

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 392**

51 Int. Cl.:

B29C 55/26 (2006.01)

A61F 2/82 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2013 E 18158541 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3345739**

54 Título: **Un tubo para su utilización en un stent**

30 Prioridad:

24.09.2012 GB 201217018

24.09.2012 US 201261704795 P

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

21.10.2020

73 Titular/es:

ARTERIUS LIMITED (100.0%)

Mayesbrook House Lawnswood Business Park

Redvers Close

Leeds LS16 6QY, GB

72 Inventor/es:

AL-LAMEE, KADEM;

KELLY, ADRIAN;

COATES, PHILIP D;

THOMPSON, GLEN P y

CATON-ROSE, PHIL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 788 392 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

Un tubo para su utilización en un stent

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un tubo que comprende un material polimérico adecuado para su utilización como un stent.

Antecedentes

- 5 La enumeración o descripción de un documento publicado aparentemente con anterioridad en esta memoria descriptiva no se debe tomar necesariamente como un reconocimiento de que el documento forme parte de la última tecnología o sea de conocimiento general común.

10 Hay muchas situaciones médicas en las que es necesario o deseable implantar un stent dentro de un paciente para evitar o contrarrestar una constricción en un vaso o paso que se produce de forma natural. En este contexto, un "stent" es una estructura tubular artificial que es capaz de aplicar una fuerza radialmente hacia el exterior en un vaso o paso de un paciente con el fin de mantener la permeabilidad del vaso o paso y permitir el flujo de fluido a través de dicho vaso o paso.

15 Uno de los principales usos de los stents es en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, que son una de las principales causas de mortalidad en el mundo desarrollado. La enfermedad coronaria es de las más preocupantes y los pacientes que padecen dicha enfermedad suelen tener estrechamientos en una o más arterias coronarias. Uno de los tratamientos es la colocación de stents coronarios, que consiste en la colocación de un stent en el lugar de cierre de una arteria aguda. Este tipo de procedimiento ha demostrado ser eficaz para restaurar la permeabilidad de los vasos y reducir la isquemia miocárdica.

20 Los stents también se utilizan comúnmente en el tratamiento de otras afecciones causadas por el estrechamiento de la vasculatura, por ejemplo, la enfermedad arterial periférica y la hipertensión vascular renal.

25 La tecnología actual de stents se basa en la utilización de stents permanentes fabricados de metales resistentes a la corrosión, tales como el acero inoxidable 316L, o de aleaciones metálicas, tales como el cromo cobalto o el nitinol. La resistencia inherente de los metales hace que los stents fabricados a partir de dichos tubos metálicos puedan adoptar un perfil bajo y al mismo tiempo presentar la resistencia radial necesaria para mantener la permeabilidad del vaso (es decir, mantener el vaso en un estado abierto y sin obstrucciones) conservando al mismo tiempo un perfil bajo. El perfil de un stent se debe entender en relación con sus dimensiones físicas, en particular, su espesor de pared y diámetro.

30 Sin embargo, a pesar de su perfil bajo y de sus características de resistencia radial, hay una serie de desventajas asociadas con la utilización de implantes metálicos permanentes. En particular, la exposición de los stents metálicos actualmente utilizados a la sangre en circulación puede dar lugar a la formación de trombos, la proliferación de células de músculo liso y la oclusión trombótica aguda del stent. Además, los stents metálicos tienen inconvenientes específicos que limitan su utilización generalizada en todo el cuerpo. Entre esas limitaciones figuran la disfunción endotelial a largo plazo, el retraso de la reendotelización, la trombogenicidad, la irritación física permanente, las reacciones locales inflamatorias crónicas, los desajustes en el comportamiento mecánico entre las zonas de los vasos con y sin stents, la incapacidad para adaptarse al crecimiento en los pacientes jóvenes y, lo que es más importante, las características no permisivas o desventajosas para una posterior revascularización quirúrgica.

40 El principal efecto de la implantación de stents está proporcionado por su efecto de andamiaje, que debe durar entre 6 y 12 meses, tiempo durante el cual la permeabilidad de los vasos se puede restablecer a niveles casi normales. Después de este período de tiempo, la presencia de un stent dentro del vaso no suele proporcionar ningún efecto beneficioso a largo plazo en lo que respecta a su función como estructura de soporte.

