentos de estirado a estampa.

Ejemplo 4

15 La disposición mandril/estampa que se muestra en la Figura 2b se ha usado en el presente ejemplo, con el mandril encontrándose parcialmente dentro de la segunda zona de calentamiento para proveer una temperatura de estirado de 85 °C. El procedimiento experimental ha sido el siguiente:

1) Una sección expandida se ha producido en una sección del tubo extruido según se describe más arriba.

2) Tras la solidificación, el tubo se ha cortado en la ubicación de la sección expandida para formar un extremo.

20 3) Una longitud de 180 mm de tubo se ha alimentado en el eje de mandril de modo que el extremo inflado se ha colocado en el cabezal de mandril. El mandril y eje de mandril se han colocado entonces en un horno de temperatura controlada dentro del tensiómetro de modo que el cabezal de mandril se ha ubicado coaxialmente dentro de la estampa y el extremo inflado se ha enroscado entre el cabezal de mandril y la estampa.

4) El extremo inflado se ha mantenido luego en las abrazaderas de la cruceta del tensiómetro (arrastre).

25 5) La muestra de tubo se ha precalentado en la primera y segunda zonas de calentamiento cerradas durante un tiempo de remojo de 10 minutos.

6) Después del tiempo de remojo, la cruceta del tensiómetro se ha establecido para extender la muestra a una velocidad constante.

7) La longitud total del tubo se ha estirado sobre el mandril hasta una longitud de extensión final de 500 mm.

30 8) El tubo estirado se ha enfriado bajo tensión durante un período de 20 minutos.

Los parámetros usados para el presente conjunto de experimentos y las dimensiones resultantes del tubo estirado se muestran en la Tabla 12 más abajo.

El tubo estirado a estampa de los Ejemplos 4a, 4b y 4c se ha producido a partir de un tubo PLLA no comercial extruido, mientras que el tubo estirado a estampa de los Ejemplos 4d y 4e se ha producido a partir de un tubo PLLA comercial extruido provisto por Zeus Inc., Estados Unidos.

5

Tabla 12

Ejemplo N°	4a	4b	4c	4d	4e
DE de inicio (mm)	2,37	2,37	2,4	2,36	2,37
DI de inicio (mm)	1,26	1,26	1,24	1,20	1,26
GP de inicio (mm)	0,56	0,58	0,58	0,58	0,58
Temperatura (°C)	85	85	85	85	85
Diámetro de entrada de estampa (mm) [ángulo (deg)]	2,75 [30]	2,75 [30]	2,75 [30]	2,75 [30]	2,75 [30]
Diámetro del mandril (mm) [ángulo (deg)]	1,84 [30]	2,01 [30]	2,18 [30]	1,85 [30]	2,20 [30]
Velocidad de estirado (mm/min)	100	200	100	200	300
DE estirado (mm)	2,00	2,14	2,28	2,00	2,22
DI estirado (mm)	1,70	1,86	2,04	1,70	1,94
GP estirado (mm)	0,15	0,14	0,12	0,15	0,14

Caracterización de tubos estirados a estampa en el ejemplo 4

Ensayos de tracción

10 Se han examinado muestras de tubo extruido y un tubo estirado por el ensayo de tracción mediante el uso de un tensiómetro Instron con una célula de carga de 100 N. El procedimiento de ensayo ha seguido el usado por Zeus Inc., una compañía comercial de extrusión de tubos médicos, aunque el método de sujeción tuvo que desarrollarse para asegurar que el tubo estirado no se resbalara y fallara en la longitud de calibrador antes que en las sujeciones. Una longitud de tubo de 90 mm se ha usado y dos calibradores de pasadores que encajan de forma cercana se han insertado en cada extremo del tubo de modo que se han encontrado en el centro. Abrazaderas especialmente modificadas se han fabricado para incorporar el radio del tubo. Los ensayos se han llevado a cabo a una velocidad de extensión de 5 mm/minuto con una longitud de calibrador de 30 mm. Una curva de tensión-deformación se ha generado a partir de cada ensayo mediante el uso de las dimensiones del tubo, la velocidad de deformación y la carga medida, y se han calculado los siguientes parámetros: resistencia a la rotura por tracción; módulo elástico; límite de elasticidad; y alargamiento de rotura. Se ha descubierto que el presente método es apropiado tanto para tubos extruidos como estirados.

15

20

Ensayos de flexión

Las propiedades de flexión también se han examinado mediante el uso del mismo tensiómetro en modo de flexión de 3 puntos. Para cada ensayo, una muestra de tubo se ha soportado en dos puntos, separados por 25 mm y una carga de compresión se ha aplicado centralmente para deformar el tubo a una velocidad de 1 mm/min. Los datos de carga vs. extensión se han registrado y la tensión y deformación por flexión se han calculado a partir de los datos registrados y las dimensiones del tubo.

25

Ensayos de aro

Una plantilla se ha diseñado y fabricado para probar la resistencia del aro del tubo extruido y estirado a estampa. El espécimen del ensayo ha sido un anillo de tubo con cuatro muescas para el ensayo de resistencia de aro, el cual se ha cortado como una lámina del tubo estirado a estampa. Los especímenes del ensayo tenían un ancho de 2 mm, y

30

dos muescas con dos lados, con una distancia de 1,0 mm entre las muescas (similares a los especímenes de ensayo usados en el documento US 2010/0025894 A1). Los ensayos se han llevado a cabo a una velocidad de extensión de 5 mm/min.

