

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 828**

51 Int. Cl.:

**A61L 31/06** (2006.01)

**A61L 31/14** (2006.01)

**A61L 31/18** (2006.01)

**A61F 2/915** (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2014 PCT/IN2014/000729**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16005991**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2014 E 14853165 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3030277**

54 Título: **Stent de puntales delgados de polímero bioabsorbible con una alta resistencia radial y a la fatiga, y método de fabricación del mismo**

30 Prioridad:

**07.07.2014 IN 2208MU2014**

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

**03.12.2019**

73 Titular/es:

**MERIL LIFE SCIENCES PRIVATE LIMITED  
(100.0%)**

**Bilakhia House Survey No. 135/139  
Muktanand Marg Chala  
Vapi 396 191, IN**

72 Inventor/es:

**VYAS, RAJNIKANT GANDALAL;  
MINOCHA, PRAMOD KUMAR y  
KOTHWALA, DEVESHKUMAR MAHENDRALAL**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 733 828 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

5 *Stent* de puntales delgados de polímero bioabsorbible con una alta resistencia radial y a la fatiga, y método de fabricación del mismo.

**Campo de la invención**

10 Esta invención se refiere a un método de fabricación de un *stent* de polímero biodegradable realizado con ácido poli-L-láctico (PLLA).

**Antecedentes de la invención:**

15 Los *stents* son utilizados para tratar la estenosis aterosclerótica u otros tipos de obstrucciones en un lumen corporal, como por ejemplo los vasos sanguíneos, o para expandir el lumen que se ha estrechado debido a una enfermedad. El término "estenosis" denota el estrechamiento del diámetro de un conducto u orificio corporal debido a la formación de placa o a una lesión. La función del *stent* es expandir el diámetro del lumen al presionar la placa contra la pared del vaso y mantener la apertura del lumen del vaso sanguíneo posteriormente en la ubicación de su implantación. El *stent* puede estar recubierto con agentes terapéuticos y/o materiales biocompatibles para obtener efectos beneficiosos, como por ejemplo minimizar la posibilidad de reestenosis, reducir la inflamación, etc.

20 El primer paso en el tratamiento de la estenosis consiste en localizar el área que puede requerir tratamiento, como por ejemplo una presunta lesión en un vaso, mediante la angiografía del vaso enfermo, seguida de la implantación de un *stent* apropiado. El *stent* puede ser de tipo expandible con balón o de tipo autoexpandible. Los *stents* se montan en el catéter de colocación, lo que ayuda a colocar el *stent* en el sitio de destino de la enfermedad.

25 El *stent* expandible con balón se monta en un catéter de balón mediante un proceso de compresión, de tal manera que se mantenga apretado sobre el balón y alcance un diámetro (perfil) considerablemente menor. El catéter se inserta por vía percutánea en el lumen corporal y se dirige al sitio de la enfermedad (bloqueo o lumen estrechado). En el sitio de la enfermedad, el balón se infla mediante la aplicación de presión hidráulica para expandir el *stent* radialmente hasta que alcanza el diámetro deseado. La expansión radial del *stent* presiona la placa contra la pared del vaso, eliminando así la restricción del flujo de sangre en el vaso. A continuación, el balón se desinfla al eliminar la presión hidráulica y se extrae del cuerpo del paciente.

30 Al expandirse, el material del *stent* alcanza la deformación plástica y, por lo tanto, el *stent* no retrocede a su forma original y permanece en un estado expandido, manteniendo el lumen libre de obstrucciones. Los *stents* autoexpandibles suelen ser de metal con memoria de forma y se expanden sin la ayuda de ningún otro dispositivo, como por ejemplo un balón. El *stent* se monta en el catéter de colocación y la expansión del *stent* está restringida por una vaina. El catéter se inserta por vía percutánea en el lumen corporal y se guía hasta el sitio de destino, donde está localizada la lesión o placa. Después se retrae la vaina para permitir que el *stent* se expanda. Al igual que el *stent* expandible con balón, este *stent* también hace que el lumen quede libre de obstrucciones al presionar la placa.

35 La estructura de los *stents* es cilíndrica, con un andamiaje formado por un patrón o red de elementos estructurales interconectados que se denominan *struts* ("puntales"). El andamiaje del *stent* puede estar formado por alambres, tubos o láminas de material enrollados en una forma cilíndrica. Además, la superficie del *stent* puede estar recubierta con una formulación de agentes terapéuticos y/o materiales biocompatibles con portadores y aditivos adecuados.

40 Es importante que el *stent* sea capaz de soportar cargas estructurales, es decir, fuerzas de compresión radiales que la pared del lumen corporal ejerce sobre el *stent*. La fuerza dirigida radialmente desde la pared del lumen suele hacer que el *stent* retroceda hacia adentro. La resistencia radial del *stent* debe ser adecuada para resistir las fuerzas de compresión radiales. Estas fuerzas son de naturaleza cíclica debido al flujo sanguíneo pulsátil. Por lo tanto, el *stent* debe tener una resistencia a la fatiga adecuada para soportar la carga cíclica impuesta sobre el mismo por el lumen. Además, el *stent* debe poseer suficiente flexibilidad para permitir la compresión, maniobras a través de la vía vascular y el proceso de expansión. La estructura de andamiaje también debe ser lo suficientemente densa para evitar el prolapso de la placa, pero lo suficientemente abierta como para permitir un fácil acceso de rama lateral por parte de otro catéter con o sin *stent*. El *stent* debe exhibir la radiopacidad necesaria para facilitar la implantación.

45 Los *stents* se han utilizado eficazmente durante mucho tiempo y la seguridad y eficacia del procedimiento de colocación de *stents* son bien conocidas. La implantación del *stent* causa alguna lesión al vaso. El proceso de curación comienza y, finalmente, se forman las células endoteliales en el sitio de implantación. Una vez que se completa el proceso de curación, las células endoteliales proporcionan un apoyo suficiente a la pared del lumen y ya no se requiere el *stent*. Por lo tanto, la presencia del *stent* en el lumen se requiere solo durante un periodo limitado de tiempo, hasta que se completa el proceso de curación.

Los *stents* coronarios están fabricados generalmente con materiales biocompatibles, como por ejemplo metales que son bioestables. El metal tiene una alta resistencia mecánica que proporciona al *stent* una resistencia radial y a la fatiga adecuada que previene el retroceso temprano y posterior. Sin embargo, el *stent* metálico permanece en el sitio del implante durante un periodo indefinido de tiempo. Dejar el *stent* en el sitio del implante causa una diferencia permanente de elasticidad en el segmento con el *stent* y el segmento del vaso sano. Además, existe la posibilidad de una interacción permanente entre el *stent* y el tejido circundante, lo que podría tener como resultado un riesgo de disfunción endotelial que causaría una cicatrización retrasada y una trombosis tardía.

Los *stents* liberadores de fármacos constituyen un gran avance en el desarrollo de los *stents*, gracias a su capacidad para reducir significativamente las tasas de reestenosis y la necesidad de repetir la revascularización. Sin embargo, todavía están asociados con una trombosis subaguda y tardía que requiere un tratamiento antiplaquetario prolongado durante al menos 12 meses.

Se han utilizado con eficacia los *stents* metálicos durante bastante tiempo y su seguridad y eficacia son bien conocidas. Los principales problemas de un *stent* son la reestenosis y la trombosis en el interior del *stent*. Una de las causas importantes de estos efectos adversos es la lesión de la arteria causada por la implantación del *stent*. La lesión provoca la reestenosis y retrasa el proceso de endotelialización. Se pueden disminuir estos efectos adversos si se reduce la lesión de la arteria.

Es bien sabido que el grosor de los *struts* de un *stent* desempeña una función importante en la lesión de la arteria. Los *struts* más delgados causan menos lesiones, en comparación con los *struts* más gruesos. Por lo tanto, se puede reducir la lesión de la arteria si se reduce al máximo razonable el grosor de los *struts*. Cuando se toma una decisión sobre el grosor de los *struts*, se debe tener cuidado para que las propiedades mecánicas importantes del *stent*, como por ejemplo como la resistencia radial y la resistencia a la fatiga, sean adecuadas para resistir a las fuerzas impuestas por el lumen corporal, como por ejemplo una arteria.

Se puede minimizar la lesión de la pared de la arteria al reducir el grosor de los *struts* de la estructura de andamiaje del *stent*. Es bien sabido que un *stent* con *struts* menos gruesos causa menos lesiones, en comparación con el *stent* con *struts* más gruesos. Esta cuestión se trata en detalle en Kastrati A., Schömig A., Dirschinger J. *et al.* en su artículo *Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR STEREO Trial)* ("Efecto del grosor de *struts* en los resultados de la reestenosis (ensayo ISAR STEREO)"), publicado en *Circulation* 2001; 103: 2816-2821. La incidencia de la reestenosis angiográfica fue del 15,0% en el grupo de pacientes tratados con *stents* de *struts* delgados, en comparación con una reestenosis del 25,8% en el grupo tratado con *stents* con *struts* más gruesos. También se redujo significativamente la reestenosis clínica, con una tasa de reintervención del 8,6% entre los pacientes con *struts* delgados y del 13,8% entre los pacientes con *struts* gruesos.

Estas conclusiones fueron confirmadas de nuevo por Kastrati A. *et al.* en su artículo *Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR STEREO-2 Trial)* ("Efecto del grosor de *struts* en los resultados de la reestenosis (ensayo ISAR STEREO-2)"), publicado en *Journal of the American College of Cardiology*, 2003; 41: 1283-8. La incidencia de la reestenosis angiográfica fue del 17,9% en el grupo de pacientes tratados con *stents* de *struts* delgados, en comparación con una reestenosis del 31,4% en el grupo tratado con *stents* con *struts* más gruesos. Se requirió la revascularización del vaso objetivo (TVR por sus siglas en inglés, *Target Vessel Revascularization*) debido a la reestenosis en un 12,3% de los pacientes del grupo de *struts* delgados, en comparación con un 21,9% en los pacientes del grupo de *struts* gruesos.

Como conclusión de lo anterior, se estableció que el uso de un dispositivo con *struts* más delgados se asocia con una reducción significativa de la reestenosis angiográfica y clínica después de la colocación de *stents* coronarios.

Los *stents* pueden estar fabricados con materiales poliméricos que son bioabsorbibles/ biodegradables. Se puede configurar un *stent* biodegradable para que se degrade y desaparezca del sitio del implante cuando ya no se necesita, dejando tras de sí solo el vaso natural curado. Esto permitirá la restauración de la vasoreactividad con el potencial de remodelación del vaso. Se cree que estos *stents* mejoran el proceso de curación, reduciendo así considerablemente las posibilidades de trombosis tardía del *stent*. La terapia antiplaquetaria prolongada puede no ser necesaria. Los *stents* biodegradables pueden fabricarse a partir de polímeros biocompatibles, como por ejemplo el ácido poli-L-láctico (PLLA), el ácido poliglicólico (PGA), el copolímero de poli (D, L-lactida/glicólido) (PDLA) y la policaprolactona (PCL). Generalmente se recomienda como polímero el ácido poli-L-láctico (PLLA), entre otros.

La única desventaja de los materiales poliméricos es su menor resistencia mecánica en comparación con los metales. La relación entre resistencia y peso de un material polimérico es más reducida que la de un metal. Esto hace que sea necesario aumentar el grosor de los *stents* poliméricos en comparación con los *stents* metálicos para obtener resistencias radiales y a la fatiga adecuadas. El aumento en el grosor da como resultado un perfil más alto y un mayor grado de lesión en el vaso sanguíneo. Un grosor más alto reduce la flexibilidad del *stent*, lo que tiene como resultado una capacidad de inserción deficiente a través de arterias tortuosas. Los materiales poliméricos tienen una radiopacidad deficiente. Los materiales poliméricos también son frágiles en diversas condiciones dentro del cuerpo humano.

Por consiguiente, es necesario seleccionar el polímero correcto y modificar sus propiedades mecánicas para que sea apropiado para la aplicación del *stent*. Fabricar el *stent* con un grosor de *strut* bajo plantea un desafío adicional. La selección de un material polimérico, el diseño de la estructura de andamiaje del *stent* y el proceso de fabricación de un *stent* requieren una cuidadosa atención a diversos aspectos. El *stent* debe tener una resistencia mecánica adecuada para evitar el retroceso. La tasa de degradación del polímero debe ser tal que se retenga la resistencia mecánica del *stent* para proporcionar apoyo al vaso y que evite el prolapso de la placa en el vaso hasta que se complete el proceso de curación. El *stent* debería desaparecer en última instancia por degradación. El *stent* debe tener suficiente flexibilidad para facilitar la compresión en el balón del catéter y para una buena inserción a través de los pasajes tortuosos a través de las arterias. El material polimérico y sus productos de degradación deben ser biocompatibles. La tasa de degradación influirá en el perfil de liberación de los agentes terapéuticos que recubren el *stent*. Polímeros como el ácido poli-L-láctico (PLLA), el ácido poliglicólico (PGA), el copolímero de poli (D, L-lactida/glicolida) (PDLA) y la policaprolactona (PCL) y sus productos de degradación son conocidos como no tóxicos y biocompatibles.

Existe una necesidad continua de métodos de fabricación y manufacturación de *stents* poliméricos con un diseño de andamiaje que ofrezca una resistencia radial adecuada, una resistencia a la fractura, un grado de retroceso bajo y suficiente estabilidad de forma con un grosor de *strut* bajo. Un *stent* con un grosor de *strut* bajo tendrá como resultado una lesión baja en la pared arterial. Además, un *stent* delgado proporcionará un perfil más bajo en un estado comprimido en comparación con un *stent* con mayor grosor de *strut*. Los *stents* con *struts* más delgados imparten más flexibilidad al *stent*.

Existe una amplia bibliografía disponible sobre los *stents* biodegradables y los procesos para fabricar los mismos.

En la patente estadounidense n.º 7.971.333 se describe un método para formar un *stent* a partir de materiales poliméricos modificando las propiedades mecánicas del tubo de polímero para obtener propiedades mecánicas deseables. El polímero se puede modificar para aumentar la robustez, el módulo y/o la resistencia del tubo de polímero para que sean comparables a los del metal. Se pueden modificar las propiedades mecánicas de un polímero mediante la aplicación de tensión al polímero, preferentemente por encima de su temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>), seguida de una termofijación. Esto induce la orientación molecular de las cadenas de polímero en direcciones radiales y axiales. La tensión se aplica al tubo de polímero expandiéndolo radialmente mediante moldeado por soplado y estirando el tubo axialmente al aplicar una carga axial que tiene como resultado la orientación biaxial de las moléculas de polímero. El tubo se calienta a la temperatura deseada mediante el calentamiento del molde. Se logra la deformación radial del tubo al presurizar el tubo en el molde con gas inerte a presión. El grado de deformación radial se define como la relación del diámetro exterior del tubo después de la expansión y el diámetro interno original del tubo. Esta relación puede variar entre 1 y 20 o por un escaso margen entre 2 y 6. El grado de deformación axial se define como la relación de longitudes de tubo antes y después de la deformación. La temperatura y el grado de deformación afectan a la cristalinidad, que a su vez depende de la cristalinidad del tubo antes de la deformación. En la patente se describe el corte con láser del tubo deformado para obtener la estructura de andamiaje del *stent*.

En la patente estadounidense n.º 8.501.079 se describe un método para fabricar un *stent* a partir de un tubo de PLLA, expandiendo radial y axialmente el tubo dentro de un molde mientras el tubo se calienta a una temperatura de procesamiento, en donde la temperatura de procesamiento es de 84 °C. Los porcentajes de expansión radial y axial son de 400% y 20%, respectivamente, a fin de producir un tubo expandido que tiene una resistencia mecánica, una resistencia a la fractura y una homogeneidad incrementadas en propiedades mecánicas sobre el grosor de la pared del tubo expandido, y formando el *stent* a partir del tubo expandido. La expansión radial del tubo se logra a una presión de 758-965 kPa (110-140 psi).