A la luz de las desventajas asociadas con los stents metálicos permanentes, el consenso general entre los médicos en los últimos años ha sido el deseo de dejar de utilizar los stents permanentes y pasar a utilizar los stents biodegradables no permanentes.

45 Para que la utilización de los stents biodegradables se realice en un entorno clínico, deben poseer lo siguiente: (1) Resistencia mecánica: el stent biodegradable debe presentar una resistencia mecánica similar a la de los stents metálicos, de modo que pueda mantener un perfil bajo y, al mismo tiempo, ser capaz de soportar las presiones radiales ejercidas sobre él en el entorno del vaso; (2) Perfil de degradación óptimo: el stent debe permanecer en su lugar y mantener su integridad estructural el tiempo suficiente para que se restablezca la permeabilidad del vaso. Sin embargo, una vez que se ha cumplido la tarea de soportar el vaso, la degradación del stent debe ser razonablemente rápida con el fin de evitar la aparición de cualesquiera efectos secundarios no deseados. Se debe señalar que este acto de equilibrio no es tan trivial como parece a primera vista; y (3) Biocompatibilidad - los productos de degradación de muchos compuestos bioabsorbibles son capaces de provocar respuestas inmunológicas inflamatorias. Por lo tanto, los materiales que componen el stent y sus productos de degradación deben ser biocompatibles en el sentido de que no provoquen dichas respuestas.