Ensayos de cristalinidad

5 Se ha usado el mismo ensayo que el usado para probar la cristalinidad del tubo de los Ejemplos 1 a 3.

Ejemplo 4 Resultados

Ensayos de tracción

10 Los resultados del ensayo de tracción de los tubos estirados del Ejemplo 4 se muestran en la Figura 9 y se resumen en la Tabla 13. Todas las muestras han exhibido un comportamiento similar en la región lineal (elástica) de deformación. El límite ha ocurrido a una tensión por tracción entre 110 y 130 MPa para todas las muestras, y el fallo ha ocurrido dentro del rango de tensión por tracción de entre 200 y 250 MPa.

15 La deformación a la rotura ha sido inferior para las muestras de los Ejemplos 4d y 4e (tubo comercial estirado a estampa) que para las muestras de los Ejemplos 4a y 4c (tubo no comercial estirado a estampa). La deformación más alta de rotura se ha medido para las muestras de los Ejemplos 4a y 4b, con un grosor de pared de 0,14 mm y 0,15 mm, respectivamente.

Las propiedades de tracción de todas las muestras fueron comparables. El módulo más alto de tracción y la resistencia a la rotura por tracción (UTS, por sus siglas en inglés) se han medido para los Ejemplos 4b y 4c mientras que el límite de elasticidad más alto se ha observado para los Ejemplos 4d y 4e.

20 Tabla 13: Resultados del ensayo de tracción que comparan el tubo PLLA no comercial extruido estirado a estampa (Ejemplos 4a, 4b y 4c) y el tubo PLLA comercial (Zeus) extruido estirado a estampa (Ejemplos 4d y 4e). Los valores son promedios de 3 experimentos de repetición.

Muestra	Límite de elasticidad (MPa)	UTS (MPa)	Módulo de tracción (MPa)	Deformación a la rotura
Ejemplo 4a	124,2	225,5	5155,4	0,37
Ejemplo 4b	117,7	231,7	5242,9	0,45
Ejemplo 4c	126,9	230,3	5324,5	0,31
Ejemplo 4d	128,5	210,4	4833,1	0,29
Ejemplo 4e	128,4	222,3	5019,8	0,27

Ensayos de flexión

25 Los resultados de los ensayos de flexión de 3 puntos se muestran en la Figura 10 y se resumen en la Tabla 14. Todas las muestras han exhibido un comportamiento similar en la flexión, aunque ha habido una variación significativa en la resistencia a la flexión, la cual se ha descubierto que depende principalmente del grosor de pared. El módulo de flexión se encontraba en el rango de 3965 a 5999 MPa. El tubo estirado del Ejemplo 4d ha exhibido la resistencia más alta a la flexión y el módulo de flexión más alto.

30 Tabla 14: Resultados del ensayo de tracción que comparan el tubo PLLA no comercial extruido estirado a estampa (Ejemplos 4a, 4b y 4c) y el tubo PLLA comercial (Zeus) extruido estirado a estampa (Ejemplos 4d y 4e). Los valores son promedios de 3 experimentos de repetición.

Muestra	Módulo de flexión (MPa)	Resistencia a la flexión (MPa)
Ejemplo 4a	4749,6	194,1
Ejemplo 4b	5280,2	163,1
Ejemplo 4c	3965,2	127,8

Muestra	Módulo de flexión (MPa)	Resistencia a la flexión (MPa)
Ejemplo 4d	5998,7	247,6
Ejemplo 4e	4058,4	144,0

Ensayos de resistencia de aro

5 La medición de la resistencia del aro solo ha sido posible para los tubos PLLA no comercial extruido estirado a estampa (Ejemplos 4a, 4b y 4c) ya que estos eran los únicos tubos que se habían cortado con láser en la geometría requerida. Los resultados de dichos ensayos se muestran en la Figura 11 y se resumen en la Tabla 15. Debido al tamaño de la muestra del tubo estirado usado para el presente ensayo (un anillo de 0,5 mm con dos cortes semicirculares), la muestra no se ha experimentado una pretensión durante el ensayo. Ello explica porqué hay un retardo antes de que la tensión comience a elevarse para algunas muestras que se muestran en la Figura 11. Todas las muestras han exhibido un aumento lineal de tensión antes de alcanzar un pico. Debido a la geometría redonda de la sección estrecha de los especímenes del ensayo, no ha sido posible calcular el módulo.

10 Los resultados en la Tabla 15 muestran que la resistencia del aro (tanto el límite como la resistencia a la rotura) ha aumentado mientras el grosor de pared del tubo estirado se ha reducido. Ello sugiere que la resistencia del aro ha sido proporcional a la relación de estirado impartida al tubo.

15 Tabla 15: Resultados del ensayo de aro para tubos PLLA no comerciales extruidos estirados a estampa (Ejemplos 4a, 4b y 4c)

Muestra	Límite de elasticidad del aro (MPa)	Resistencia a la rotura del aro (MPa)
Ejemplo 4a	112,1	117,3
Ejemplo 4b	124,1	131,3
Ejemplo 4c	149,5	155,8

20 Dichas mediciones de resistencia del aro pueden compararse directamente con aquellas presentadas en el documento US 2010/0025894 A1, el cual detalla el proceso de expansión del tubo desarrollado por Abbott Cardiovascular Inc.. La resistencia a la rotura del aro del tubo estirado a estampa producido por el método de la presente invención (117 a 156 MPa) es más alta que la resistencia a la rotura del aro del tubo radialmente expandido del documento US 2010/0025894 A1 (75 a 116 MPa).