En la patente estadounidense n.º 2013/0187313 se describe un método para fabricar un *stent* que comprende: el suministro de un tubo de PLLA ubicado dentro de un molde cilíndrico; el calentamiento del molde y el tubo a una temperatura de deformación del tubo (80 °C a 115 °C) con una fuente de calor que se traslada a lo largo del eje cilíndrico del molde y el tubo, en donde la tasa de traslación de la fuente de calor está entre 0,2-1,2 mm/segundo; el incremento de la presión dentro del tubo; permitir que el incremento de presión en el tubo (758-965 kPa (110-140 psi)) expanda radialmente el tubo contra la superficie interior del molde, en donde la expansión radial se propaga a lo largo del eje cilíndrico del molde y el tubo a medida que la fuente de calor se traslada a lo largo del eje cilíndrico, aplicando una fuerza de tracción al tubo a lo largo del eje cilíndrico durante la expansión radial para alargar axialmente el tubo durante dicha expansión radial, en donde el porcentaje de expansión radial es de 300-500% y el porcentaje de alargamiento axial es de 100-200%, y la formación de un patrón de *stent* en el tubo axialmente expandido y radialmente deformado.

En la patente europea n.º EP1973502 se describe un *stent* que comprende un marcador radiopaco esférico deformado ubicado en un depósito en una parte del *stent*; el marcador está acoplado a la parte al menos parcialmente por una unión a presión entre una parte expandida del marcador y una superficie interna de la parte del *stent* dentro del depósito, en el que el marcador comprende la suficiente radiopacidad para facilitar la formación de una imagen

mediante técnicas de formación de imágenes normales. Los espacios entre el marcador deformado y la superficie interna se rellenan con un material de recubrimiento polimérico.

En la patente estadounidense n.º 2011/0066222 se describe un método para formar un *stent* a partir de un polímero tubular de PLLA que se deforma en un molde de soplado. La morfología del polímero deseada que tiene como consecuencia un mejor rendimiento del *stent* se consigue con una relación de expansión axial de aproximadamente 10%–200% , preferentemente 20% a 70%, una relación de expansión radial de aproximadamente 100%–600%, preferentemente 400% a 500%, una propagación de deformación axial de aproximadamente 0,3 mm/min, una presión de expansión seleccionada de aproximadamente 345-1.379 kPa (50-200 psi), preferentemente 896 kPa (130 psi) y una temperatura de expansión de aproximadamente 37,78 °C a 148,89 °C (100 °F a 300 °F), y preferentemente inferior a 93,33 °C (200 °F). El calentamiento se realiza mediante una fuente de calor móvil fuera del molde. La fuente de calor se mueve a una velocidad de 0,1-0,7 mm por minuto. El *stent* puede estar fabricado con PLGA, PLLA-co-PDLA, estereocomplejo PLLD/PDLA y copolímero de bloque de poliéster basado en PLLA que contiene un segmento rígido de PLLA o PLGA y un segmento blando de PLC o PTMC.

Ninguno de los métodos en el estado anterior de la técnica menciona el diseño y el método de fabricación para crear un *stent* de polímero con un grosor de *strut* bajo (menos de 130 µm y preferentemente 100-110 µm de grosor).

Los *stents* de polímero tienen limitaciones potenciales en comparación con los *stents* metálicos de las mismas dimensiones, es decir, una resistencia radial inferior y una menor rigidez de los *stents* de polímero en comparación con los *stents* metálicos. La resistencia radial inferior contribuye potencialmente a un retroceso relativamente alto de los *stents* de polímero después de la implantación en un lumen anatómico. Otro problema potencial de los *stents* de polímero es que los *struts* se pueden agrietar o fracturar durante la compresión, la colocación y el despliegue, especialmente en el caso de los polímeros frágiles. Debido a estas limitaciones, el grosor del *strut* de los *stents* de polímero siempre se mantiene más alto en comparación con los *stents* metálicos que poseen la misma resistencia radial y a la fatiga.

En conclusión, en el “Ensayo ISAR STEREO” y en el “Ensayo ISAR STEREO-2”, tal y como se han descrito anteriormente, se estableció que el uso de un dispositivo con *struts* más delgados está asociado con una reducción significativa de la reestenosis angiográfica y clínica después de la implantación de un *stent* coronario.

Por lo tanto, existe una necesidad continua de identificar el polímero correcto y los métodos de fabricación y manufacturación de *stents* poliméricos de diseño de andamiaje correcto que impartan suficiente resistencia radial, resistencia a la fractura, un grado de retroceso bajo y estabilidad suficiente de forma con un grosor de *strut* bajo. La ventaja adicional de un *stent* con un grosor de *strut* bajo es su perfil más bajo después de que se comprime en el balón del catéter de colocación y una mayor flexibilidad.

La fabricación de un *stent* con un grosor de *strut* bajo deseado comienza con la elección de un material polimérico adecuado. A continuación, el material polimérico se somete a una serie de pasos del proceso, como por ejemplo extraer el tubo de este material, modificar las propiedades mecánicas del tubo, fabricar el *stent* a partir de este tubo con un diseño de andamiaje correcto, comprimir el *stent* en el balón del catéter de colocación y esterilizar el conjunto.

El tubo del polímero elegido puede formarse por extrusión o por un proceso de moldeo en condiciones controladas para alcanzar las propiedades deseadas del tubo. Las condiciones de procesamiento que afectan las propiedades del tubo incluyen principalmente la relación de estrechamiento por contracción durante la extrusión, la temperatura a la que se extruye el tubo (en relación con la temperatura de transición vítrea y el punto de fusión del polímero) y el diámetro del tubo.

Se pueden modificar las propiedades mecánicas de un polímero mediante la aplicación de una tensión. La tensión altera la estructura molecular y/o la morfología del polímero. El grado y la velocidad de los cambios en las propiedades mecánicas dependen de la temperatura a la que se aplica la tensión y del grado de deformación que sufre el polímero (el tubo en este caso) debido a la aplicación de la tensión. La tensión se puede aplicar al tubo de polímero en direcciones radiales y axiales para modificar la morfología cristalina y la orientación de la cadena de polímero de manera controlada y alcanzar una combinación deseada de robustez y resistencia a la fractura a lo largo de las direcciones axial y radial. En combinación con un diseño de andamiaje adecuado, el grosor del *strut* se puede reducir al mismo tiempo que se mantiene una alta resistencia radial y a la fatiga y se mantiene el retroceso bajo control. Al mismo tiempo, es necesario lograr la tasa de degradación deseada del polímero, de tal modo que el *stent* retenga una resistencia mecánica adecuada hasta que se complete el proceso de curación del lumen y el *stent* finalmente desaparezca del sitio del implante. El procesamiento del tubo de esta manera cambia la cristalinidad del polímero, que a su vez influye en la velocidad de degradación del polímero. El polímero amorfo se degrada más rápido que el polímero cristalino, pero es mecánicamente más débil que el polímero cristalino. Por lo tanto, se debe alcanzar un equilibrio en el procesamiento del tubo para que el *stent* tenga la combinación correcta de resistencia mecánica y velocidad de degradación.

En la patente estadounidense n.º 20070043434A se describe un *stent* biodegradable que comprende un estereocomplejo de enantiómeros de ácido poliláctico.

5 En la patente estadounidense n.º 20130238078A se describen métodos para tratar enfermedades coronarias y de arterias periféricas en pacientes diabéticos con *stents* de polímero biorreabsorbibles.

10 En la patente WO2012145326A se describe un dispositivo médico que incluye un andamiaje comprimido en un catéter que tiene un balón de expansión.

15 Teniendo en cuenta todo lo anterior, existe la necesidad en la técnica de desarrollar un *stent* de polímero biodegradable con *struts* delgados a partir de un polímero bioabsorbible con resistencia radial y a la fatiga adecuadas y un método para la fabricación del mismo. El proceso comienza con la elección del grado correcto de polímero y el ajuste del proceso de extrusión para obtener las propiedades deseadas de tubo extruido. El grado del polímero se caracteriza en general por su peso molecular, temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ), cristalinidad ( $X_c$ ), estructura molecular y estereoisomería. El procesamiento adicional del tubo para convertirlo en el *stent* y el diseño de andamiaje de la estructura del *stent* debería ser tal que logre las propiedades mecánicas deseadas del *stent* acabado. El procesamiento del tubo incluye la aplicación de tensión al tubo, el corte con láser, la limpieza del *stent* cortado, la deposición del marcador radiopaco, el tratamiento térmico, el recubrimiento con fármacos, la compresión y la esterilización.

20 Las propiedades mecánicas dependen en gran medida de las características del polímero, como por ejemplo el peso molecular promedio y la distribución del peso molecular. Estas características experimentan cambios en cada etapa de procesamiento. Por lo tanto, es necesario verificar estas características en cada etapa del proceso y diseñar un proceso que tenga como resultado una alta resistencia mecánica del *stent* terminado.

25 La esterilización del *stent* se realiza mediante la radiación de haces de electrones y este paso requiere una atención especial. La radiación de haces de electrones provoca la degradación del polímero y, por lo tanto, tiene un efecto significativo en el peso molecular promedio del polímero bioabsorbible y, por lo tanto, en sus propiedades mecánicas. Los inventores actuales han estudiado el efecto de la radiación de haces de electrones en el polímero en una amplia gama de dosis de haces de electrones y descubrieron que la reducción de la dosis de haces de electrones mejora la resistencia mecánica del polímero. La dosis normal de haces de electrones para una esterilización efectiva es superior a 20 kGy. La dosis se puede reducir hasta cierto punto añadiendo uno o varios estabilizadores en la matriz del polímero. Este estabilizador debe ser biocompatible y no debe crear ningún efecto clínico adverso.

30 Por lo tanto, uno de los objetivos de la presente invención es obtener una esterilización efectiva con una dosis de haces de electrones considerablemente inferior a 20 kGy sin el uso de ningún aditivo.

35 Por consiguiente, el objetivo de la invención es proporcionar un *stent* biodegradable/bioabsorbible fabricado con un polímero bioabsorbible con *struts* delgados (grosor de 130  $\mu\text{m}$  e inferior, preferentemente con un grosor de 100-110  $\mu\text{m}$ ) que tenga una resistencia a la fatiga, resistencia radial y retroceso bajo apropiados y un método para la fabricación del mismo, con respecto a los cuales se busca protección.

#### 40 Breve descripción de los dibujos:

45 La Figura 1 es una vista en la que se muestra el sistema de molde donde se procesa el tubo de polímero.

En la Figura 2 se muestran detalles del tapón final para sostener el tubo.

50 En la Figura 3 se muestra el tubo de polímero dentro del molde en proceso de deformación radial.

En las Figuras 4, 4A, 4B, 4C, 5, 6 y 7 se muestran las estructuras de andamiaje del *stent*.

55 En la Figura 8 se muestra la forma del marcador radiopaco.

#### Sumario de la invención

60 Se usan indistintamente los términos "bioabsorbible" y "biodegradable" en toda la memoria descriptiva y estos términos son bien conocidos por expertos en este campo. De acuerdo con los objetivos anteriores, en la presente invención se describe un proceso para la preparación de un *stent* de polímero biodegradable realizado con PLLA (ácido poli-L-láctico) con un grosor de *strut* inferior a 130  $\mu\text{m}$  que comprende:

65 (a) La deformación del tubo de PLLA extruido con peso molecular promedio en peso  $M_w$  en el rango de 590.000 a 620.000, peso molecular promedio en número  $M_n$  en el rango de 350.000 a 370.000 y cristalinidad en el rango de 7% a 12%, axialmente a 70 °C - 80 °C, mediante la aplicación de una fuerza axial hasta lograr el estiramiento deseado y la expansión radial del tubo a una temperatura de 70 °C a 80 °C al presurizar el tubo

con gas inerte en tres etapas, a saber, 1.724-1.931 kPa (250-280 psi) en la etapa 1, 2.586-2.827 kPa (375-410 psi) en la etapa 2 y 3.447-3.654 kPa (500-530 psi) en la etapa 3;

- (b) El calentamiento del tubo después de la deformación radial bajo las mismas condiciones de presión entre 100 °C y 110 °C, manteniéndolo así durante hasta 2 minutos y después enfriándolo a 20 °C durante 20-30 segundos para obtener el tubo deformado terminado;
- (c) El corte del patrón específico de la estructura de andamiaje en el tubo deformado mediante un mecanizado por láser;
- (d) El recocido del *stent* cortado con láser antes o después de depositar los marcadores radiopacos;
- (e) La limpieza del *stent* recocido con marcadores radiopacos mediante el uso de disolvente para eliminar irregularidades y obtener una superficie lisa;
- (f) El recubrimiento del *stent* limpio con una formulación de fármaco antiproliferativo y un polímero portador por el método de recubrimiento por pulverización;
- (g) La compresión del *stent* recubierto en el balón del catéter de colocación preesterilizado en un ambiente limpio;
- (h) La esterilización del *stent* comprimido y el sistema de catéter mediante el método de haces de electrones con una dosis de haces de electrones inferior a 20 kGy sin comprometer la eficacia de la esterilización.

La deformación axial del tubo, de acuerdo con la invención, se realiza a una temperatura de entre 70 °C y 80 °C, y preferentemente entre 74 °C y 76 °C, con una relación de alargamiento de entre 1,4 y 1,7 y manteniendo las condiciones de temperatura y presión durante 15-20 segundos.

La deformación radial del tubo, de conformidad con la invención, se realiza a una temperatura de entre 70 °C y 80 °C, y preferentemente entre 74 °C y 76 °C, con una relación de expansión radial de entre 3 y 5, mediante la presurización del tubo con nitrógeno en tres etapas, como se menciona en (a) anteriormente y manteniendo las condiciones de temperatura y presión durante 15-20 segundos después de cada etapa de presurización. De conformidad con la invención, el tubo, después de la deformación radial, se calienta entre 100 °C y 110 °C y se mantiene durante 30 segundos a 2 minutos y luego se enfría a 20 °C durante 20-30 segundos para obtener el tubo deformado terminado con un índice de polidispersidad (PDI por sus siglas en inglés, *Polydispersity Index*) inferior al del tubo extruido.

En el proceso de la presente invención, la operación de corte por láser del tubo deformado terminado se realiza a una longitud de onda de entre 1.300 y 1.600 nm.

En un aspecto preferido, la estructura de andamiaje del *stent* comprende un patrón con filas de *struts* con forma sinusoidal en donde los picos de una fila están alineados con los valles de la otra fila y en donde el valle de una fila está conectado mediante *struts* de enlace transversal rectos con el pico de la fila siguiente en cada tercera posición en la parte central y en cada pico y valle en las partes finales.

De acuerdo con la invención, el recocido se realiza a una temperatura de entre 100 °C y 110 °C durante un periodo que varía de 3 a 4 horas en un vacío de hasta 650 a 700 mm Hg (87-93 kPa), seguido de un enfriamiento del *stent* a temperatura ambiente durante 25-30 segundos.

Además, la limpieza del *stent* recocido se realiza por rotación en percloroetileno como tal o diluido en un disolvente adecuado o en una mezcla de alcohol isopropílico y cloroformo.

En el proceso de la presente invención, seis marcadores radiopacos de platino con forma de elipse triaxial se fijan en los *struts* de enlace transversal de las partes extremas del *stent*, en donde tres marcadores están fijados en cada extremo del *stent*, y en donde dichos marcadores están espaciados equitativamente a 120° entre sí de tal manera que proporcionan una idea clara de la posición del *stent*, así como de la apertura del *stent*, en los extremos en dos vistas ortogonales estándar sin ayuda de tomografías de coherencia óptica (OCT por sus siglas en inglés, *Optical Coherence Tomography*) o ultrasonografías intravasculares (IVUS por sus siglas en inglés, *Intravascular Ultrasound*).

En otro aspecto preferido, el *stent* está recubierto con una formulación de Sirolimus con un polímero biodegradable, a saber, PDLLA (ácido poli-DL-láctico) en una proporción de 50:50 p/p y una dosis de Sirolimus de 1,25 µg por mm<sup>2</sup> de área del *stent*. El recubrimiento se realiza mediante recubrimiento por pulverización.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona una compresión del *stent* recubierto o no recubierto. De acuerdo con este método, el *stent* recubierto o no recubierto se comprime en el balón preesterilizado del catéter de colocación en una atmósfera limpia de 25 °C a 40 °C en 6-8 etapas y con un tiempo de permanencia de 200-310 segundos.

En otro aspecto adicional, el *stent* es esterilizado al:

- (a) someter los componentes que no sean el *stent* al proceso de esterilización por óxido de etileno (EtO por sus siglas en inglés, *Ethylene Oxide*);
- (b) comprimir el *stent* no esterilizado en el balón del catéter esterilizado en un ambiente limpio; y

- (c) someter el sistema entero del *stent* a una esterilización por haces de electrones con una dosis de entre 6 y 12 kGy, preferentemente entre 6 y 10 kGy a una temperatura de entre 15 °C y 25 °C.