- Muchos stents biodegradables están experimentando desarrollo y actualmente se están examinando en una serie de ensayos clínicos una serie de stents totalmente biodegradables. Además de adoptar una función puramente de soporte dentro del vaso, muchos stents biodegradables también están diseñados para ser eluyentes de fármacos. Dichos stents se han evaluado en ensayos clínicos e incluyen el stent BVS de Abbot (Ormiston J.A., et al. Lancet, 2008, 371, p 899-907) y el stent de magnesio de Biotronic (Erbel R., et al. Lancet, 2007, 369, p 1869-1875). A modo de ejemplo concreto, el stent BVS de Abbott se fabrica a partir de un poliéster biodegradable derivado del ácido láctico (ácido poli-L-láctico, PLLA) con un recubrimiento que controla la liberación del fármaco everolimus para evitar el rechazo y la reobstrucción. Un ejemplo de un stent biodegradable no eluyente de fármacos es el stent de Igaki-Tamai de Igaki Medical (Tamai H., et al. Circulation, 2000, 102, p 399-404), que también se fabrica a partir de PLLA.
- Para que los stents funcionen eficazmente deben tener una resistencia radial capaz de soportar las fuerzas de compresión radiales ejercidas por la pared luminal de un vaso sanguíneo. Además, deben presentar la suficiente flexibilidad para permitir el engarce en un catéter de balón para el viaje a través de la tortuosa red vascular hasta el lugar de despliegue y para la expansión en dicho lugar de despliegue.
- Se han fabricado stents temporales a partir de tubos metálicos biodegradables, por ejemplo, el stent de magnesio de Biotronic. Este stent es un stent tubular ranurado esculpido por láser a partir de un tubo de una aleación de magnesio biodegradable. Al igual que los stents permanentes de acero inoxidable, tiene un bajo retroceso elástico, con un mínimo acortamiento después del inflado. A pesar de tener estas propiedades, sólo se ha observado un éxito limitado en los ensayos clínicos. Esto se ha atribuido en parte a la velocidad relativamente rápida de degradación de 60 a 90 días.
- Dados los problemas asociados con la rápida degradación de dichos stents metálicos biodegradables, los stents fabricados a partir de tubos poliméricos biodegradables resultan atractivos. En primer lugar, en la técnica ya se conocen una infinidad de materiales poliméricos en comparación con los metales biodegradables, los cuales se limitan esencialmente a la utilización del magnesio y el hierro. En segundo lugar, las velocidades de degradación de los polímeros biodegradables están en el rango de meses y años, y por lo tanto generalmente son más lentas que las de los metales biodegradables, que se miden generalmente en semanas. Además, es posible alterar la velocidad de degradación de un material polimérico para adaptarla a necesidades específicas ajustando la composición del polímero o de la mezcla de polímeros utilizada. Sin embargo, a pesar de estas ventajas, hay una serie de problemas que se deben superar para que los stents fabricados a partir de polímeros biodegradables sean una alternativa viable a los stents metálicos.
- Las propiedades inherentes de los metales hacen que sean ideales para producir stents de bajo perfil que presenten la resistencia radial necesaria para mantener abierto el lumen del vaso sanguíneo. En comparación con los metales y las aleaciones metálicas, los polímeros tienen una relación resistencia-peso inferior. Por lo tanto, si se compara un stent polimérico con un stent metálico que tienen un tamaño de ranura/malla y un espesor de varilla/pared similares, carecería de la resistencia mecánica requerida para soportar las fuerzas radiales que ejerce sobre él la pared de un vaso sanguíneo. Hay varias soluciones para compensar este diferencial de resistencia, sin embargo, ninguna es ideal.
- La resistencia radial de un stent polimérico se puede aumentar reduciendo el tamaño de celda de la malla. Sin embargo, el problema de la reducción del tamaño de las celdas es que la flexibilidad del stent se reduce, lo que puede dificultar la implantación del stent porque los vasos sanguíneos no tienen una forma perfectamente cilíndrica y, por lo tanto, la conformación natural de un vaso sanguíneo se puede perder cuando se implante el stent.
- La resistencia radial también se puede mejorar aumentando el espesor de las varillas de la pared del stent. Sin embargo, esto aumenta el perfil del stent y hay pruebas que sugieren que tener varillas más gruesas en un stent mallado da lugar a una mayor probabilidad de reestenosis después de la implantación del stent.
- Por lo tanto, sería muy conveniente producir tubos fabricados a partir de un material biodegradable con características de resistencia mecánica tales que se pudiese fabricar un stent que tuviese un tamaño de varilla y de malla similares, comunes entre los stents metálicos permanentes que se utilizan actualmente en la clínica.
- El tubo polimérico formado mediante la extrusión de una masa fundida de polímero, por ejemplo, a partir de una extrusora de simple o doble tornillo, presenta una alineación mínima de las moléculas de polímero. La alineación de estas moléculas tanto en las direcciones radial como axial mejora las propiedades generales del tubo. Una serie de técnicas, tales como el moldeo por soplado y el trefilado, pueden deformar el tubo polimérico con el fin de inducir la orientación molecular de las moléculas del polímero, ya sea en forma uni o biaxial, fortaleciendo por lo tanto dicho tubo.
- En el contexto del tubo de polímero, el moldeo por soplado es un proceso por el cual un tubo, fijado en ambos extremos por alguna forma de agarre y mantenido dentro de un molde cilíndrico, se calienta a una temperatura entre su transición vítrea y la temperatura de fusión. Para alcanzar el diámetro objetivo, a continuación, se bombea gas a través del tubo calentado para empujar las paredes del tubo contra el límite creado por el molde.
- El moldeo por soplado se ha utilizado anteriormente para fabricar tubos poliméricos para su utilización en stents biodegradables. Para ejemplos de técnicas de moldeo por soplado, véanse los documentos US 2010/00258894 A1, US 2010/0198331 A1, US 7.971.333 B2 y US 2011/0062638 A1. Dada la naturaleza de estas técnicas de moldeo por

soplado, no pueden producir tubos del tamaño requerido para los stents de una manera continua. Además, hay una cantidad considerable de material de desecho retenido en los medios de fijación.

5 El trefilado es un proceso por el cual un material polimérico se calienta a una temperatura entre su transición vítrea y la temperatura de fusión, y se tira de él a través de una matriz para cambiar su área de la sección transversal. La deformación durante este cambio en el área de la sección transversal causa la orientación y la alineación de las moléculas del polímero, lo que da lugar a mejoras en términos de resistencia y rigidez. A diferencia de las técnicas de moldeo por soplado, el trefilado también puede producir tubo de una manera continua porque el proceso no requiere que el tubo se fije en ambos extremos. Sin embargo, el trefilado nunca se ha utilizado para producir tubos capaces de ser utilizados para stents.