Ensayo de cristalinidad

25 Los resultados de los ensayos de DSC modulado se muestran en la Tabla 16. Los valores de cristalinidad se encontraban en el rango de 37 a 47%. Los tubos estirados a estampa de los Ejemplos 4d y 4e han exhibido tubos estirados a estampa con cristalinidad de aproximadamente 5% más alta que los Ejemplos 4a y 4b, respectivamente.

Tabla 16: Cristalinidad medida del tubo PLLA no comercial extruido estirado a estampa (Ejemplos 4a, 4b y 4c) y del tubo PLLA comercial (Zeus) extruido estirado a estampa (Ejemplos 4d y 4e).

Muestra	Cristalinidad (%)	Desviación estándar (%)
Ejemplo 4a	36,7	0,92
Ejemplo 4b	41,4	0,23
Ejemplo 4c	44,8	0,25
Ejemplo 4d	41,0	1,02

Muestra	Cristalinidad (%)	Desviación estándar (%)
Ejemplo 4e	46,6	0,36

Comparación del tubo estirado a estampa y el tubo extruido

5 Las propiedades físicas del tubo estirado a estampa de los Ejemplos 4a-4e se han comparado con las propiedades físicas de: A) el tubo PLLA no comercial extruido (Ejemplo Comparativo 1); y B) el tubo PLLA comercial (Zeus) extruido (Ejemplo Comparativo 2). El tubo del Ejemplo Comparativo 1 tenía un grosor de pared de 0,575 mm (DE: 2,35 mm; DI 1,2 mm) y el tubo del Ejemplo Comparativo 2 tenía un grosor de pared de 0,59 mm (DE: 2,38 mm; DI 1,2 mm). Los resultados se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17: Resumen de las propiedades físicas de tubos extruidos (Ejemplos Comparativos 1 y 2) y tubos estirados a estampa (Ejemplos 4a a 4e)

Muestra	UTS (MPa)	Módulo de tracción (MPa)	Deformación a la rotura	Módulo de flexión (MPa)	Resistencia del aro (MPa)	Cristalinidad (%)
Ejemplo Comparativo 1	64,2	2929,0	0,12	3676,4	-	9,6
Ejemplo Comparativo 2	69,9	2949,4	0,12	3683,9	-	13,8
Ejemplo 4a	225,5	5155,4	0,37	4453,8	117,3	36,7
Ejemplo 4b	231,7	5242,9	0,45	4550,1	131,3	41,4
Ejemplo 4c	230,3	5324,5	0,31	3018,8	155,8	44,8
Ejemplo 4d	210,4	4833,1	0,29	5998,7	-	41,0
Ejemplo 4e	222,3	5019,8	0,27	3438,8	-	46,6

10 Ha habido un aumento notable del módulo de tracción. El cambio más significativo ha ocurrido en la resistencia a la rotura por tracción, que ha aumentado en un factor de 3-4 después del estirado a estampa. La resistencia del aro no se ha medido para los Ejemplos Comparativos 1 y 2.

15 Se apreciará que no se pretende limitar la presente invención a los ejemplos de más arriba solamente, otras realizaciones siendo inmediatamente aparentes para una persona con experiencia ordinaria en la técnica sin apartarse del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un tubo para su uso en la formación de un *stent*, dicho método comprendiendo:
- 5 deformed un tubo de polímero termoplástico orientable en la fase sólida mediante su estirado en un mandril (3) y, de forma opcional, a través de una estampa (5), donde el mandril (3) tiene un extremo inicial (3a) y un extremo de salida (3b) y la estampa (5) tiene un lado de entrada y un lado de salida, en donde:
- un mecanismo de estirado aplica una tensión de estirado al tubo desde el extremo de salida (3b) del mandril (3) y, de forma opcional, el lado de salida de la estampa (5), dicha tensión siendo insuficiente para provocar un fallo de tracción del tubo pero suficiente para deformar el tubo y, de esta manera, estirar el tubo sobre el mandril (3) y, de forma opcional, a través de la estampa (5) en la fase sólida para inducir la orientación uniaxial o biaxial del polímero;
- 10 recoger el tubo deformado del extremo de salida (3b) del mandril (3) y, de forma opcional, del lado de salida de la estampa (5);
- en donde el tubo de polímero termoplástico orientable tiene un diámetro interior de 0,5 mm a 4,0 mm y un diámetro exterior de 0,9 mm a 15 mm; y
- el diámetro del mandril (3) en su punto más ancho es de 0,01 a 15 mm.
- 15 2. Un método según la reivindicación 1, en donde el tubo de polímero termoplástico orientable se encuentra a una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea y por debajo de la temperatura de fusión del polímero termoplástico, y/o en donde el área de volumen en sección transversal del tubo polimérico se reduce mediante el estirado de dicho tubo sobre el mandril (3) y, de forma opcional, a través de la estampa (5).
- 20 3. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el mandril (3) es un mandril cónico de expansión.
4. Un método según la reivindicación 3, en donde el ángulo de inclinación de la conicidad es de 5 a 60 grados, de forma opcional, en donde el ángulo de inclinación de la conicidad es de 20 a 40 grados.
- 25 5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el lado de entrada de la estampa (5) tiene un diámetro de 0,4 a 8,0 mm y/o el lado de salida de la estampa (5) tiene un diámetro de 1,0 a 15 mm, de forma opcional, en donde el lado de entrada de la estampa (5) tiene un diámetro de 2,0 a 4,0 mm, y/o en donde la estampa (5) se selecciona de: una estampa cónica; una estampa de convergencia (reducción); una estampa de divergencia (expansión); y una estampa paralela (de calibrado), de manera opcional, en donde la estampa es una estampa de divergencia.
- 30 6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el semiángulo de la entrada y/o salida de estampa es de 0 a 50 grados, de forma opcional, en donde el semiángulo es de 20 a 40 grados.
7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde la relación de la entrada de estampa o ángulo de salida y el ángulo de inclinación de conicidad del mandril se encuentra en el rango de 1:1 a 10:1, de forma opcional, en el rango de 1:1 a 5:1.
- 35 8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde:
- la relación de estirado de aro interior es al menos de 1,5; y/o
- la relación de estirado axial es de 1,5:1 a 15:1, de manera opcional, de 2,5:1 a 4:1;
- y/o
- la relación de la relación de estirado axial con respecto a la relación de estirado de aro interior se encuentra en el rango de 0,5:1 a 10:1.
- 40 9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que además comprende la etapa de extruir el tubo polimérico termostático a partir de un extrusor corriente arriba antes de la etapa de deformación; y/o
- en donde el enfriamiento del tubo de polímero termoplástico orientable comienza mientras está en contacto con la estampa y/o mandril o inmediatamente después de que dicho tubo se haya estirado sobre el mandril y/o a través de la estampa.
- 45 10. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el tubo de polímero termoplástico orientable para su uso en dicho método tiene un grosor de pared de 0,1 mm a 1,0 mm.
11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que además comprende preparar un *stent* a partir de un tubo sujeto a los procesos de dichas reivindicaciones.