5 Durante el proceso de esterilización, se logran la carga biológica de menos de 3 ufc y el nivel de garantía de esterilidad (SAL por sus siglas en inglés, *Sterility Assurance Level*) de "reducción logarítmica de seis" ( $10^{-6}$ ) sin un efecto significativo en la rotación óptica o la cristalinidad.

Al utilizar el proceso de la presente invención, se puede lograr un *stent* con un grosor de *strut* de 100-110  $\mu\text{m}$  con una resistencia radial de 20-25N, dependiendo del tamaño del *stent*, y una resistencia a la fatiga adecuada.

#### 10 Descripción detallada de las realizaciones preferidas:

En la presente invención se describe un *stent* biodegradable con *struts* delgados con una resistencia a la fatiga y resistencia radial adecuadas, así como un retroceso bajo, fabricado con un tubo de grado correcto de polímero de PLLA, y un método de fabricación del mismo. Las diversas realizaciones de la presente invención describen las propiedades del polímero y la fabricación del *stent*. La presente invención se puede aplicar a *stents* expansibles con balón, injertos de *stent* o *stents* para otras aplicaciones vasculares.

15 Las propiedades mecánicas de un polímero dependen en gran medida de características como el peso molecular promedio y la distribución del peso molecular. El polímero tiene diferentes tamaños y tipos de cadenas monoméricas. El peso molecular de un polímero se puede describir por el peso molecular promedio en peso,  $M_w$ , y el peso molecular promedio en número,  $M_n$ .  $M_w$  representa la masa molecular media de diversas cadenas moleculares del polímero, que incluye incluso los que tienen los mismos tipos de macromoléculas individuales de diferentes longitudes de cadena.  $M_n$  representa el promedio de diferentes tamaños de diversas cadenas de polímero y es una media o promedio aritmético de las masas moleculares de las macromoléculas individuales.  $M_w$  y  $M_n$  pueden ser determinados por cromatografía de permeabilidad en gel (GPC por sus siglas en inglés, *Gel Permeable Chromatography*). Otro parámetro importante para un polímero es el índice de polidispersidad (PDI), que es la relación entre  $M_w$  a  $M_n$  ( $M_w/M_n$ ). Este parámetro proporciona una indicación de lo limitada que es la distribución molecular. Un parámetro estrechamente relacionado con  $M_w$  y  $M_n$  es la viscosidad intrínseca, que se midió utilizando el viscosímetro Brookfield, modelo LVDV E230.

20 Además, otros parámetros descritos adicionalmente son importantes para el polímero. La temperatura de transición vítrea,  $T_g$ , y la temperatura de fusión,  $T_m$ , son propiedades térmicas importantes. El procesamiento de un polímero a temperaturas elevadas tiene como resultado el cambio en la morfología de un polímero e influye en su cristalinidad,  $X_c$ .  $X_c$  define el grado de cristalinidad de un polímero en valor de percentil. Un polímero totalmente amorfo tiene un valor  $X_c$  de 0% y un polímero totalmente cristalino tiene un valor  $X_c$  de 100%. Los polímeros con áreas microcristalinas más altas ( $X_c$  superior) son generalmente más robustos y más resistentes a los impactos que los polímeros con áreas microcristalinas más bajas ( $X_c$  inferior).

40 Puesto que PLLA es la forma polimérica de un monómero ópticamente activo, la rotación específica de PLLA también constituye una característica importante. Los polímeros obtenidos a partir de monómeros ópticamente activos son semicristalinos, mientras que los monómeros ópticamente inactivos proporcionan polímeros amorfos. El polímero cristalino tiene propiedades mecánicas y termomecánicas superiores, como se ha descrito anteriormente. La diferencia en las propiedades mecánicas está relacionada con la regularidad estéreo de las cadenas de polímeros que se caracterizan por la presencia de solo los centros quirales S(-). Por ejemplo, la propensión a que el monómero de lactida experimente una racemización para formar mesolactida puede afectar a la pureza óptica y, por lo tanto, a las propiedades del material del polímero a temperaturas más altas.

45 Todas estas características influyen en las propiedades mecánicas del polímero utilizado para el proceso de fabricación del *stent*.

50 En la presente invención, con el fin de fabricar un *stent* bioabsorbible se estudiaron una serie de polímeros bioabsorbibles, como por ejemplo PLLA, PLGA, PDLA, de diversos pesos moleculares. Se observó durante el estudio que  $M_w$  y  $M_n$ , así como otras características, cambian en cada paso de la fabricación del *stent*, a saber, comenzando con la extrusión del tubo hasta la esterilización. La observación de estas propiedades en diversas condiciones de procesamiento proporcionó información valiosa que ayudó a fabricar el *stent* terminado con una resistencia mecánica adecuada a pesar del bajo grosor de los *struts*. El diseño específico del andamiaje también desempeñó una función importante para lograr un grosor bajo de los *struts*.

60 El tubo de polímero se forma mediante un proceso de extrusión o moldeado. Durante el proceso de extrusión o moldeado, el PLLA puede sufrir una degradación térmica, lo que tiene como consecuencia la formación de monómeros de lactida y otros subproductos que provocan la reducción del peso molecular del polímero. La dependencia de las propiedades mecánicas de PLLA con su peso molecular está bien investigada; la resistencia aumenta con el aumento de peso molecular. La degradación del polímero provoca la reducción de su peso molecular promedio. Por lo tanto, deben evitarse temperaturas excesivamente altas durante la extrusión para evitar la

degradación del polímero. La extrusión de un tubo se realiza en aproximadamente el punto de fusión del polímero y se observó una disminución significativa en el peso molecular promedio  $M_w$ , así como en  $M_n$ , en todos los tipos de polímeros bioabsorbibles. Se observó que en condiciones similares, el porcentaje de reducción en  $M_w$  dependía del  $M_w$  antes del proceso de extrusión. Esto significa que la reducción de porcentaje en  $M_w$  fue superior para el polímero con un mayor  $M_w$ , en comparación con el polímero con menor  $M_w$ . Por ejemplo, se descubrió que el  $M_w$  de PLLA antes y después de la extrusión era de 765.230 y 590.780, respectivamente, lo que representó una reducción del 22,8% en  $M_w$ . Otro PLLA con  $M_w$  de 622.480 en condiciones similares mostró un  $M_w$  de 496.490 después de la extrusión, es decir, un  $M_w$  reducido en un 20,24%. También se han observado resultados similares en el caso de los tubos de PLGA y PDLA.

En los dos casos anteriores, el porcentaje de reducción en masa molecular promedio  $M_n$  fue superior a  $M_w$ . En el primer caso,  $M_n$  se redujo de 563.340 a 355.280, es decir, un 36,94%, y en el segundo caso,  $M_n$  se redujo de 459.630 a 307.720, es decir, un 33,05%. Por consiguiente, las condiciones de extrusión pueden influir de manera significativa en las propiedades del polímero. Asimismo, es importante tener en cuenta que las propiedades mecánicas del tubo extruido también dependen de las tensiones aplicadas durante el proceso de extrusión y de los otros parámetros del proceso.

Las propiedades mecánicas del polímero dependen de la orientación molecular de las cadenas de polímero. La orientación molecular de las cadenas de polímero se modifica cuando se aplica tensión al polímero. La reorientación de las cadenas moleculares se produce en la dirección de la tensión aplicada. La medida en que se modifica la orientación de las cadenas de polímero depende de la temperatura a la que se aplica la tensión y de la magnitud de la tensión. En general, para alterar la orientación molecular, esta temperatura debe ser superior a la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ) del polímero e inferior a su punto de fusión. La tensión se puede aplicar en direcciones axiales y radiales para orientar las moléculas de polímero axialmente y circunferencialmente.

La aplicación de la tensión también influye en la cristalinidad del polímero. Como se ha mencionado anteriormente, las propiedades mecánicas del polímero también dependen de su cristalinidad. La cristalinidad aumenta la resistencia mecánica del polímero. La cristalinidad también influye en la tasa de degradación del polímero. El aumento de la cristalinidad disminuye la tasa de degradación.

El método de fabricación y las estructuras de andamiaje que se describen a continuación están relacionados con el uso de PLLA como polímero. Sin embargo, se pueden aplicar los aspectos de esta invención a otros polímeros y un experto en este campo puede adoptar los aspectos de esta invención, optimizándolos para diferentes materiales poliméricos biodegradables y biocompatibles.

Por consiguiente, en una realización preferida, la invención proporciona un método detallado para fabricar un *stent* de polímero (PLLA) como se describe a continuación:

- (a) El tubo de polímero se fabrica por extrusión o moldeado por inyección. Las condiciones del proceso y el equipo deben producir el tubo con el diámetro interno  $d_i$  y el diámetro externo  $d_o$  deseados. En la presente invención, el tubo de polímero se elaboró por un proceso de extrusión y el  $M_w$  del tubo de polímero variaba desde 590.000 hasta 620.000, el  $M_n$  variaba desde 350.000 hasta 370.000 y la cristalinidad variaba del 7% al 12%.
- (b) El tubo de polímero extruido T con diámetro interno  $d_i$  y diámetro externo  $d_o$  se coloca centralmente en el molde M (mostrado en la Figura 1). El molde M es de forma cilíndrica y está fabricado con metal que tiene una buena conductividad térmica. El molde M tiene un diámetro interior  $D_M$ , como se muestra en la Figura 1. El tubo de polímero T está alineado centralmente en el molde mediante el uso de tapones finales P provistos en ambos extremos del molde M. En la Figura 2 se muestran los detalles del tapón final P. La parte del tubo de polímero T dentro del molde M se designa como T'.
- (c) Dos extremos (el extremo proximal E1 y el extremo distal E2, tal y como se representan en la Figura 1) del tubo de polímero T se mantienen firmemente fuera del molde en los accesorios F y C. El extremo distal del tubo T se fija al accesorio C de tal manera que este extremo del tubo T quede comprimido y sellado. Se pueden mover ambos accesorios (F y C) mediante la aplicación de la fuerza axial  $F_A$  por igual a ambos accesorios, la cual se transmite axialmente al tubo T.
- (d) El extremo proximal E1 del tubo T está conectado a una fuente de gas inerte G (como se muestra en la Figura 1) que puede suministrar el gas inerte bajo presión dentro del tubo T.
- (e) El molde M está cubierto por una camisa J (mostrada en la Figura 1) que tiene un dispositivo de calefacción y enfriamiento. El calentamiento se realiza eléctricamente y el enfriamiento mediante un medio de refrigeración adecuado. La camisa J realiza el calentamiento y enfriamiento del molde M, que a su vez calienta y enfría el tubo de polímero T. El sistema de calentamiento y enfriamiento es capaz de calentar o enfriar el molde M y el tubo T' de manera uniforme. La alta conductividad térmica del molde contribuye a una transferencia de calor uniforme para la camisa J, el molde M y el tubo T' dentro del molde. Se proporcionan los indicadores de temperatura en ubicaciones críticas para exhibir la temperatura en el molde M.
- (f) El calentamiento eléctrico se enciende en la camisa J y el tubo T' se calienta a una temperatura de entre 70 °C y 80 °C, preferentemente de entre 74 °C y 76 °C.

- (g) A continuación, el tubo T se deforma (alarga) axialmente mediante la aplicación de una fuerza de tracción  $F_A$  a ambos accesorios (F y C). La temperatura de la parte del tubo que está dentro del molde M (T') es más alta que el resto del tubo (T). Por lo tanto, esta parte comenzará a deformarse axialmente, es decir, su longitud aumentará. Se aplica la fuerza axial hasta lograr el alargamiento deseado del tubo T'. La relación entre la longitud final del tubo y su longitud inicial se denomina "relación de expansión axial". Esta relación se mantiene entre 1,4 y 1,7.
- (h) Las condiciones en el molde (fuerza de tracción y temperatura) en esta etapa se mantienen durante 15-20 segundos para establecer la condición del tubo. A continuación se retira la fuerza de tracción.
- (i) A continuación, un gas inerte, como por ejemplo nitrógeno a presión de la fuente de gas inerte G, se introduce en el tubo a través de su extremo proximal E1 mientras se mantiene la temperatura. Como el extremo distal E2 del tubo T está comprimido y sellado en C, la presión en el tubo T/T' aumentará. La temperatura de la parte del tubo que se encuentra dentro del molde M (T') es más alta que el resto del tubo (T). Por lo tanto, esta parte comenzará a deformarse radialmente, es decir, su diámetro aumentará. La presión del gas inerte se aplica en dos o más etapas, preferentemente en tres etapas. La aplicación gradual de la presión del gas inerte mejora adicionalmente las propiedades mecánicas, reduce el retroceso considerablemente y elimina la posibilidad de formación de grietas y ondulaciones en la superficie del tubo deformado T'. El diámetro externo del tubo deformado T' aumentará hasta que la superficie externa del tubo entre en contacto con la superficie interna del molde M, como se muestra en la Figura 3. El diámetro interior ( $D_M$ ) del molde M restringe el grado de deformación del tubo T'. Los diámetros interno y externo del tubo T' aumentarán a  $D_i$  y  $D_o$ , respectivamente, como se muestra en la Figura 3. La relación entre el diámetro interno del tubo expandido  $D_i$  y el diámetro original del tubo  $d_i$  se denomina "relación de deformación radial".  $D_o$  depende del diámetro interno del molde  $D_M$ . Por lo tanto, el diámetro interno del molde M ( $D_M$ ) se mantiene de tal manera que se alcanza la relación de deformación radial deseada. La relación de deformación radial se mantiene entre 3 y 5.

La presión del gas inerte y la temperatura en el Molde M se mantienen durante 15-20 segundos después de cada etapa para establecer la condición.

Mientras se mantiene la presión de gas inerte en el tubo, la temperatura del tubo se eleva y se mantiene durante un periodo específico de tiempo para alcanzar propiedades constantes en el tubo. A continuación se introduce un medio de enfriamiento en la camisa J para enfriar el molde M y el tubo T' deformado, que posteriormente se retira del molde M.

- (j) El tubo deformado se corta después en la máquina láser para formar la estructura de andamiaje del *stent* en el tubo.
- (k) Después, los marcadores radiopacos se fijan en el *stent*.
- (l) El *stent* cortado con láser con marcadores radiopacos se recuece posteriormente al vacío para obtener una morfología del polímero continua en todo el andamiaje. Este paso ayuda a eliminar los monómeros residuales y reduce la variación de las propiedades entre un lote y otro. El objetivo de este paso no es aumentar la cristalinidad. Se producen muy pocos cambios en la cristalinidad del polímero durante este paso.
- (m) A continuación, el *stent* se limpia con un disolvente adecuado para eliminar cualquier irregularidad en la superficie y lograr una superficie lisa, seguido de la eliminación del disolvente al vacío.
- (n) El *stent* se recubre después con la formulación de un agente terapéutico como el fármaco antiproliferativo.
- (o) El *stent* se comprime en el dispositivo de colocación, a saber, un catéter, entre 25 °C y 40 °C.
- (p) El *stent* comprimido, junto con el sistema de colocación, se esteriliza a continuación utilizando haces de electrones.

Cada paso de fabricación descrito anteriormente afecta a las propiedades del polímero, como el peso molecular, la cristalinidad, la orientación molecular, etc. Esto a su vez modifica las propiedades mecánicas del polímero. Las propiedades mecánicas del *stent* terminado deben ser adecuadas para demostrar suficientes resistencias radiales y a la fatiga, así como un retroceso bajo. El *stent* debe tener una tasa de degradación deseada para que dicho *stent* proporcione un soporte adecuado al vaso sanguíneo hasta que se cure y finalmente desaparezca del sitio del implante.

Debido a las deformaciones axiales y radiales, la longitud y el diámetro del tubo sufren cambios. Por lo tanto, el grosor del tubo cambiará. El grosor del tubo deformado T' será inferior al del tubo original T. Para obtener un *stent* del grosor deseado, el grosor del tubo deformado debe controlarse eligiendo el tubo original T con los diámetros interno y externo específicos  $d_i$  y  $d_o$  y las relaciones de deformación con el fin de obtener las dimensiones deseadas del tubo procesado (deformado) ( $D_i$  y  $D_o$ ). Estas dimensiones determinan el grosor del *strut* del andamiaje de *stent* terminado.

El molde tubular utilizado para deformar el tubo es de metal, por ejemplo cobre de berilio de alto grado, el cual tiene una conductividad térmica muy buena.