10 En el documento US 4.801.419 se utilizó un proceso de trefilado para producir tubos poliméricos orientados. En un ejemplo, un tramo de tubo de pared gruesa de PVC sin plastificar con un diámetro interior de 32 mm y un diámetro exterior de 42 mm fue trefilado pasando por el cono de expansión de un mandril y a través de una matriz, para obtener un tubo trefilado con un espesor de pared de 3,7 mm. De manera similar, en el documento US 5.650.114 se produjeron tubos con un espesor de pared de 0,225 mm, deformando un tubo sobre un conformador de expansión
15 (mandril). Los tubos resultantes producidos por estos métodos son útiles en los campos de las tuberías de gas, etc., pero no son adecuados para su utilización en la fabricación de stents debido a su gran tamaño.

20 El documento US 2007/207186 A1 describe un material expandido duradero que permite espesores de pared más finos y un refuerzo más flexible adecuado para la colocación de stents. El documento EP 0371769 A2 describe un método en donde las piezas de trabajo tubulares de polímeros orientados tales como el poliéster de polietileno y el PVC se forman trefilando una pieza de trabajo pasando por un conformador de expansión en ausencia de cualquier fuerza perpendicular a la pieza de trabajo. El documento US 2007/293238 A1 describe stents y métodos de fabricación de stents con resistencia a la rotura aumentada.

25 El trefilado es un proceso térmico. Por lo tanto, el escalado de dichos procesos, en particular, el escalado descendente, no es trivial debido a las diferencias en los volúmenes, las zonas superficiales y las velocidades de transferencia de calor implicadas. Los materiales poliméricos que se utilizan en los stents biorreabsorbibles son muy sensibles a la temperatura y la humedad, lo que se añade a la dificultad de producción de tubos adecuados para su utilización en los stents mediante trefilado. Esto contrasta con el plástico de calidad para tuberías convencional que se utiliza en los procesos de trefilado mencionados anteriormente.

30 Normalmente, los stents se fabrican a partir de tubos poliméricos utilizando un láser para cortar la pared del tubo y crear la estructura de andamiaje similar a una malla requerida de un stent. Como el corte por láser puede ser particularmente sensible a las fluctuaciones del espesor de la pared del tubo, el tubo debe tener una forma uniforme y un espesor de pared constante a lo largo de su longitud para que el proceso tenga éxito. Si bien el moldeo por soplado puede lograr las dimensiones uniformes requeridas sin dificultades significativas, la uniformidad es difícil de lograr con las técnicas de trefilado.

35 En vista de lo anterior, sería útil un proceso de trefilado que produjese de forma sistemática tubos con las dimensiones adecuadas para su utilización en un stent, es decir, con un espesor de pared de menos de 150 micras y un diámetro exterior de 1 a 3 mm, ya que no se ha descrito una técnica como esta.

40 Por lo tanto, para abordar los problemas mencionados anteriormente, los inventores actuales han ideado un método de trefilado para la producción de tubos poliméricos para su utilización en stents, teniendo dichos tubos características de forma y resistencia mecánica óptimas o mejoradas de otra manera.

La descripción anterior se ha centrado en tubos para su utilización en stents coronarios, periféricos, cardiorrácicos y neurovasculares, pero se debe entender que la presente invención no está limitada a los mismos. El tubo para stents que no sean vasculares, tales como el tubo para stents ureterales, uretrales, duodenales, colónicos y biliares también son relevantes para la presente invención.

Resumen de la invención

45 Para evitar dudas, cuando se utilizan en la presente memoria, cualesquiera rangos presentados incluyen los puntos finales.

50 De acuerdo con la invención actual se proporciona un tubo para su utilización en un stent que comprende un material polimérico con un espesor de pared que va de 75 micras a 150 micras, opcionalmente en donde el tubo tiene un módulo de tracción de 2.500 a 6.000 MPa y un límite elástico de tracción de 90 a 600 MPa, en donde el material polimérico se orienta en las direcciones axial y radial del tubo y en donde el tubo se ha sometido a orientación mediante trefilado con un mandril y/o una matriz.

Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*tubos*" o "*tubería*" se refiere a un objeto hueco y, en esencia, cilíndrico.

55 Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*módulo de tracción*" significa la relación de la fuerza de tracción con la deformación por tracción sobre el rango para el cual esta relación es constante. Cuando se menciona

en la presente memoria, este término también se puede utilizar indistintamente con los términos "*módulo elástico*", "*módulo de elasticidad*" y "*módulo de Young*".

5 Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*límite elástico de tracción*" es la medida de la tensión a la que un material comienza a deformarse plásticamente. Cuando se utiliza en la presente memoria, este término también se puede utilizar indistintamente con el término "*límite elástico*" y "*punto de fluencia*".

Las formas de realización de la presente invención incluyen aquellas en las que el material polimérico es biorreabsorbible y los productos de descomposición son biocompatibles.

10 Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*biorreabsorbible*" se refiere a los polímeros que son capaces de degradarse y/o erosionarse bien total o bien parcialmente cuando se exponen a fluidos corporales tales como la sangre y que pueden ser gradualmente reabsorbidos, adsorbidos y/o eliminados por el cuerpo. Cuando se utiliza en la presente memoria, este término se puede utilizar indistintamente con los términos "*biodegradable*", "*bioerodable*", "*bioabsorbible*".

15 Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*biocompatible*" significa que el polímero y los productos de descomposición del polímero no son tóxicos para los organismos mamíferos y no causan efectos perjudiciales, tales como inflamación, en los sistemas biológicos.

En formas de realización adicionales de la presente invención, la resistencia de tracción máxima del tubo es de 90 a 800 MPa (por ejemplo, de 90 MPa a 800 MPa, tal como 120 MPa a 600 MPa, 150 MPa a 400 MPa, o 200 MPa a 300 MPa).

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

En las formas de realización de la presente invención la resistencia a la flexión del tubo es de 50 MPa a 1000 MPa (por ejemplo, de 50 MPa a 500 MPa, tal como 80 MPa a 400 MPa, 100 MPa a 300 MPa, o 120 MPa a 250 MPa).

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

En las formas de realización de la presente invención el módulo de flexión del tubo es de 2000 MPa a 10.000 MPa (por ejemplo, de 2000 MPa a 8000 MPa, tal como 2500 MPa a 7000 MPa, 3000 MPa a 6500 MPa, o 3500 MPa a 6000 MPa).

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

En determinadas formas de realización de la presente invención el límite elástico circunferencial del tubo es de 50 a 800 MPa (por ejemplo, de 50 MPa a 500 MPa, tal como 80 MPa a 300 MPa, 80 MPa a 160 MPa, o 100 MPa a 160 MPa).

35 Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*límite elástico circunferencial*" se refiere a la medida de la tensión a la que un material tubular comienza a deformarse plásticamente mientras se estira o se tira de él mediante una carga aplicada que ejerce una fuerza circunferencial sobre dicho material.

40 En formas de realización adicionales de la presente invención, la resistencia circunferencial máxima del tubo es de 90 a 800 MPa (por ejemplo, de 90 MPa a 500 MPa, tal como 100 MPa a 300 MPa, 100 MPa a 180 MPa, o 110 MPa a 160 MPa).

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

45 En otra forma de realización de la presente invención, el tubo tiene un diámetro interior de 0,5 a 4,0 mm y un diámetro exterior de 0,9 mm a 15 mm, tal como un diámetro interior de 1,70 a 2,10 mm o de 1,2 a 1,8 mm y un diámetro exterior de 1,5 mm a 2,5 mm o de 2,00 a 2,30 mm.

En todavía otras formas de realización, el tubo de la presente invención tiene un espesor de pared de 75, 100 y 150 micras.