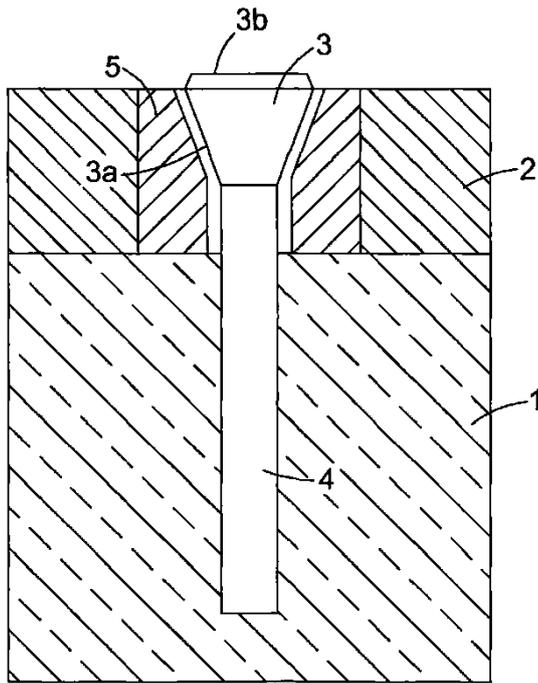
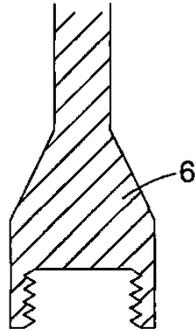