Se utiliza un tapón final P sencillo en ambos extremos del molde para mantener el tubo en el centro del molde. En la Figura 2 se muestran detalles del tapón P. Esto tiene como consecuencia un calentamiento uniforme del tubo, lo que garantiza una expansión axial y radial uniforme del tubo en el molde. Esto a su vez tiene como resultado un grosor uniforme del tubo deformado. Para este proceso no se requiere el uso de una configuración complicada, como por ejemplo una fuente de calor que se traslada a través de la superficie del molde a una velocidad controlada.

En una realización específica, se aplica la presión del gas inerte al tubo en tres etapas, es decir, 1.724-1.931 kPa (250-280 psi) en la etapa 1, seguida de 2.586-2.827 kPa (375-410 psi) en la etapa 2 y por último 3.447-3.654 kPa (500-530 psi) en la etapa 3. La temperatura se mantiene entre 70 °C y 80 °C, y preferentemente entre 74 °C y 76 °C. La aplicación en etapas de dichas presiones relativamente más altas garantiza la deformación del tubo T' con una tolerancia estricta y la eliminación de grietas y superficies onduladas. Después de cada etapa, las condiciones (presión y temperatura) se mantienen durante un periodo de tiempo que varía entre 15 y 20 segundos para ajustar el tubo en cada una de estas condiciones.

Mientras se mantiene la presión de la última etapa, es decir, 3.447-3.654 kPa (500-530 psi), el tubo se calienta a una temperatura de entre 90 °C y 120 °C, y preferentemente de entre 100 °C y 110 °C, y se mantiene durante un periodo de entre 30 segundos a 2 minutos. El tubo se enfría a continuación a 20 °C durante 20-30 segundos. Después se elimina la presión y se extrae el tubo del molde. El tubo en esta etapa alcanza propiedades constantes. La cristalinidad en esta etapa es inferior al 45%.

La presurización de tres etapas del tubo ofrece ventajas con respecto a una sola etapa. El porcentaje de reducción general en  $M_w$  y  $M_n$  después del recocido fue menor en el caso de una presurización en tres etapas, si lo comparamos con una presurización en una sola etapa. El índice de polidispersidad (PDI) fue menor en el caso de un proceso en tres etapas en comparación con una etapa única que indicaba una distribución estricta de pesos moleculares. La presurización en tres etapas tuvo como resultado un tubo deformado con una tolerancia muy limitada y sin grietas ni superficie ondulada.

En otra realización adicional, el corte por láser del tubo deformado se realiza utilizando un equipo de femtosegundos y un rayo láser de longitud de onda de 1.300 a 1.600 nm para cortar el andamiaje de polímero en el tubo procesado. El proceso de corte por láser crea el patrón de andamiaje del *stent* que puede consistir en *struts*, los cuales son elementos estructurales formados en el tubo por el proceso de corte por láser. El diámetro del tubo después de la expansión radial puede estar entre el diámetro inicial del tubo ( $d_i/d_o$ ) y el diámetro expandido del *stent* acabado. La estructura de andamiaje de un *stent* tiene filas repetitivas radialmente expandibles de formas geométricas a través de su circunferencia que pueden denominarse elementos cilíndricos que forman anillos. La forma de un elemento y la manera en que dichos elementos están interconectados entre sí pueden manipularse para lograr diferentes propiedades estructurales, es decir, una resistencia mecánica que imparte resistencia a las fuerzas radiales aplicadas a la estructura de *stent* por las paredes del lumen vascular. Existe una gran flexibilidad de diseño en la creación de diferentes formas. Esta flexibilidad debe utilizarse teniendo en cuenta otras propiedades deseables del *stent*. La estructura del *stent* se forma mediante la colocación de estos elementos en un patrón específico para formar formas específicas y una matriz interconectada de *struts*. Los elementos en el patrón deben estar lo suficientemente cerca como para que en la expansión del *stent*, la placa o las disecciones del lumen corporal se presionen de manera efectiva contra la pared del lumen, proporcionando un soporte adecuado para evitar el prolapso del tejido. Al mismo tiempo, estos elementos no deben estar tan cerca como para afectar negativamente a la flexibilidad, interferir entre sí durante la compresión del *stent* en el balón de un catéter o exhibir un acceso inadecuado a la rama lateral en el lumen vascular. El diseño debe ser lo suficientemente rígido como para impartir las fuerzas de resistencia radial y a la fatiga requeridas al *stent*. Los elementos deben sufrir una deformación plástica suficiente en el momento de la expansión a una presión específica, de tal manera que el retroceso elástico se encuentre dentro de límites aceptables. Cuando el *stent* se expande radialmente, aumenta su diámetro, lo que provoca un cambio en su longitud. La forma y la configuración de los elementos deben compensar este cambio en la longitud del *stent* para mantener la longitud original en la medida de lo posible, manteniéndolo dentro de límites aceptables. Esto se consigue haciendo que los elementos de *strut* específicos se alarguen al unísono con la expansión radial. Aunque diferentes secciones del *stent* pueden tener una resistencia mecánica diferente a lo largo de su eje, el *stent* debe alcanzar su diámetro especificado uniformemente en toda su longitud cuando se aplica la presión de despliegue nominal al catéter de balón. El diseño debe ofrecer un agarre adecuado del *stent* comprimido en el balón del catéter para resistir el desprendimiento durante la colocación y un retroceso mínimo después de la expansión del *stent* en el sitio afectado del lumen corporal. La estructura de andamiaje debe permitir la reintervención cuando el *stent* se implanta en un lumen que tiene una rama lateral, es decir, debe ofrecer un acceso adecuado a la rama lateral. En tal caso, las celdas estructurales deben crear una abertura lo suficientemente grande sin romper los *struts* cuando se inserta otro catéter con o sin *stent* a través de los *struts* del *stent* implantado. La estructura debe tener una resistencia y flexibilidad adecuadas para soportar todas las fuerzas de compresión en el balón del catéter, maniobras a través de los lúmenes vasculares, expansión/despliegue en el sitio afectado y fuerzas cíclicas inducidas por el lumen vascular.

El *stent* posee filas de elementos cilíndricos o *struts* que forman anillos. Estos elementos cilíndricos están interconectados mediante elementos de enlace transversal o *struts*. La forma constituida dentro de los dos elementos cilíndricos consecutivos y los dos elementos de enlace transversal consecutivos forman una "celda" o "estructura de

celdas". La manera en que tales elementos están interconectados entre sí puede ser manipulada para lograr diferentes propiedades estructurales. Se logra una flexibilidad de diseño al hacer estas celdas con diferentes longitudes y anchuras. Las celdas con mayor longitud y anchura proporcionarán una resistencia menor. Por otro lado, las celdas con una longitud y anchura más cortas proporcionarán una mayor resistencia. Para el mismo grosor de *strut*, los *struts* con mayor anchura tendrán una mayor resistencia y ofrecerán una mayor resistencia a las fuerzas compresivas de la pared arterial, en comparación con los *struts* de menor anchura. Los términos "elemento" y "*strut*" se usan indistintamente en esta memoria descriptiva.

La estructura de andamiaje del *stent* de la presente invención generalmente consiste en múltiples filas de elementos cilíndricos del tipo de onda sinusoidal con formas regulares o irregulares y con una pluralidad de picos y valles a lo largo de la longitud axial del *stent*. Las celdas se forman conectando las filas superiores e inferiores de los elementos cilíndricos con enlaces rectos o curvos ("elementos de enlace transversal" o "*struts* de enlace transversal"). Estos elementos de enlace transversal conectan las filas superiores e inferiores de los elementos cilíndricos en cualquier lugar a lo largo de los lados de los elementos. Estas interconexiones forman una estructura de andamiaje cilíndrica del *stent*.

Los *struts* de enlace transversal proporcionan flexibilidad al *stent* para facilitar las maniobras del *stent* en recorridos curvos y tortuosos del lumen corporal. La resistencia estructural del elemento cilíndrico curvilíneo irregular se puede cambiar modificando la ubicación donde se unen los *struts* de enlace transversal a lo largo de la longitud del elemento. En las realizaciones descritas en esta invención, estos enlaces están ubicados en los picos y valles o casi en el centro de los lados respectivos de los elementos. La anchura y la forma del *strut* individual y la celda están diseñadas para proporcionar una compresión efectiva, para impartir la suficiente resistencia radial en un estado expandido y al mismo tiempo para mantener el retroceso y el cambio de longitud dentro de límites aceptables. La estructura del andamiaje después de la expansión proporciona un acceso aceptable de rama lateral. La estructura de línea curvilínea irregular tiene diversos grados de curvatura en las áreas de picos y valles. La curvatura se puede variar para impartir diferentes resistencias estructurales. La forma debe proporcionar un perfil comprimido uniforme y bajo, así como una expansión radial uniforme de elementos individuales alrededor de la circunferencia del *stent* en una sección y en capas individuales a lo largo del eje del *stent*. Cuando la presión de despliegue nominal se aplica al *stent* a través del balón del catéter, el *stent* alcanza un diámetro uniforme en toda su longitud a pesar de tener una resistencia diferencial de los elementos axialmente.

Las estructuras de andamiaje sinusoidal están diseñadas con *struts* y enlaces de conexión rectos o curvados para proporcionar segmentos que son sumamente flexibles. En el momento de expansión del *stent* durante su despliegue, estos segmentos se deforman circunferencialmente desde un diámetro comprimido hasta un diámetro expandido ampliado. Se pueden obtener diferentes características de expansión radial modificando el tamaño, la forma y la sección transversal del elemento sinusoidal y los *struts* de enlace transversal. Además, se puede aumentar la resistencia radial del *stent* al incrementar el número de celdas en una fila. De manera similar, la resistencia de las celdas se puede aumentar al incrementar el número y la anchura de los *struts* de enlace transversal. También se puede manipular la ubicación donde los *struts* de enlace transversal conectan las filas superior e inferior de las celdas para aumentar la resistencia y la flexibilidad general del *stent*.

Se puede cambiar la forma de las celdas modificando la curvatura de sus lados. En un límite, se les puede dar forma de línea recta. Dichos cambios pueden marcar una diferencia en la resistencia general de la celda y, por lo tanto, en la resistencia de la estructura de la fila y el *stent* en general.

La geometría de la estructura de andamiaje interconectada del *stent* está diseñada de tal modo que el retroceso elástico y el cambio en la longitud del *stent* en el momento de la expansión se mantienen dentro de límites aceptables.

El número de filas de elementos para formar celdas está dictado por la longitud total del *stent*. El número de celdas en una fila a lo largo de la circunferencia del *stent*, definidas como coronas, viene dictado por el diámetro del *stent* y la anchura de la celda. Se puede cambiar el número de coronas manteniendo el equilibrio con el perfil de compresión.

La configuración general del *stent* decide la resistencia radial, la flexibilidad y la resistencia a la fatiga del *stent*. Las dimensiones de cada celda y su espaciamiento se ajustan lo suficientemente como para evitar la protrusión de la placa o cualquier parte del lumen corporal donde se implanta el *stent*. Al mismo tiempo, se ajustan estas dimensiones para lograr una compresión sin problemas del *stent* sobre el balón del catéter sin comprometer la flexibilidad del *stent*. El espaciado también se ajusta para proporcionar el acceso deseado a la rama lateral. Esta configuración proporciona una cobertura uniforme de la pared del lumen con los *struts* del *stent* después de que el *stent* se haya expandido completamente. El *stent* se coloca bien y firmemente en el lumen corporal. Durante el despliegue, los elementos individuales de las secciones pueden ser perturbados ligeramente en relación con los elementos cilíndricos adyacentes sin deformar la estructura general del andamiaje. Después de que se expande el *stent*, partes de los elementos pueden inclinarse ligeramente hacia afuera e incrustarse un poco en la pared del vaso

para colocar el *stent* correctamente en el lumen corporal. Esto ayuda a colocar el *stent* firmemente en su lugar después de la expansión.

5 La configuración de las celdas individuales, los elementos de enlace transversal y sus interconexiones está diseñada para distribuir las tensiones durante la compresión y la expansión de manera uniforme en todo el *stent*.

10 La interconexión de las celdas entre sí se logra mediante los elementos de enlace transversal, como se ha descrito anteriormente. Estos enlaces se conectan en el pico o en el valle del elemento que conforma la forma de onda sinusoidal de una celda. Los enlaces también pueden estar conectados casi en el centro del lado del elemento que conforma la forma de onda sinusoidal de una celda. Esto proporciona una estructura que tiene la forma de una viga estructural bien soportada en la cual la longitud no soportada se reduce en el punto de conexión del elemento de enlace transversal, como una viga maestra principal de enlace transversal. Los elementos de enlace transversal también pueden conectarse en una ubicación descentrada a los elementos laterales de las celdas. Esto dividirá la longitud no soportada de este elemento en tres secciones. La longitud no soportada de estos elementos depende de las posiciones de estos elementos de enlace transversal. Los elementos de las celdas sufren una deformación plástica total después de la expansión con el fin de mantener el retroceso elástico cómodamente dentro de límites aceptables.

20 La configuración de las estructuras del andamiaje del *stent* descritas anteriormente proporciona suficiente margen a un diseñador de *stent* para variar las formas y otras dimensiones de los elementos del *stent* a fin de reducir efectivamente el grosor de los *struts* del *stent*, impartiendo la resistencia radial necesaria a la estructura del *stent* y obteniendo la resistencia deseada a la fatiga. Como se ha descrito anteriormente, es un hecho bien aceptado que la reducción del grosor del *stent* reduce las lesiones en las paredes del lumen corporal.

25 La flexibilidad del *stent* es determinada por el grosor y el número de elementos de enlace transversal en la circunferencia del *stent*, así como por sus ubicaciones. Si se reduce el número de estos conectores, algunas de las secciones sinusoidales se quedan libres para proporcionar más flexibilidad al *stent*. Sin embargo, esto reducirá la resistencia mecánica del *stent*. Por lo tanto, es sumamente importante lograr un equilibrio entre la flexibilidad y la resistencia para optimizar las propiedades generales del *stent*.

30 Los diseños de *stents* descritos en realizaciones específicas de esta invención se basan en los principios descritos anteriormente y son generalmente para la vasculatura coronaria. Sin embargo, se pueden variar las configuraciones descritas en esta invención para obtener diferentes formas del *stent* de manera que sea posible fabricar *stents* para otras aplicaciones como la vasculatura cerebral, la vasculatura renal, la vasculatura periférica, etc., al conseguir un equilibrio entre la resistencia y la flexibilidad, dependiendo de la función. De esta manera, la configuración de la estructura del *stent* descrita en esta invención proporciona suficiente flexibilidad a un diseñador de *stent* para adaptar el *stent* a cualquier aplicación.

40 Gracias a los principios generales descritos anteriormente y el diseño específico de la estructura del andamiaje, fue posible crear *stents* bioabsorbibles con un grosor de *strut* de 130  $\mu\text{m}$  o inferior, y preferentemente entre 100  $\mu\text{m}$  y 110  $\mu\text{m}$ . Por lo tanto, la invención abarca además el *stent* expandible con balón fabricado con polímero bioabsorbible con *struts* delgados (grosor de *strut* de 130  $\mu\text{m}$  o inferior, preferentemente 100-110  $\mu\text{m}$ ) con una alta resistencia radial y a la fatiga.

45 Las estructuras típicas de andamiaje de *stent* se describen a continuación y se muestran en las Figuras 4 a 7. Estas estructuras se describen como ejemplos típicos y un experto en este campo apreciará que puede obtenerse el reducido grosor del *strut* de 130  $\mu\text{m}$  o inferior mediante otros diseños con características similares utilizando los principios descritos anteriormente.

50 La estructura de andamiaje consiste en filas de *struts* de formas curvilíneas sinusoidales. Estas filas están interconectadas con *struts* de enlace transversal para formar la estructura general del *stent*. Se puede cambiar la forma de las filas y la manera en que las filas están interconectadas para obtener la resistencia mecánica deseada y otras propiedades esenciales del *stent* como la flexibilidad (capacidad de empuje e inserción), la relación entre el lumen y el área de superficie del *stent*, el acceso deseado de rama lateral, el perfil de compresión deseado, etc.

55 Se muestran las estructuras de andamiaje diseñadas basándose en los principios generales anteriores en las Figuras 4, 4A, 4B, 4C, 5, 6 y 7. Se pueden crear estas estructuras con resistencias radiales y a la fatiga adecuadas con un grosor de *strut* inferior a 130  $\mu\text{m}$  mediante el uso de polímero y el proceso de la presente invención.