50 En otras formas de realización, el tubo comprende material polimérico en donde el material polimérico es albúmina, colágeno, ácido hialurónico y derivados del mismo, alginato de sodio y derivados del mismo, quitosano y derivados del mismo, gelatina, almidón, polímeros de celulosa, caseína, dextrano y derivados del mismo, polisacáridos, fibrinógeno, poli(valerolactona), polidioxanona y copolímeros de lactida y 1, 4-dioxan-2-ona, copolímeros de poli(hidroxitirato), poli(hidroxitirato-cohidroxivalerato), poli(alquilcarbonato),

5 poli(ortoésteres), policarbonatos y poliarilatos a base de tirosina, poli(tereftalato de etileno), poli(anhídridos), poli(éster-amidas), polifosfacenos, poli(aminoácidos), ácido poli-L-láctico (PLLA), ácido poli-D, L-láctico (PDLLA), ácido poliglicólico (PGA), copolímeros de ácido poliláctico, ácido poliglicólico (PLGA), policaprolactona, poli (4-hidroxiбутирато) (P4HB), polidioxanona, poli (carbonato de trimetileno), poli (hidroxiбутирато-hidroxiivalente), poliéster; poli(éster amidas), poli (ortoésteres), polianhídridos, poli (anhídrido-coimida), poli (fumarato de propileno), seudopoli (aminoácido), poli (alquil cianocrilatos), polifosfacenos, y polifosfoéster, tal como poli (D, L-láctida), poli(glicolida) o copolímeros y/o mezclas de los mismos (por ejemplo, Poli (L-lactida)).

En determinadas formas de realización, el material polimérico es poli (L-lactida), poli (D, L-lactida), o poli (glicolida) o los copolímeros y/o mezclas de los mismos, tal como poli (L-lactida).

10 En otra forma de realización, el tubo comprende un material polimérico en donde el material polimérico tiene una cristalinidad del 5% o superior, tal como por ejemplo del 10% al 90%, del 20% al 80%, del 30% al 70%, del 40% al 60%, o del 30% al 50% (por ejemplo, el 45%).

15 En otras formas de realización, el tubo tiene un peso molecular medio (Mw) de 10.000 a 10.000.000 g/mol, tal como de 10.000 a 5.000.000 g/mol, de 40.000 a 3.000.000 g/mol, de 43.000 a 2.600.000 g/mol, de 100.000 a 1.000.000 g/mol, de 200.000 a 600.000 g/mol, de 225.000 a 500.000 g/mol, de 250.000 a 450.000 g/mol, y de 400.000 a 450.000 g/mol (por ejemplo, 425.000 g/mol).

Un aspecto adicional de la invención actual se relaciona con un stent formado a partir del tubo de la invención actual.

20 En determinadas formas de realización el stent se utiliza como un stent vascular, un stent ureteral, un stent uretral, un stent duodenal, un stent colónico o un stent biliar, en particular el stent es un stent coronario o un stent vascular periférico (por ejemplo, el stent es un stent coronario).

En otra forma de realización, el stent es expandible.

En las formas de realización de la invención el diámetro interior del stent es de 0,5 a 4,5 mm cuando se expande para los stents coronarios, tal como o de 2,0 a 4,5 mm, o de 4,0 a 10,0 mm cuando se expande para los stents vasculares periféricos (por ejemplo, de 5,0 a 8,0 mm).

25 En otras formas de realización, el stent se biodegrada en un período de 6 a 36 meses después de su implantación en un organismo (por ejemplo, de 8 a 18 meses, tal como de 10 a 12 meses).

En formas de realización adicionales, el stent es capaz de soportar presiones de expansión desde 5 a 20 bar (por ejemplo, de 7 a 15 bar, tal como 10 a 12 bar).

30 En todavía otras formas de realización de la invención, el stent comprende marcadores radiopacos seleccionados a partir de uno o más de platino, tántalo, tungsteno, carbonato de bario, óxido de bismuto, sulfato de bario, metrazimida, iopamidol, iohexol, iopromida, iobitridol, iomeprol, iopentol, ioversol, ioxilan, yodixanol, iotrolan, derivados del ácido acetrizoico, derivados del ácido diatrizoico, derivados del ácido iotalámico, derivados del ácido ioxitalámico, derivados del ácido metrizoico, derivados de la yodo teofilina, derivados del yodo-dipiridamol, derivados del yodo-mopdamol, yodamida, agentes lipofílicos, yodipamida y ácido ioglicámico o, por adición de microesferas o burbujas que presentan una interfaz acústica.