Fig. 1

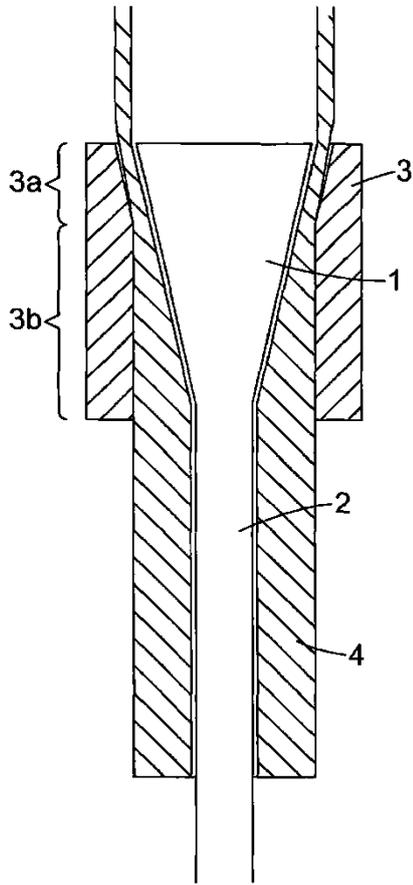


Fig. 2a

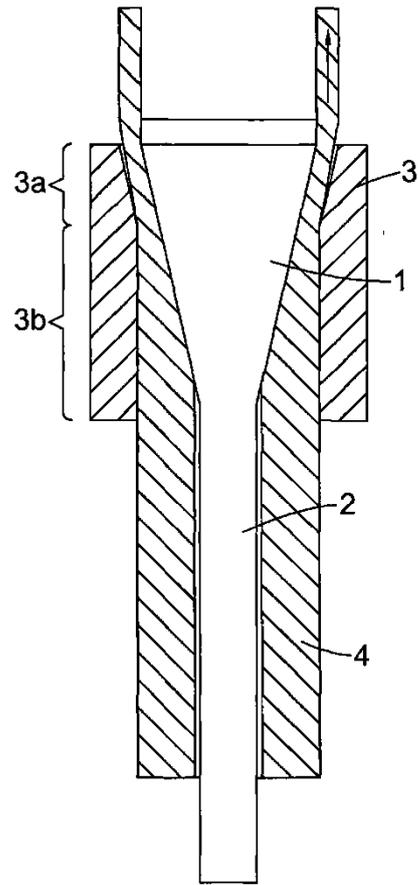


Fig. 2b

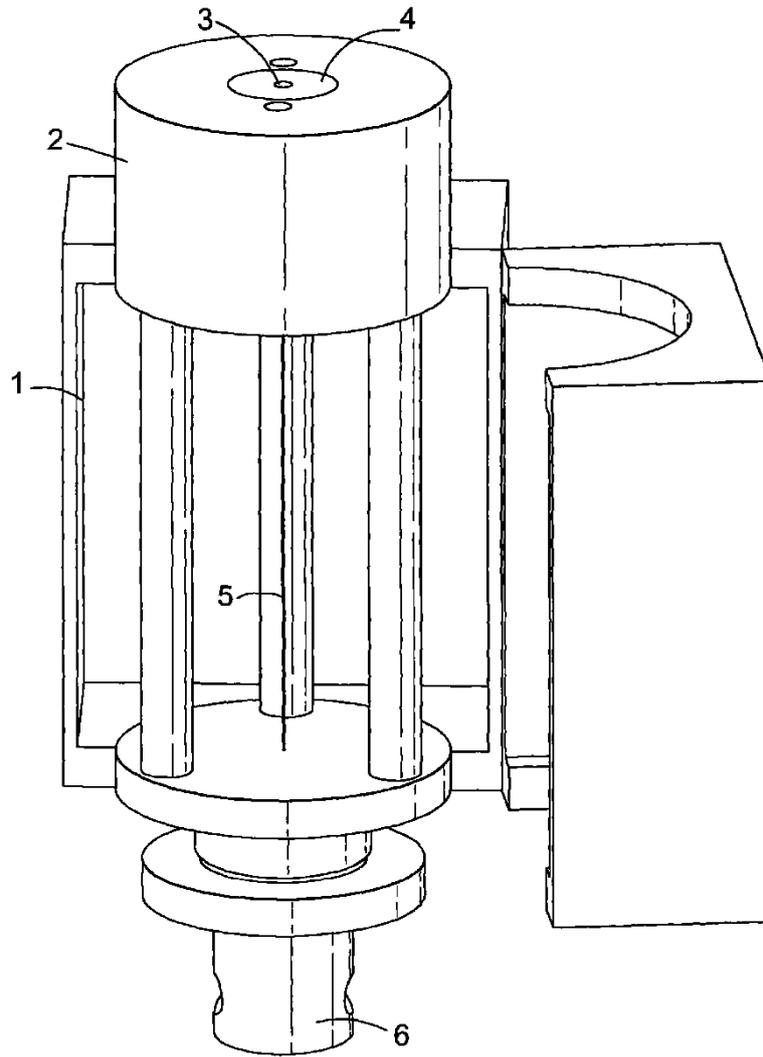