60 En la Figura 4 se muestra un *stent* en configuración aplanada y en posición vertical con una estructura de andamiaje preferida que consiste en filas de *struts* curvos (100) con forma de onda sinusoidal con picos (P) y valles (V) que forman anillos. Los términos "pico" y "valle" son relativos y dependen del posicionamiento de la estructura de andamiaje. Con referencia a la Figura 4, el pico es la parte que se eleva verticalmente hacia arriba y el valle es la parte que muestra un descenso. Las filas de *struts* están alineadas de tal manera que los picos de una fila/anillo están situadas enfrente de los valles de la fila/anillo siguiente y viceversa. Las filas/anillos de los *struts* ondulados de forma sinusoidal (100) están interconectados mediante *struts* de enlace transversal (101) para formar el *stent*. Los *struts* de

enlace transversal (101) conectan el pico de la fila inferior con el valle de la fila superior. Se ubican los *struts* de enlace transversal (101) después de dos picos y valles posteriores y esto forma la celda (103). Estos *struts* (101) imparten resistencia mecánica y conectividad a la estructura. La longitud de los *struts* de enlace transversal en los extremos de la estructura del *stent* (104) se mantiene un poco más larga que otros elementos similares para facilitar la fijación de los marcadores radiopacos (102). El *stent* realizado con este diseño que utiliza el polímero y el proceso de la presente invención demostró una resistencia mecánica adecuada, a saber, la resistencia radial y a la fatiga requerida para el *stent* coronario con 125 µm de grosor de *strut*. Esta estructura también demostró una capacidad de inserción y empuje apropiadas, un acceso de rama lateral lo suficientemente grande y otras propiedades esenciales similares.

Se pueden colocar los *struts* (101) en cada pico y valle alternativos, como se muestra en la Figura 4A. Esto aumentará el número de *struts* de enlace transversal (101) en la estructura representada en la Figura 4A, en comparación con la estructura representada en la Figura 4. Un mayor número de estos *struts* de enlace transversal (101) impartirá una mayor resistencia mecánica al andamiaje en comparación con la estructura representada en la Figura 4. Por consiguiente, la estructura de la Figura 4A es más fuerte que la de la Figura 4. Por lo tanto, se puede lograr la misma resistencia mecánica en la estructura mostrada en la Figura 4A con *struts* más delgados (<125 µm de grosor), en comparación con la estructura mostrada en la Figura 4. En el límite, los elementos de enlace transversal pueden proporcionarse en cada pico y valle, como se muestra en la Figura 4B. La resistencia del *stent* será máxima en este caso, pero este diseño comprometerá otras propiedades como la facilidad de compresión, la flexibilidad, el acceso de rama lateral, etc. Por lo tanto, es necesario encontrar un equilibrio entre la resistencia y otras propiedades.

En la Figura 4C se muestra una variación del diseño de andamiaje representado en la Figura 4. Este diseño mostrado en 4C es el mismo que se muestra en la Figura 4, excepto en que se han acortado las celdas en ambos extremos de la estructura del *stent* mediante la conexión con elementos de enlace transversal (101') en cada pico y valle. Por consiguiente, las celdas en los extremos se vuelven mecánicamente más resistentes que las otras celdas. Cuando esta estructura se expande, las celdas cerradas en los extremos ofrecen una mayor resistencia a la expansión en comparación con las celdas en la parte central del *stent*. Por lo tanto, el *stent* tenderá a expandirse desde la parte central antes que las partes finales. Esto tendrá como resultado que la parte central entre en contacto con la pared arterial antes que las partes finales. Esto elimina el clásico "efecto de hueso de perro" en el que las partes finales se expanden antes que la parte central y causan lesiones a la arteria con los bordes durante la implantación. El *stent* realizado con este diseño que utiliza el polímero y el proceso de la presente invención demostró una resistencia mecánica adecuada, a saber, la resistencia radial y resistencia a la fatiga requeridas para un *stent* coronario con un grosor de *strut* de 105 µm.

En la Figura 5 se muestra una estructura de andamiaje similar con diferente geometría y forma. Esta estructura también contiene filas de *struts* sinusoidales (105) con curvatura diferente a la de los *struts* representados en la Figura 4. Los *struts* de interconexión (106) no son rectos, sino oblicuos. Los *struts* de enlace transversal (108) en los extremos se mantienen rectos y los marcadores radiopacos (107) están ubicados en estos *struts*. La forma de la celda (109) es un poco diferente a la estructura mostrada en la Figura 4. Esta estructura tendrá propiedades mecánicas algo diferentes a la estructura representada en la Figura 4.

En la Figura 6 también se representa una estructura de andamiaje diferente. Las filas (111) son onduladas pero no tienen forma sinusoidal. Tienen una forma específica de diseño diferente. Los elementos de enlace transversal (112) son rectos. Los marcadores radiopacos (113) están fijados en los elementos de enlace transversal en los extremos del *stent*.

En la Figura 7 también se representa una estructura de andamiaje diferente. Las filas (114), de nuevo, no tienen una forma exactamente sinusoidal, sino un diseño diferente al diseño mostrado en la Figura 4 y la Figura 6. En este diseño, las filas de *struts* se alinean de tal manera que los picos de una fila/anillo están enfrente de los picos de la fila/anillo siguiente y los valles de una fila/anillo están enfrente de los valles de la fila/anillo siguiente. Las filas/anillos de los *struts* (114) están interconectados mediante *struts* de enlace transversal (115) para formar el *stent*. Los *struts* de enlace transversal (115) conectan picos de filas consecutivas. Los *struts* de enlace transversal (115) se colocan en cada pico alternativo y esto forma la celda (116). Los elementos de enlace transversal (115) son rectos pero más largos que los de la Figura 6. Los marcadores radiopacos (117) se fijan en los elementos de enlace transversal en los extremos del *stent*.

Cada uno de los diseños de *stent* descritos anteriormente sigue los patrones generales que se han descrito anteriormente pero tiene diferentes propiedades y resistencias. Usando los principios descritos anteriormente, un experto en este campo puede generar una serie de diseños alternativos con las características deseadas.

La superficie del *stent* cortado con láser se limpia con alcohol isopropílico (IPA por sus siglas en inglés, *iso propyl alcohol*) para eliminar los defectos de superficie.

El *stent* debe exhibir una radiopacidad suficiente para facilitar el procedimiento de implantación. Un *stent* de polímero no tiene una radiopacidad adecuada para hacerse visible en las imágenes de rayos X. La visibilidad en las imágenes de rayos X se logra al proporcionar marcadores radiopacos en el *stent*. Los marcadores radiopacos ayudan

a localizar la posición del *stent* durante y después del despliegue con la ayuda de imágenes de rayos X. Durante la operación de corte por láser del patrón de *stent* en el tubo se cortan orificios o depósitos en los elementos de enlace transversal ubicados en los extremos proximal y distal de la estructura del *stent*, donde se fijan los marcadores radiopacos. Los marcadores radiopacos se depositan en estos orificios o depósitos utilizando una pinza, con o sin una bomba de vacío, que puede generar un vacío de 34-51 kPa (10 a 15 pulgadas de mercurio). Los marcadores radiopacos están fabricados con metales radiopacos que deben ser biocompatibles y no deben interferir con el sitio de tratamiento. Dichos metales incluyen el platino, el oro, el tántalo, etc. En una realización preferida, seis marcadores de platino están fijos en el *stent*, tres en cada extremo del *stent* espaciados equidistantemente de forma circunferencial a 120° entre sí. La forma de estos marcadores es una elipse triaxial, como se muestra en la Figura 8. Esta forma es claramente visible en las imágenes de rayos X. Esta configuración da una idea clara de la posición del *stent*, así como de la apertura del *stent* en los extremos en dos vistas ortogonales estándar sin ayuda de tomografías de coherencia óptica (OCT) o ultrasonografías intravasculares (IVUS).

Se simplifica el proceso de colocación de los marcadores en el orificio o el depósito. El marcador se puede presionar contra el orificio o depósito con una herramienta plana bajo el microscopio óptico o bajo una lupa hasta que el marcador queda firmemente asentado en el centro del orificio o en el depósito. Se puede usar un adhesivo biocompatible para asegurar mejor un marcador en el orificio o en el depósito. El adhesivo biocompatible se selecciona de, entre otros, compuestos como poliéster, poliamidas, polietilenglicol (PEG), proteínas, celulosa, almidón y mezclas de los mismos. Se utiliza un disolvente adecuado para fabricar un pegamento adhesivo. El disolvente debe ser lo suficientemente volátil como para evaporarse y evitar la presencia de disolvente residual en el *stent*. Este disolvente se selecciona de, entre otros, compuestos como el cloroformo, el etanol, el agua, la acetona o mezclas de los mismos.

En otra realización adicional, el recocido del *stent* cortado con láser con marcadores radiopacos se realiza a una temperatura de entre 90 °C y 120 °C, preferentemente entre 100 °C y 110 °C, durante un periodo que varía de 30 minutos a 16 horas, preferentemente de 2 horas a 8 horas y más preferentemente de 3 horas a 4 horas. Se aplica un vacío de hasta 650 a 700 mm Hg (87-93 kPa) (presión absoluta de 60-110 mm Hg (8-15 kPa)) para eliminar los monómeros. A continuación, el *stent* se enfría a temperatura ambiente durante un periodo de 20 segundos a 10 minutos, preferentemente entre 30 segundos y 2 minutos. El *stent* en esta etapa alcanza una resistencia mecánica adecuada, a saber, una resistencia radial y resistencia a la fatiga. La cristalinidad en esta etapa está entre el 40% y el 50%.

La superficie del *stent* se limpia a continuación utilizando un disolvente, como por ejemplo alcohol isopropílico (IPA), cloroformo, percloroetileno (como tal o diluido con un disolvente apropiado) o una mezcla de los mismos. La operación de limpieza elimina los defectos de la superficie y suaviza la misma. El proceso consiste en sumergir los andamiajes de *stent* recocidos montados en mandriles en la mezcla de disolvente para limpiar el andamiaje. La limpieza se realiza girando el *stent* en la mezcla de disolventes durante un máximo de 10 minutos a temperatura ambiente. El *stent* limpiado se seca al vacío para eliminar el disolvente residual de la superficie. El proceso se controla de manera que se logre el grosor de *strut* deseado en esta operación.

En una realización adicional, el *stent* está recubierto con una formulación de agente terapéutico mediante un método de recubrimiento por pulverización. El agente terapéutico puede ser un fármaco o fármacos antiproliferativos formulados con un portador que puede permitir la liberación del agente terapéutico de manera controlada. El agente terapéutico y el portador pueden disolverse en un disolvente adecuado para facilitar el proceso de recubrimiento por pulverización. El disolvente se puede eliminar por evaporación al vacío. En una realización, una formulación que consiste en un fármaco Sirolimus y un polímero PDLLA como portador en una proporción de 50:50 p/p se disuelve en un disolvente adecuado y la solución se usa para el recubrimiento. El disolvente se selecciona de entre compuestos como el cloruro de metileno, el cloroformo, la acetona, el metanol y mezclas de los mismos. Se logra un recubrimiento uniforme y liso rociando la solución sobre el *stent* desde una máquina de recubrimiento por pulverización. Se deben controlar con precisión los parámetros para el proceso de recubrimiento por pulverización. Estos parámetros incluyen la distancia entre el *stent* y la punta de la pistola pulverizadora, la rotación armonizada, el caudal de la solución y la presión del gas inerte utilizado para la pulverización.

En una realización preferida, los parámetros que se utilizan son los siguientes:

- La distancia entre la punta de la pistola pulverizadora y el *stent* puede ser de 3 cm a 10 cm, más específicamente de 4 cm a 6 cm.
- La velocidad de rotación de intercalación puede estar entre 10 y 20 rpm.
- La oscilación de la pistola pulverizadora puede ser entre 30 y 60 por minuto, y de forma más estricta entre 35 y 55 por minuto.
- El gas inerte es el nitrógeno a una presión de 1,5 a 2,5 kg/cm<sup>2</sup>.
- El caudal de la solución se mantiene entre 0,10 y 0,40 ml/min, más específicamente entre 0,15 y 0,30 ml/min.
- Después del proceso de recubrimiento, el *stent* se mantiene al vacío para eliminar el disolvente.

A continuación se comprime el *stent* (con o sin recubrimiento) en el balón del catéter. La operación de compresión es muy crítica. No debe afectar a la superficie del *stent* ni causar daños mecánicos al recubrimiento o al *stent*. Los parámetros de compresión incluyen el diámetro del *stent* después de la compresión, la presión de compresión, el tiempo de permanencia y la temperatura. La operación de compresión puede alterar las propiedades del polímero y por lo tanto las propiedades del *stent*. La longitud del *stent* y el tamaño del balón afectan la operación de compresión. Para una compresión eficaz, los parámetros de compresión cambian con la longitud del *stent* y el tamaño del balón. En una realización preferida, la compresión se realiza en 6 a 8 etapas con un tiempo de permanencia de entre 200 y 310 segundos. La temperatura de compresión se mantiene entre 25 °C y 40 °C.

Finalmente, el *stent* preparado de acuerdo con la invención se esteriliza usando un proceso de esterilización por haces de electrones. Este método se usa comúnmente para la esterilización de dispositivos médicos porque la radiación de haces de electrones puede proporcionar una tasa de dosificación mucho mayor en comparación con los rayos gamma o los rayos X, lo que reduce el tiempo de exposición, un factor que a su vez reduce la degradación potencial del polímero. Otra ventaja es que el proceso de esterilización no deja residuos. La esterilización se realiza a temperatura ambiente o a temperatura inferior a la temperatura ambiente para evitar la degradación del polímero relacionada con la temperatura.

Se sabe que la radiación de haces de electrones causa la degradación de polímero y, por lo tanto, tiene un efecto significativo en el peso molecular promedio  $M_w$  y la masa molecular promedio  $M_n$  de los polímeros bioabsorbibles y, por consiguiente, en sus propiedades mecánicas. Estudiamos el efecto de la radiación de haces de electrones en una amplia gama de dosis que varían desde dosis reducidas de 5 kGy, hasta dosis más altas de 50 kGy. El objetivo fue estudiar el efecto de la dosis de haces de electrones en  $M_w$  y  $M_n$ . La reducción en  $M_w$  varió desde solo un 23% para dosis de haces de electrones de 5 kGy hasta tanto como un 58% para dosis de 50 kGy. La reducción en  $M_n$  varió desde tan poco como un 32% para la dosis de haces de electrones de 5 kGy hasta un 67% para la dosis de 50 kGy.

Por lo tanto, es fundamental reducir la dosis de haces de electrones para minimizar la degradación del polímero. El efecto de la dosis de haces de electrones sobre la degradación del polímero se puede reducir en cierta medida añadiendo un estabilizador en la matriz del polímero. Este estabilizador debe ser biocompatible y no debe crear ningún efecto clínico adverso.

La dosis normal de haces de electrones para una esterilización efectiva es superior a 20 kGy. La presente invención reduce la degradación reduciendo la dosis de haces de electrones considerablemente sin comprometer la esterilización efectiva y sin el uso de un estabilizador. El proceso de esterilización de la presente invención se realiza en dos partes, como se describe a continuación.

El sistema de *stent* consiste en componentes como el *stent* vascular y el catéter de colocación. La dosis de haces de electrones afecta al *stent* de polímero y no a los otros componentes. Todos los componentes del sistema de *stent* que no sean el *stent* se esterilizan por separado utilizando óxido de etileno (EtO) o haces de electrones. A continuación, el *stent* de polímero se monta en el catéter esterilizado en un ambiente limpio mediante un proceso de compresión. Este conjunto, junto con el *stent* comprimido, se somete luego a esterilización por haces de electrones a una temperatura de entre 15 °C y 25 °C.

Usando este proceso, la esterilización efectiva se logró con una dosis de haces de electrones inferior a 15 kGy, y preferentemente entre 5 kGy y 12 kGy, una dosis mucho más baja que la dosis efectiva normal, de más de 20 kGy. El cambio en el peso molecular promedio  $M_w$  del polímero después de la esterilización varió de 23% a 40%, dependiendo del nivel de dosis. Este método tuvo como resultado una carga biológica aceptable de menos de 3 ufc y un Nivel de Garantía de Esterilidad (SAL) de "reducción logarítmica de seis" ( $10^{-6}$ ). La esterilización no tuvo un efecto significativo sobre la rotación óptica o la cristalinidad.

Los siguientes casos ejemplifican el proceso de esterilización y su efecto sobre los pesos moleculares del polímero. Estos casos se describen a título explicativo y no limitan la invención en modo alguno.

Caso 1:

El *stent* con  $M_w$  de 378.240 y  $M_n$  de 211.740, cristalinidad de aproximadamente un 48% y resistencia radial de aproximadamente 31 N se sometió al proceso de esterilización descrito anteriormente. El catéter y otros componentes se esterilizaron utilizando óxido de etileno (EtO). El *stent* no esterilizado se comprimió en el balón del catéter esterilizado en un ambiente limpio y el conjunto se empaquetó de manera adecuada para la esterilización por haces de electrones con una dosis de 10 kGy a 15 °C. La dosis tuvo como resultado una esterilización efectiva. El  $M_w$  y  $M_n$ , después de la esterilización, fueron de 275.940 y 131.310, respectivamente, la cristalinidad fue de un 47% y la resistencia radial de 27 N. Las reducciones en  $M_w$  y  $M_n$  fueron de 27% y 38%, respectivamente. El PDI cambió de 1,79 a 2,1. La rotación específica fue de -158°.

Caso 2:

El *stent* con  $M_w$  de 360.980 y  $M_n$  de 200.550, cristalinidad de 51% y resistencia radial de aproximadamente 32 N se sometió al proceso de esterilización descrito anteriormente. El catéter y otros componentes se esterilizaron utilizando óxido de etileno (EtO). El *stent* no esterilizado se comprimió en el balón del catéter esterilizado en un ambiente limpio y el conjunto se empaquetó de manera apropiada para la esterilización por haces de electrones. La esterilización efectiva se logró con una dosis de haces de electrones de 6 kGy a 15 °C. El  $M_w$  y  $M_n$ , después de la esterilización, fueron de 268.930 y 132.760, respectivamente, la cristalinidad fue de un 49% y la resistencia radial de 28 N. Las reducciones en  $M_w$  y  $M_n$  fueron de 25,5% y 33,8% respectivamente. El PDI cambió de 1,8 a 2,03. La rotación específica fue de -161°.

10 Caso 3:

El *stent* con  $M_w$  de 345.460 y  $M_n$  de 189.900 fue sometido a un proceso de esterilización por haces de electrones. La dosis de haces de electrones fue de 25 kGy a 15 °C. El  $M_w$  y  $M_n$ , después de la esterilización, fueron de 206.250 y 91.152, respectivamente. Las reducciones en  $M_w$  y  $M_n$  fueron de 40,3% y 52%, respectivamente. El PDI cambió de 1,82 a 2,26. La rotación específica fue de -158°.

15

Caso 4:

El *stent* con  $M_w$  de 352.670 y  $M_n$  de 192.750 fue sometido a un proceso de esterilización por haces de electrones. La dosis de haces de electrones fue de 45 kGy a 15 °C. El  $M_w$  y  $M_n$ , después de la esterilización, fueron de 165.750 y 71.320, respectivamente. Las reducciones en  $M_w$  y  $M_n$  fueron de 53% y 63%, respectivamente. El PDI cambió de 1,83 a 2,32. La rotación específica fue de -154°.

20

#### EJEMPLOS

25

Se presentan los siguientes ejemplos únicamente a título ilustrativo y para facilitar la comprensión de la invención. Estos ejemplos no limitan la invención en modo alguno.

#### Ejemplo 1

30

El material de partida para fabricar el *stent* fue un tubo extruido de PLLA con  $M_w$  de 591.280,  $M_n$  de 354.890, PDI de 1,67, rotación específica de -158°, temperatura de transición vítrea de 60 °C y cristalinidad del 9%.

El tubo se deformó a 74 °C mediante la aplicación de una fuerza axial hasta que se logró el estiramiento deseado para obtener una relación de expansión axial de 1,6. Se mantuvieron estas condiciones durante 15-20 segundos y luego se eliminó la fuerza axial. La expansión radial se llevó a cabo presurizando el tubo con nitrógeno en 3 etapas a 74 °C para lograr una relación de deformación radial de 4.

35

Etapas 1: 1.862 kPa (270 psi).

Etapas 2: 2.689 kPa (390 psi).

Etapas 3: 3.585 kPa (520 psi).

40

En cada etapa, las condiciones se mantuvieron durante 15-20 segundos.

Mientras se mantenía la presión, el tubo se calentó a 110 °C durante aproximadamente 1 minuto y se mantuvo esta temperatura durante 1 minuto. El tubo se enfrió a continuación a 20 °C durante aproximadamente 30 segundos. Después se liberó la presión y se extrajo el tubo del molde.

45

El  $M_w$ , el  $M_n$  y el PDI del tubo deformado en el extremo fueron de 518.350 (una reducción del 12,3%), 324.760 (una reducción del 8,5%) y 1.596, respectivamente. Es evidente que la distribución del peso molecular era más limitada después del procesamiento, lo que resulta ventajoso (el procesamiento de etapa única del mismo tubo a una presión de 1.034 kPa (150 psi) para lograr la misma relación de deformación radial, es decir 4, tuvo como resultado una reducción de 16,2% en  $M_w$ , una reducción del 18,0% en  $M_n$ , y un PDI de 1,7).

50

El tubo deformado se limpió con alcohol isopropílico y después se cortó en una máquina láser utilizando un rayo láser con longitud de onda de 1.400 nm con el patrón de la Figura 4C para formar el *stent*.

55

El *stent* cortado con láser se recoció a 105 °C durante 3,5 horas a un vacío de 700 mm Hg (93 kPa). El *stent* se enfrió después a temperatura ambiente durante 1 minuto. El  $M_w$ ,  $M_n$  y PDI del *stent* procesado fueron de 447.620 (reducción del 13,6%), 248.160 (reducción del 23,6%) y 1.804, respectivamente. La cristalinidad en esta etapa fue del 48%.

60

A continuación, se limpió el *stent* por rotación durante 10 minutos en percloroetileno a temperatura ambiente. Al final de esta operación, se logró un grosor de *strut* de 105  $\mu$ m.

65

Se fijaron tres marcadores radiopacos de platino de la forma mostrada en la Figura 8 en cada extremo del *stent* sin utilizar adhesivo en los orificios formados durante la operación de corte por láser.

5 El *stent* después se comprimió a 35 °C en un ambiente limpio en un catéter de PTCA preesterilizado en 8 etapas y con un tiempo de permanencia total de 250-270 segundos.

10 El sistema de *stent* se esterilizó eficazmente con una dosis de haces de electrones de 6 kGy a 18 °C. El  $M_w$ ,  $M_n$  y PDI del *stent* esterilizado fueron de 332.130 (reducción del 25,8%), 163.290 (reducción del 34,2%) y 2,03, respectivamente.

10 El *stent* demostró una resistencia radial de 20-25 N dependiendo de las dimensiones del *stent* y una resistencia a la fatiga adecuada.

15 Ejemplo 2

15 El material de partida para fabricar el *stent* fue un tubo extruido de PLLA con  $M_w$  de 605.440,  $M_n$  de 366.920, PDI de 1,65, temperatura de transición vítrea de 62 °C, cristalinidad de 11,5% y una rotación óptica de -159,2°.

20 El tubo se deformó a 75 °C mediante la aplicación de una fuerza axial hasta que se logró el estiramiento deseado para obtener una relación de expansión axial de 1,5. Se mantuvieron estas condiciones durante 15-20 segundos y luego se eliminó la fuerza axial. La expansión radial se llevó a cabo presurizando el tubo con nitrógeno en 3 etapas a 75 °C para lograr una relación de deformación radial de 3,9.

25 Etapa 1: 1.724 kPa (280 psi).

Etapa 2: 2.758 kPa (400 psi).

Etapa 3: 3.516 kPa (510 psi).

En cada etapa, las condiciones se mantuvieron durante 15-20 segundos.

30 Mientras se mantenía la presión, el tubo se calentó a 100 °C durante 1 minuto y se mantuvo esta temperatura durante 1 minuto. El tubo se enfrió a 20 °C durante 30 segundos y se liberó la presión. Después se extrajo el tubo del molde.

35 El  $M_w$ ,  $M_n$  y PDI del tubo deformado en el extremo fueron 526.460 (una reducción del 13,05%), 326.980 (una reducción del 10,9%) y 1,61, respectivamente. Es evidente que la distribución del peso molecular era más limitada después del procesamiento, lo que resulta ventajoso.

40 El tubo deformado se limpió con alcohol isopropílico y luego se cortó en una máquina láser utilizando un rayo láser con longitud de onda de 1500 nm con el patrón de la Figura 4C para formar el *stent*.

45 El *stent* cortado con láser se recoció a temperatura a 105 °C durante 3,5 horas a un vacío de 700 mm Hg (93 kPa). El *stent* se enfrió después a temperatura ambiente durante 1 minuto. El  $M_w$ ,  $M_n$  y PDI del *stent* procesado fueron de 450.120 (una reducción del 14,5%), 248.460 (una reducción del 24,0%) y 1.812, respectivamente. La cristalinidad en esta etapa fue del 46%.

A continuación, se limpió el *stent* por rotación durante 10 minutos en percloroetileno a temperatura ambiente. Al final de esta operación, se logró un grosor de *strut* de 110  $\mu$ m.

50 Se fijaron tres marcadores radiopacos de platino de la forma mostrada en la Figura 8 en cada extremo del *stent* sin utilizar adhesivo en los orificios formados durante la operación de corte por láser.

El *stent* después se comprimió a 38 °C en un ambiente limpio en un catéter de PTCA preesterilizado en 7 etapas y con un tiempo de permanencia total de 240-260 segundos.

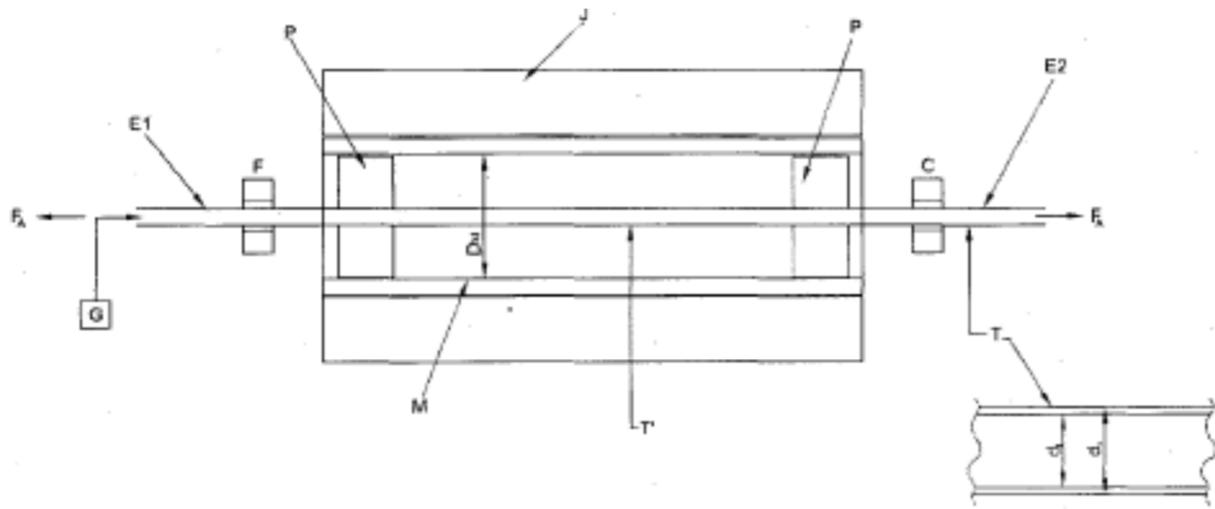
55 El sistema de *stent* se esterilizó eficazmente con una dosis de haces de electrones de 10 kGy a 18 °C. El  $M_w$ ,  $M_n$  y PDI del *stent* esterilizado fueron de 321.830 (una reducción de 28,5%), 161.240 (una reducción de 35,1%) y 2,0, respectivamente.

60 El *stent* demostró una resistencia radial de 20-25 N dependiendo de las dimensiones del *stent* y una resistencia a la fatiga adecuada.

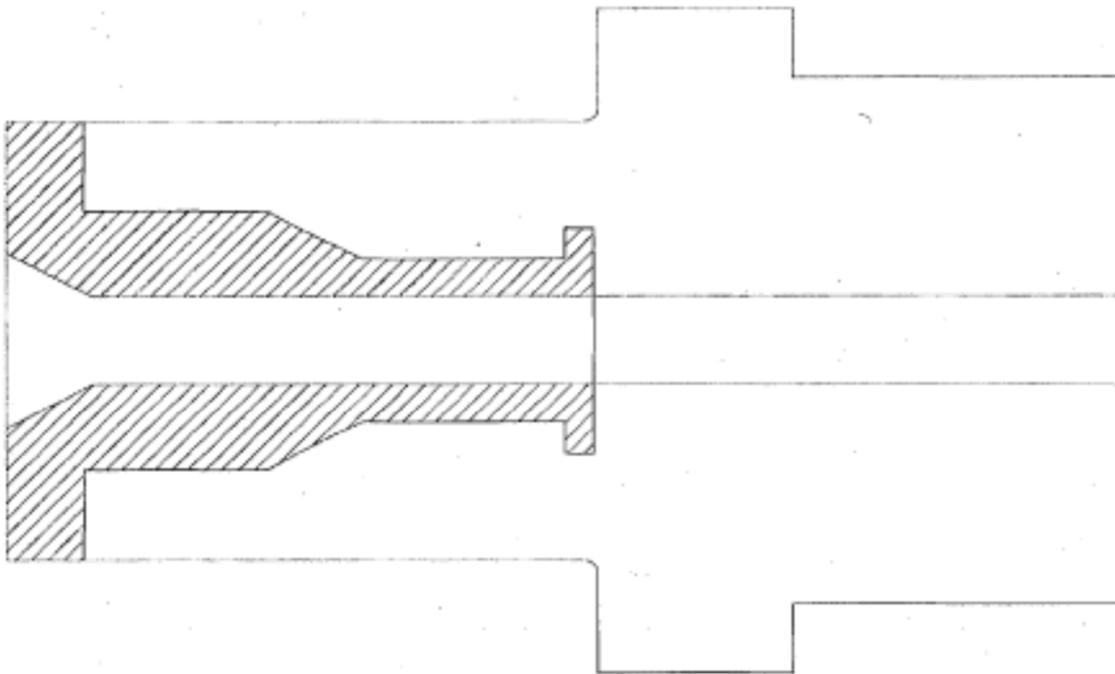
## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un *stent* de polímero biodegradable realizado con PLLA (ácido poli-L-láctico) con un grosor de *strut* inferior a 130  $\mu\text{m}$ , el cual comprende:
  - 5 (a) La deformación del tubo extruido de PLLA axialmente a una temperatura de 70° a 80° mediante la aplicación de una fuerza axial hasta lograr el estiramiento deseado y, a continuación, la expansión radial del tubo a una temperatura de 70 °C a 80 °C mediante la presurización del tubo con gas inerte en tres etapas, a saber, 1.724-1.931 kPa (250-280 psi) en la etapa 1, 2.586-2.827 kPa (375-410 psi) en la etapa 2 y 3.447-3.654 kPa (500-530 psi) en la etapa 3;
  - 10 (b) El calentamiento del tubo después de la deformación radial bajo las mismas condiciones de presión entre 100 °C y 110 °C, manteniéndolo así durante hasta 2 minutos y después enfriándolo a 20 °C durante 20-30 segundos para obtener el tubo deformado terminado;
  - (c) El corte del patrón específico de la estructura de andamiaje en el tubo deformado mediante un mecanizado por láser;
  - 15 (d) El recocido del *stent* cortado con láser antes o después de depositar los marcadores radiopacos;
  - (e) La limpieza del *stent* recocido con marcadores radiopacos mediante el uso de disolvente para eliminar irregularidades y obtener una superficie lisa;
  - (f) El recubrimiento del *stent* limpio con una formulación de fármaco antiproliferativo y un polímero portador por el método de recubrimiento por pulverización;
  - 20 (g) La compresión del *stent* recubierto o no recubierto en el balón del catéter de colocación preesterilizado en un ambiente limpio;
  - (h) La esterilización del *stent* comprimido y el sistema de catéter mediante el método de haces de electrones con una dosis de haces de electrones inferior a 20 kGy sin comprometer la eficacia de la esterilización.
- 25 2. El proceso para la preparación de un *stent* de polímero biodegradable realizado con PLLA, de conformidad con la reivindicación 1, en el que el tubo extruido de PLLA se caracteriza porque tiene un  $M_w$  en el rango de 590.000 a 620.000, un  $M_n$  en el rango de 350.000 a 370.000 y una cristalinidad en el rango de 7% a 12%.
- 30 3. El proceso, de conformidad con la reivindicación 1, en el que la deformación axial del tubo se realiza a una temperatura de entre 74 °C y 76 °C, con una relación de expansión axial de entre 1,4 y 1,7 y manteniendo las condiciones de temperatura y presión durante 15-20 segundos.
- 35 4. El proceso, de conformidad con la reivindicación 1, en el que la deformación radial del tubo se realiza a una temperatura de entre 74 °C y 76 °C, con una relación de deformación radial de entre 3 y 5 mediante la presurización del tubo con nitrógeno en tres etapas y manteniendo las condiciones de temperatura y presión durante 15-20 segundos en cada etapa de presurización.
- 40 5. El proceso, de conformidad con la reivindicación 1, en el que el tubo, después de la deformación radial y mientras se mantiene la presión, se calienta entre 100 °C y 110 °C y se mantiene durante 30 segundos a 2 minutos y luego se enfría a 20 °C durante 20-30 segundos para obtener el tubo deformado terminado.
- 45 6. El proceso, de conformidad con la reivindicación 1, en el que la operación de corte por láser del tubo deformado terminado se realiza a una longitud de onda de entre 1.300 y 1.600 nm.
- 50 7. El proceso, de conformidad con la reivindicación 1, en el que la estructura de andamiaje del *stent* comprende un patrón con filas de *struts* con forma sinusoidal en donde los picos de una fila están alineados con los valles de la fila siguiente y en el que el valle de una fila está conectado mediante *struts* de enlace transversal rectos con el pico de la fila siguiente en cada tercera posición en la parte central y en cada pico y valle en las partes finales.
- 55 8. El proceso, de conformidad con la reivindicación 1, en el que el recocido se realiza a una temperatura de entre 100 °C y 110 °C durante un periodo que varía de 3 a 4 horas en un vacío de hasta 650 a 700 mm Hg (87-93 kPa), seguido de un enfriamiento del *stent* a temperatura ambiente durante 25-30 segundos.
- 60 9. El proceso, de conformidad con la reivindicación 1, en el que la limpieza del *stent* recocido se realiza por rotación en percloroetileno como tal o diluido en un disolvente adecuado o en una mezcla de alcohol isopropílico y cloroformo.
10. El proceso, de conformidad con la reivindicación 1, en el que seis marcadores radiopacos de platino con forma de elipse triaxial se fijan en los *struts* de enlace transversal, tres marcadores en cada extremo del *stent*, y en el que dichos marcadores están espaciados equitativamente a 120° entre sí de tal manera que proporcionan una idea clara de la posición del *stent*, así como de la apertura del *stent*, en los extremos en dos vistas ortogonales estándar sin ayuda de tomografías de coherencia óptica (OCT) o ultrasonografías intravasculares (IVUS).