Fig. 3

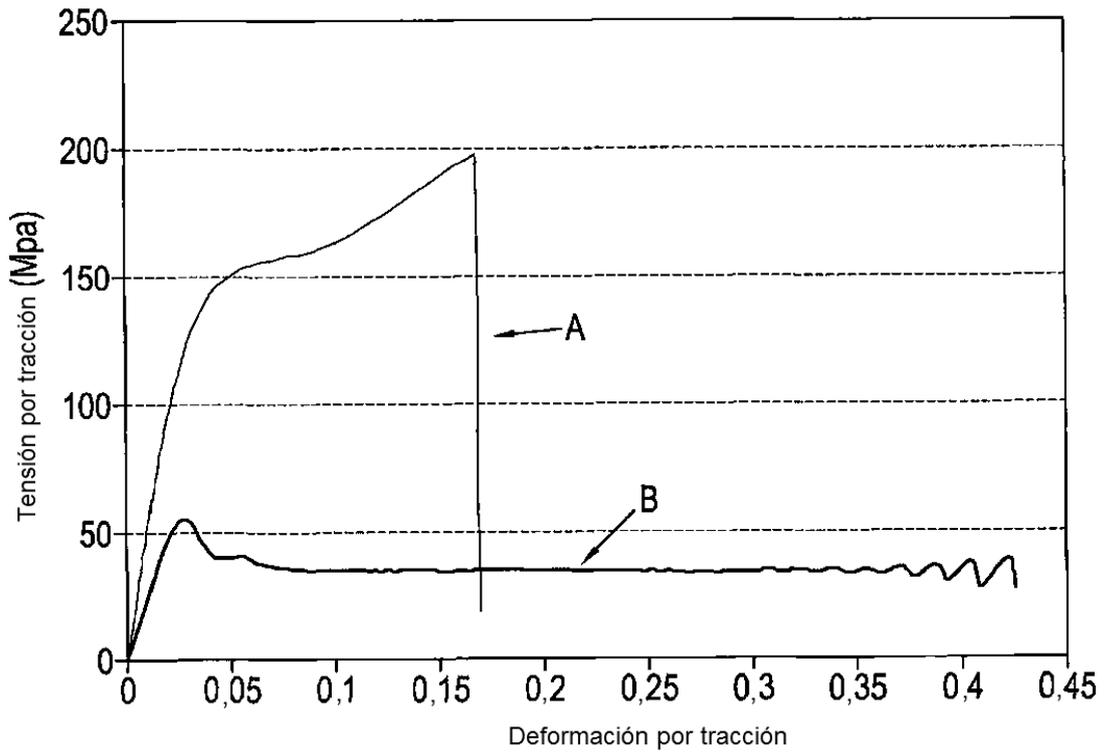


Fig. 4

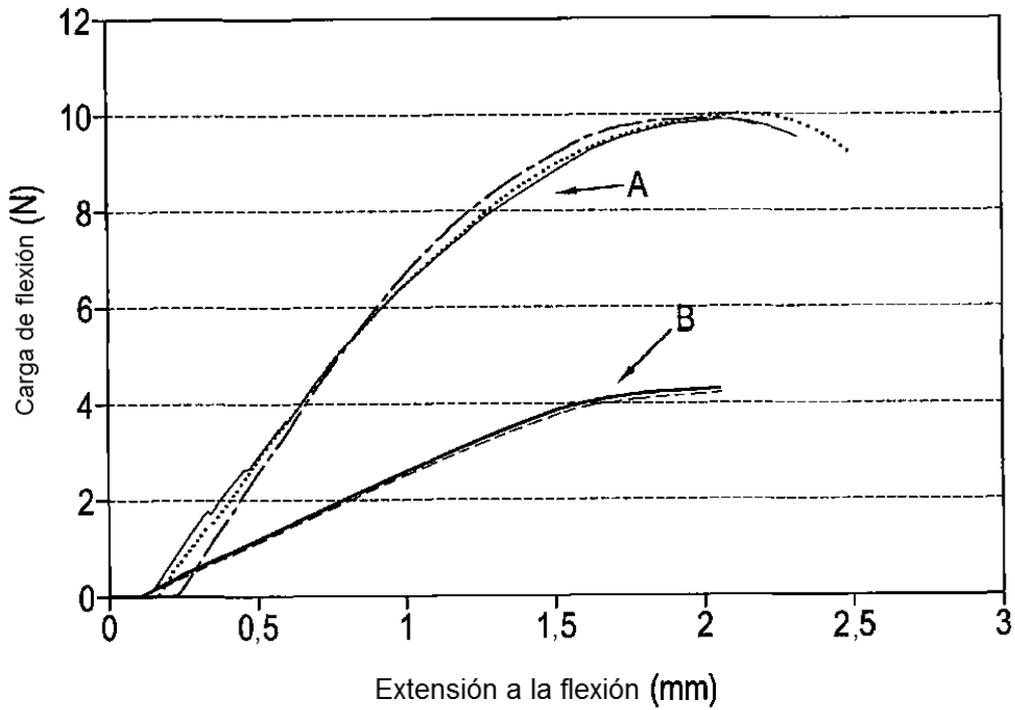


Fig. 5

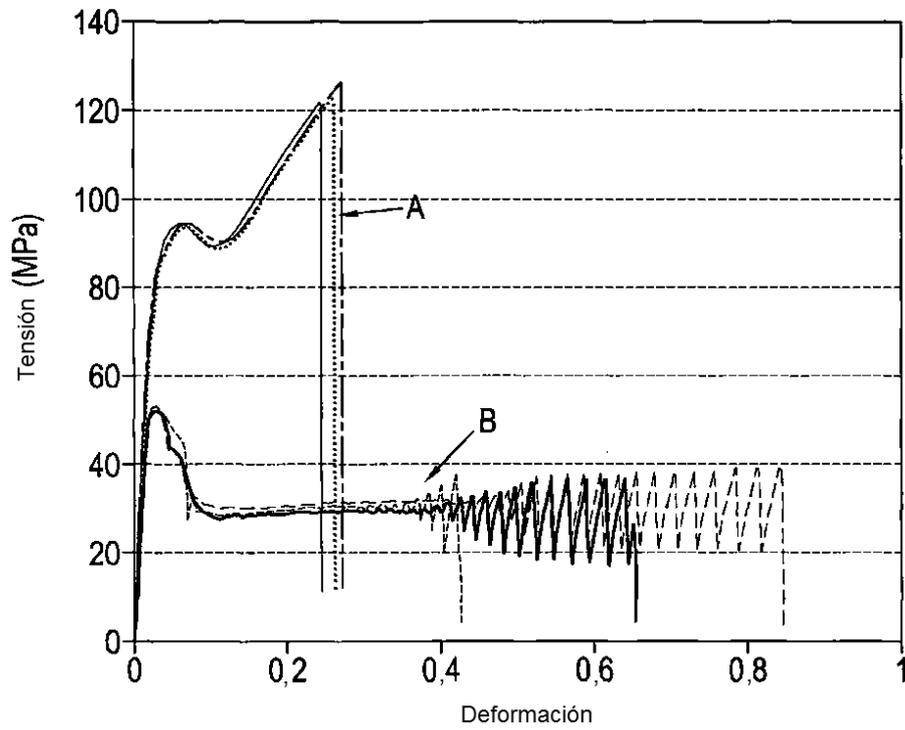


Fig. 6

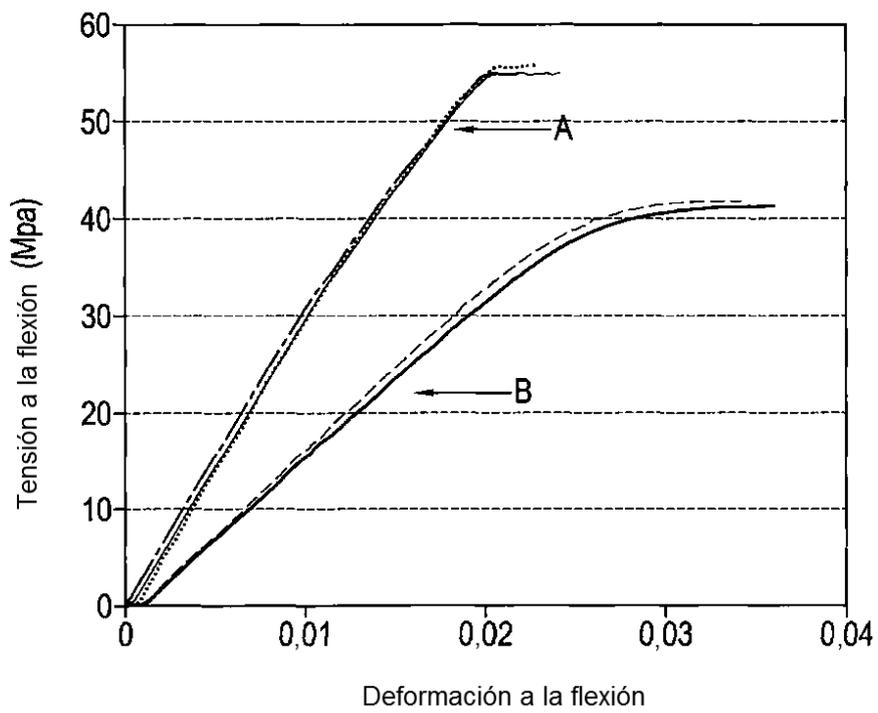


Fig. 7

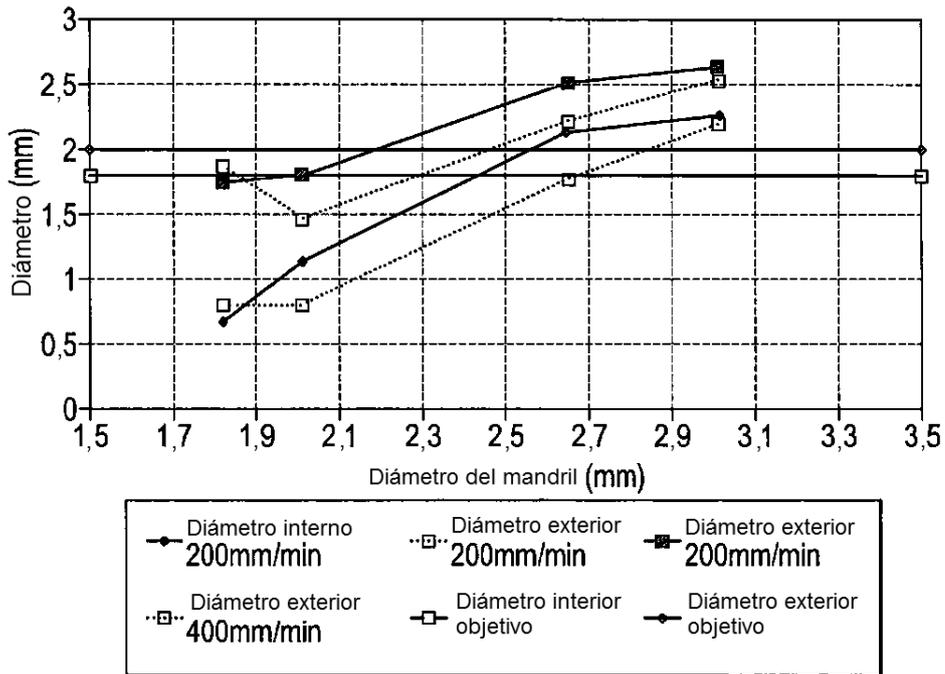


Fig. 8