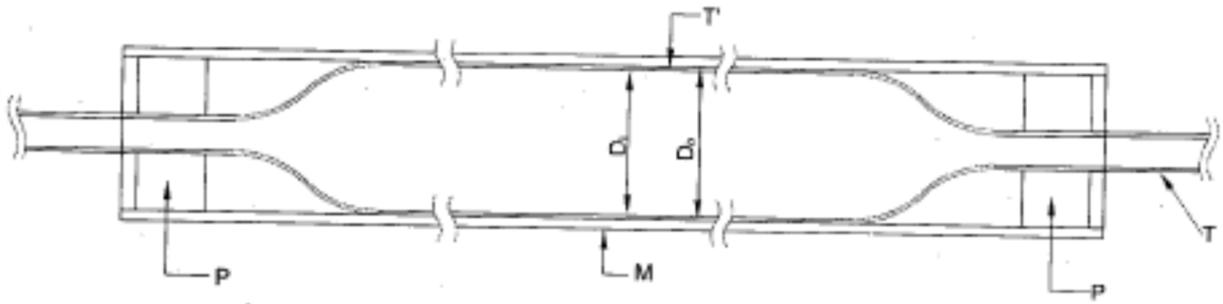
11. El proceso, de conformidad con la reivindicación 1, en el que el *stent* está recubierto con una formulación de Sirolimus con un polímero biodegradable, a saber, PDLLA en una proporción de 50:50 p/p y una dosis de Sirolimus de 1,25 µg por mm<sup>2</sup> de área del *stent*.
- 5 12. El proceso, de conformidad con la reivindicación 11, en el que el recubrimiento se realiza mediante el uso de recubrimiento por pulverización.
- 10 13. El proceso, de conformidad con la reivindicación 1, en el que el *stent* recubierto o no recubierto está comprimido en el balón preesterilizado del catéter de colocación en una atmósfera limpia de 25 °C a 40 °C en 6-8 etapas y con un tiempo de permanencia de 200-310 segundos.
- 15 14. El proceso, de conformidad con la reivindicación 1, en el que el *stent* es esterilizado usando los pasos de proceso siguientes:  
(a) someter los componentes que no sean el *stent* a un proceso de esterilización con EtO (óxido de etileno);  
(b) comprimir el *stent* no esterilizado en el balón del catéter esterilizado, de conformidad con la reivindicación 13, en un ambiente limpio; y  
(c) someter el sistema entero del *stent* a una esterilización por haces de electrones con una dosis de entre 6 y 12 kGy, preferentemente entre 6 y 10 kGy a una temperatura de entre 15 °C y 25 °C.
- 20 15. El proceso, de conformidad con la reivindicación 14, en el que el proceso de esterilización tiene como resultado la carga biológica de menos de 3 ufc y se consigue un nivel de aseguramiento de esterilidad (SAL) de "reducción logarítmica de seis", es decir, 10<sup>-6</sup>, sin un efecto significativo en la rotación óptica o la cristalinidad.
- 25 16. El proceso, de conformidad con las reivindicaciones 1 a la 15, en el que se logra un *stent* con un grosor de *strut* de 100-110 µm y con una resistencia radial de 20-25N, dependiendo del tamaño del *stent*, y una resistencia a la fatiga adecuada.



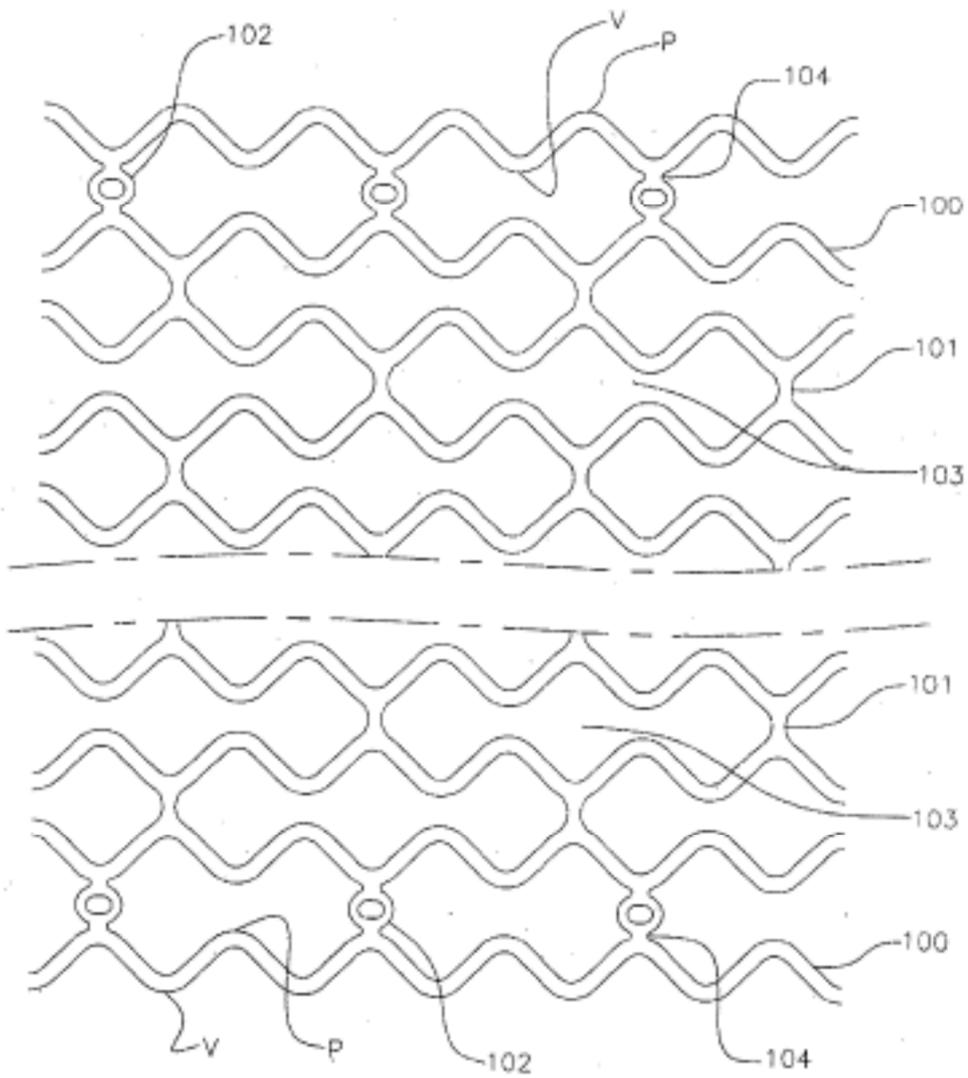
**Figura 1**



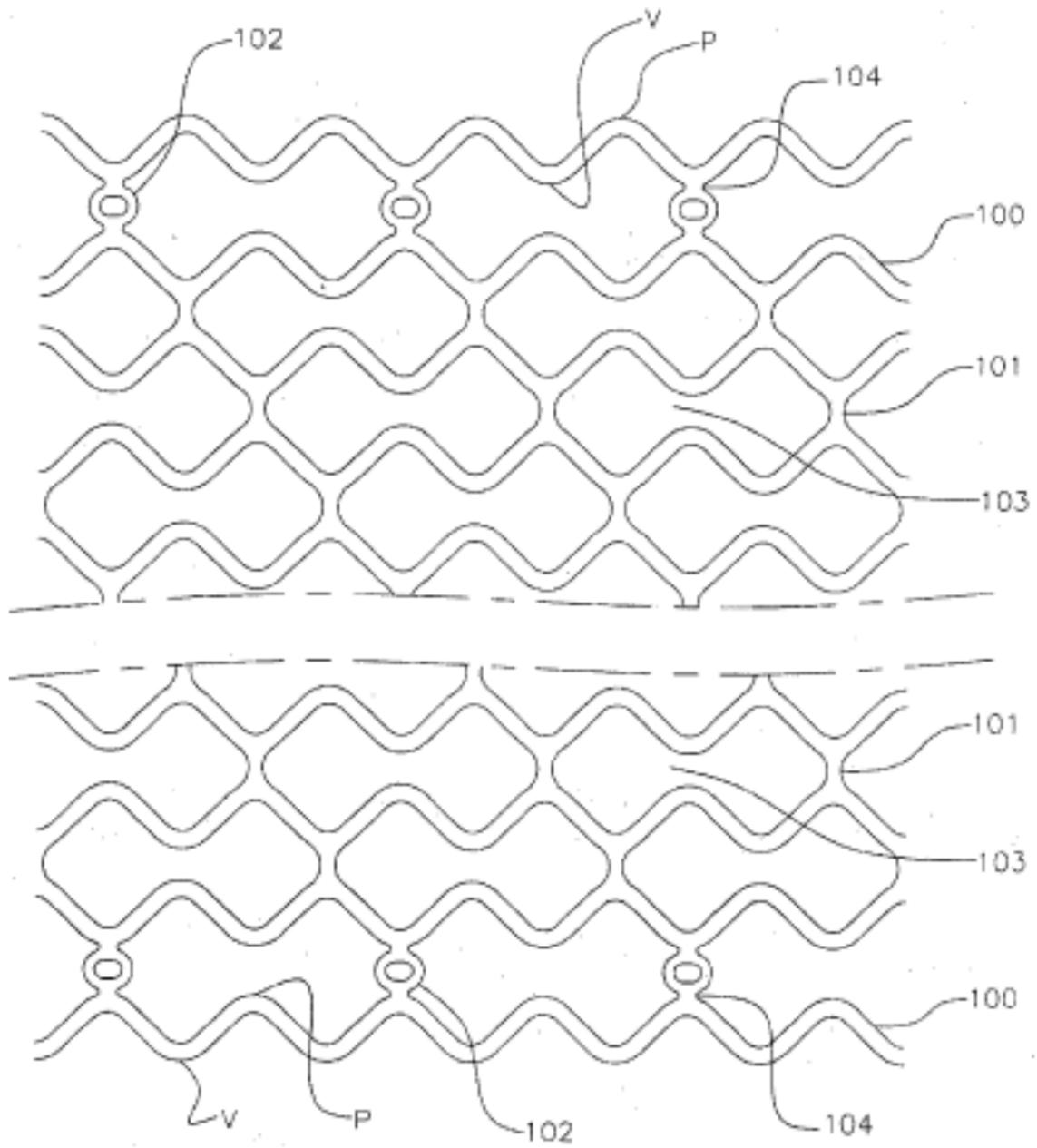
**Figura 2**



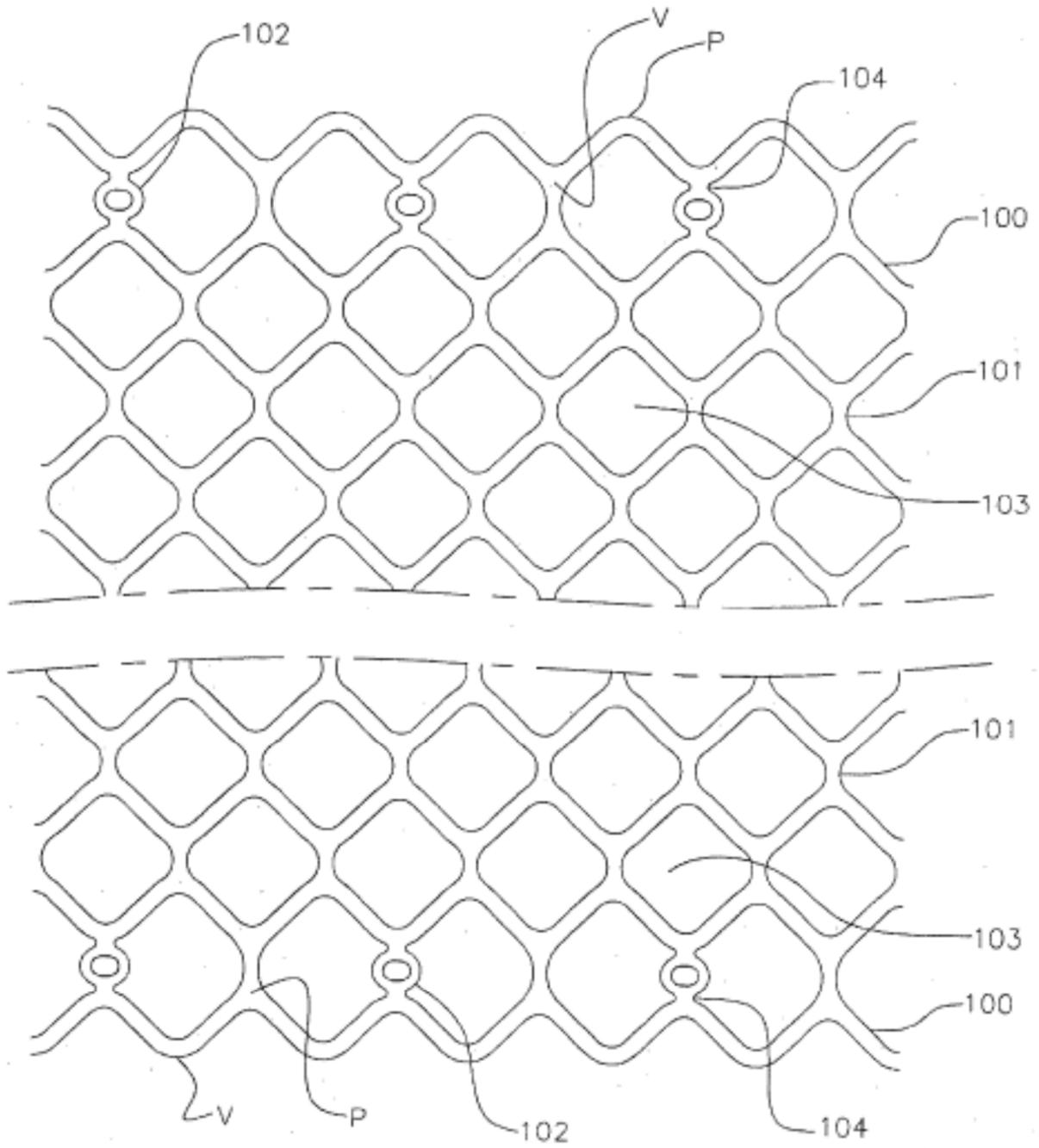
**Figura 3**



**Figura 4**



**Figura 4A**



**Figura 4B**

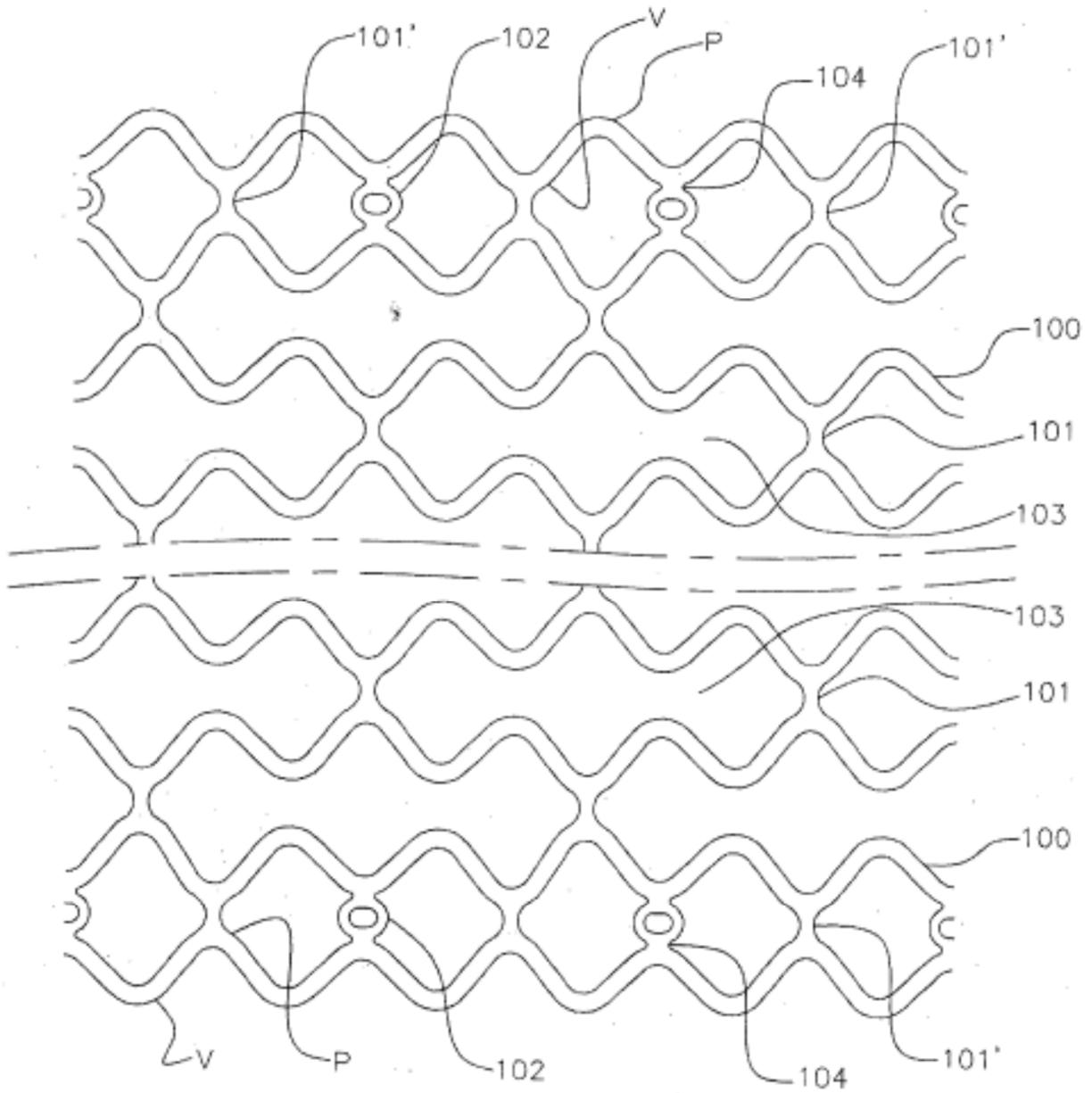
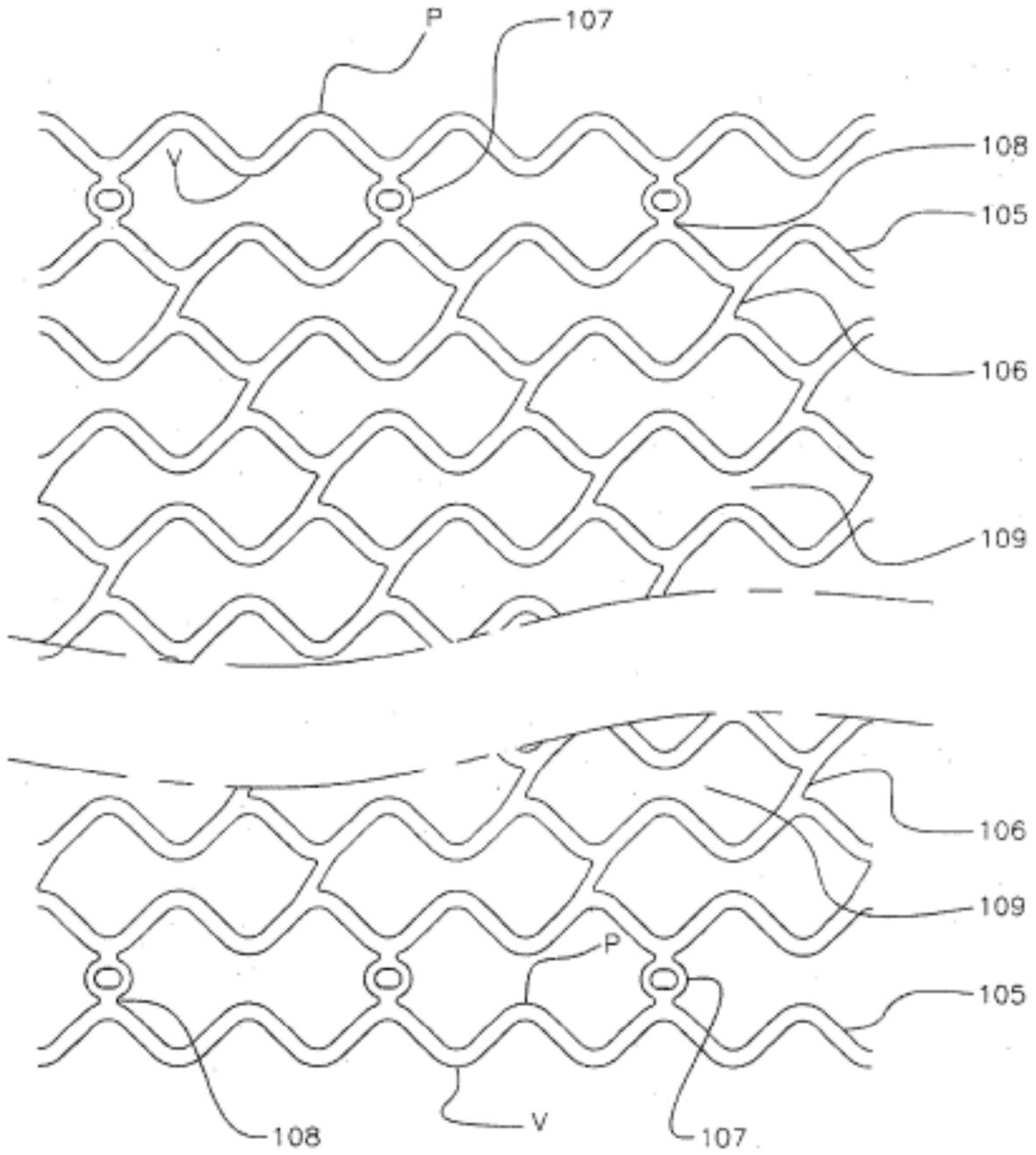
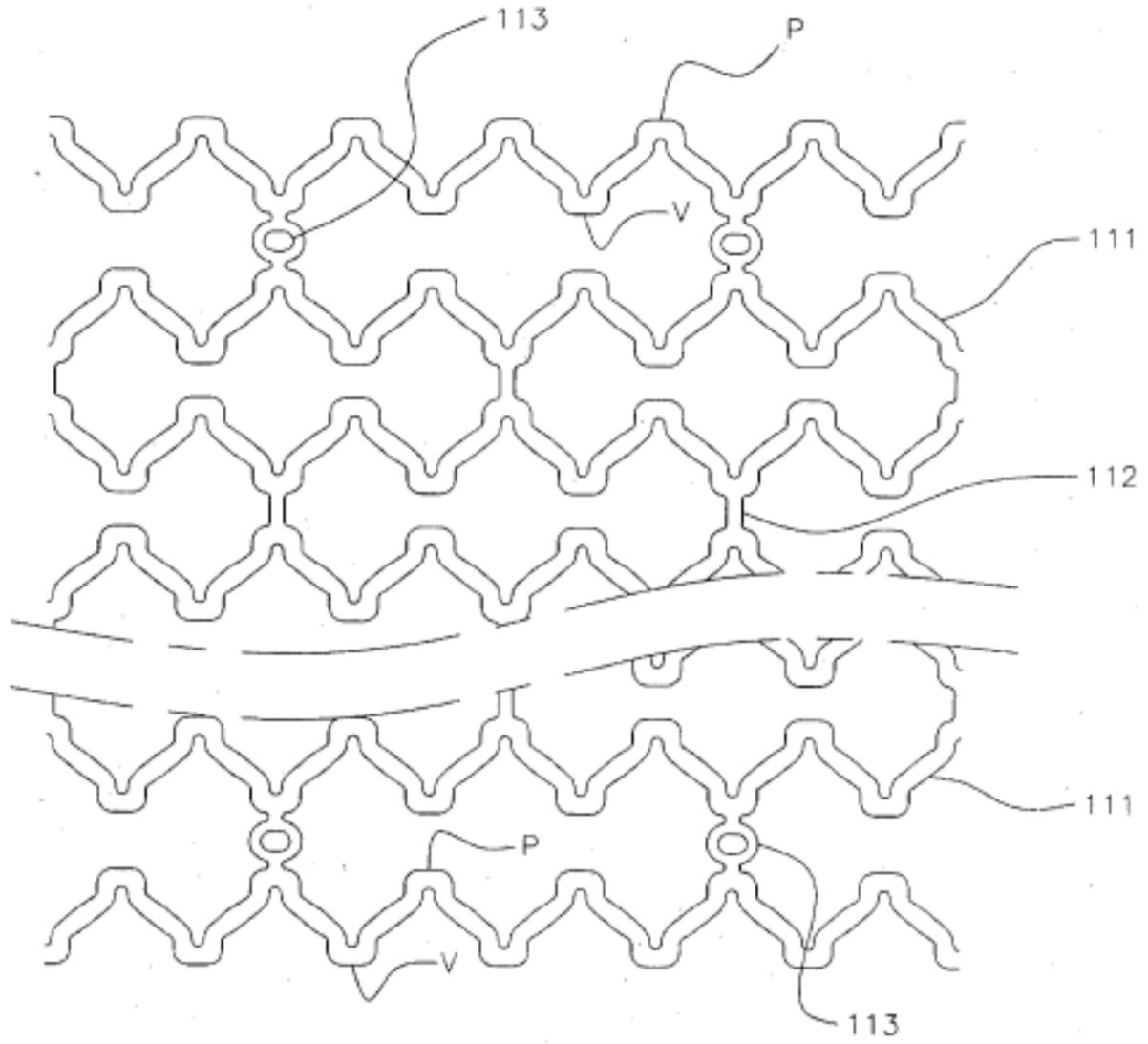


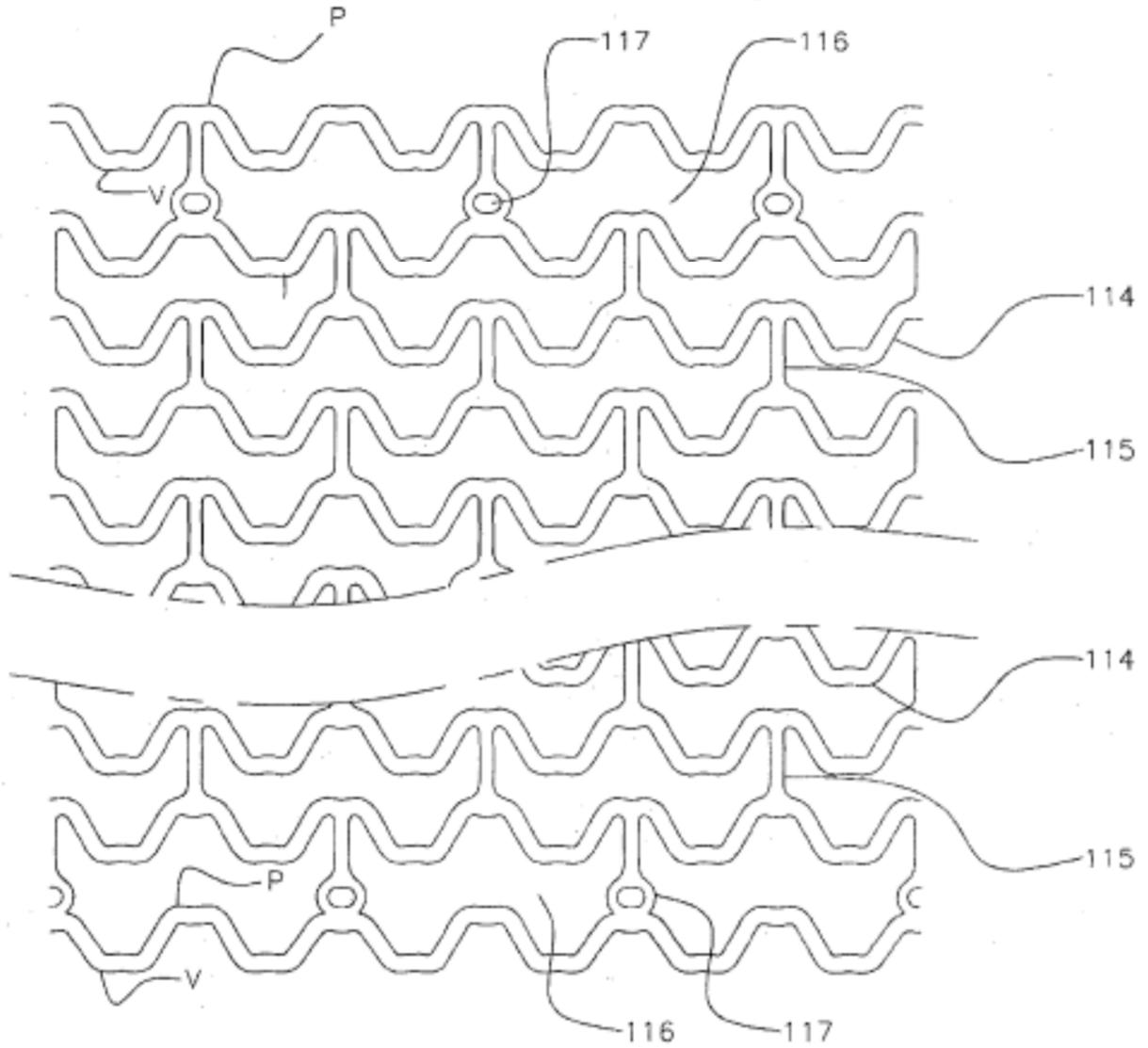
Figura 4C



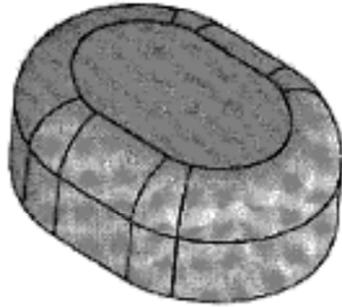
**Figura 5**



**Figura 6**



**Figura 7**



**Figura 8**