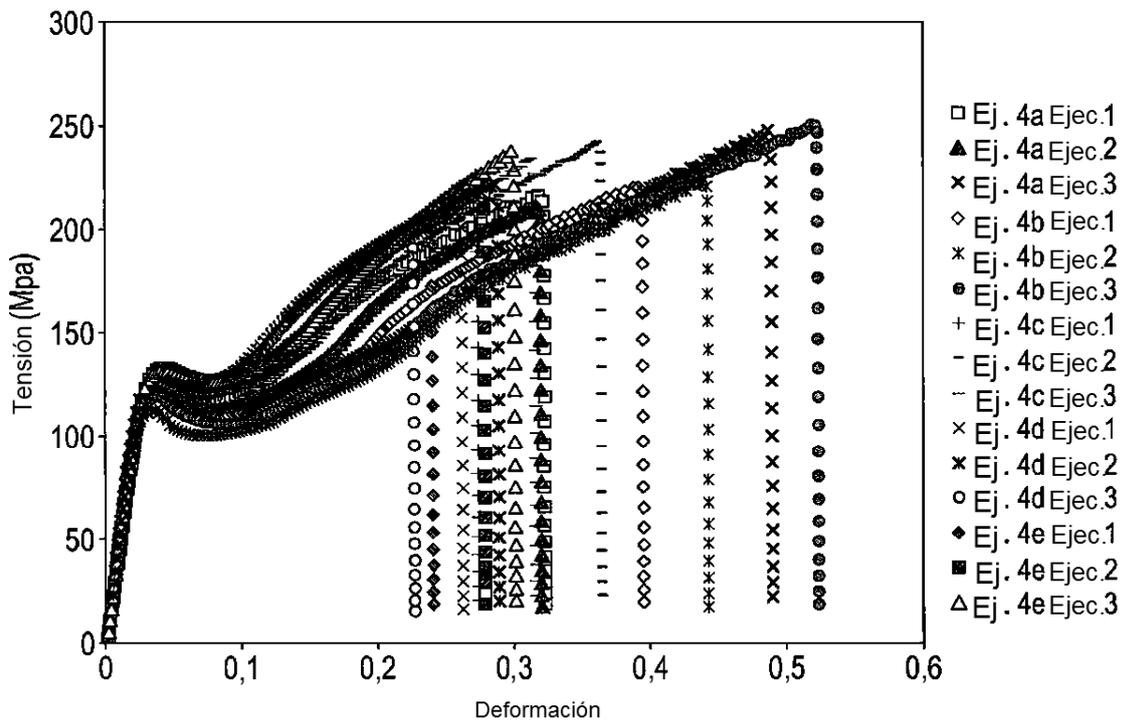


Fig. 9

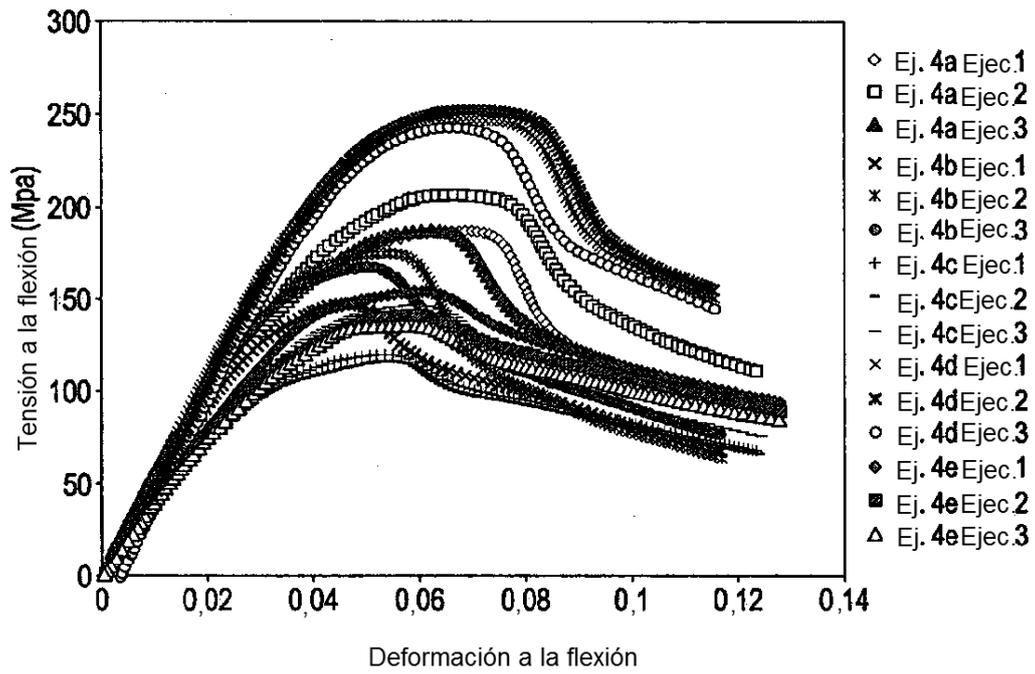


Fig. 10

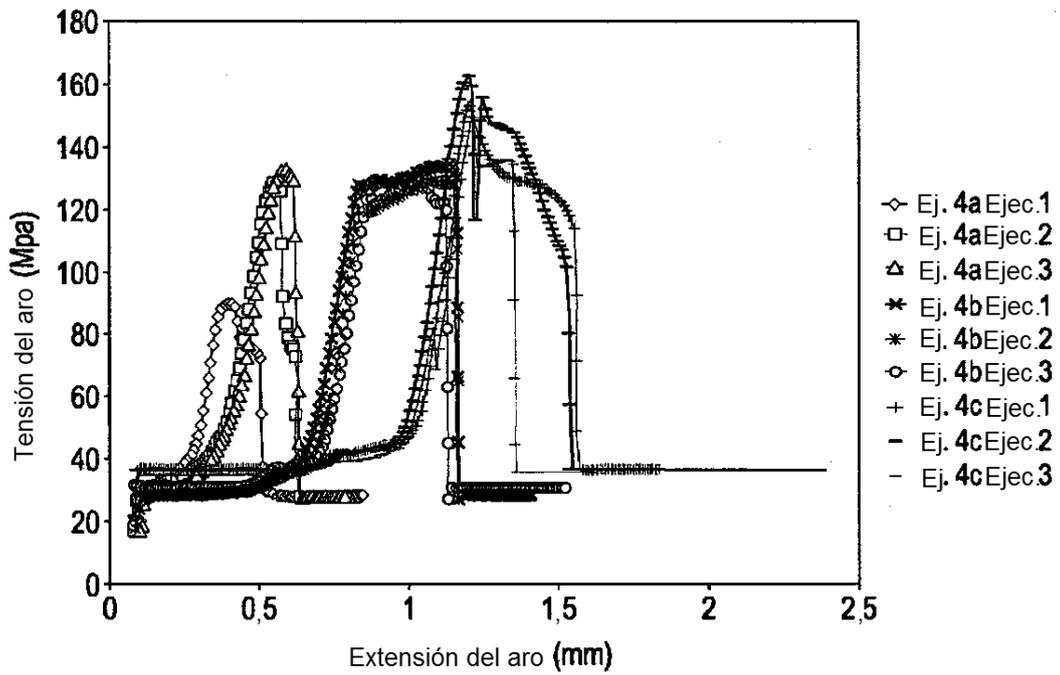


Fig. 11