35 En todavía otra forma de realización, el stent comprende además un agente biológicamente activo.

Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*agente biológicamente activo*" incluye sustancias químicas y naturales que ejercen un efecto beneficioso en los organismos vivos. Cuando se utiliza en la presente memoria, este término se puede utilizar indistintamente con el término "*agente farmacéuticamente activo*".

40 En las formas de realización de la invención actual, el agente biológicamente activo se selecciona a partir de uno o más agentes seleccionados a partir de los antiproliferativos, los anticoagulantes, los vasodilatadores coronarios, los antiinflamatorios, los agentes citotóxicos, los antibióticos y los agentes radiactivos o los objetivos de los mismos, para la radioterapia local.

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

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

En otras formas de realización, el stent comprende además un agente depurador de ácidos.

50 Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "un agente depurador de ácidos" incluye agentes que pueden funcionar en el cuerpo para neutralizar los productos de la degradación ácida de los polímeros que componen el stent.

En una forma de realización preferida, los agentes depuradores de ácidos son la teofilina, el dipiridamol, el mopidamol o derivados o el derivado de yodo de esos compuestos de los mismos. El mopidamol (y los derivados que tienen la misma estructura de pirimido-pirimidina) tiene tanto un efecto depurador de ácidos como un efecto antiproliferativo.

- 5 En la presente memoria se describe también un método para producir un tubo para su utilización en la formación de un stent, comprendiendo dicho método:

deformar un tubo de polímero termoplástico orientable en la fase sólida arrastrándolo pasando por un mandril, en donde el mandril tiene extremos de entrada y salida, y/o a través de una matriz, donde la matriz tiene un lado de entrada y un lado de salida, en donde:

- 10 un mecanismo de trefilado aplica una tensión de trefilado al tubo desde el extremo de salida del mandril, y/o el lado de salida de la matriz, siendo dicha tensión insuficiente para causar el fallo por tracción del tubo, pero suficiente para deformar el tubo, trefilando de este modo el tubo pasando por el mandril y/o a través de la matriz en la fase sólida para inducir una orientación uniaxial o biaxial del polímero; y

recoger el tubo deformado del extremo de salida del mandril y/o del lado de salida de la matriz.

- 15 Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*termoplástico*" se refiere a un polímero que se vuelve maleable o moldeable por encima de una temperatura específica (por ejemplo, su temperatura de fusión vítrea), y vuelve a un estado sólido al enfriarse por debajo de esa temperatura específica.

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

Por ejemplo, el tubo de polímero termoplástico orientable se encuentra a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea (T_g) e inferior a la temperatura de fusión (T_m) del polímero termoplástico cuando se utiliza en el método descrito en la presente memoria.

- 25 Cuando se utiliza en la presente memoria el término "*temperatura de transición vítrea*" se refiere a la temperatura a la que un polímero pasa de su estado rígido a un estado maleable o similar al caucho.

Cuando se utiliza en la presente memoria el término "*temperatura de fusión*" se refiere a la temperatura a la que el polímero se licua a un estado fundido.

- 30 Alternativa o adicionalmente, cuando se utiliza en la presente memoria, T_m es el punto de fusión cristalino del polímero, que es la temperatura a la que los cristales se funden y un polímero cristalino se asemeja a un polímero amorfo, que no tiene un orden de corto alcance.

Por ejemplo, el tubo de polímero termoplástico orientable está a una temperatura de 40 °C a 150 °C, tal como de 60 °C a 120 °C, de 70 °C a 100 °C, o de 75 °C a 95 °C (por ejemplo, 85 °C o 90 °C).

- 35 Por ejemplo, el espesor de pared resultante del tubo es de 75 a 150 micras, tal como de 90 a 110 micras (por ejemplo, 100 micras), o de 110 a 150 micras. Por ejemplo, el espesor de pared resultante es de 75 a 300 micras.

Por ejemplo, el área de la sección transversal en bruto del tubo polimérico se reduce trefilando el tubo polimérico pasando por el mandril y/o a través de la matriz.

Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*área de la sección transversal en bruto*" significa el área del volumen del tubo, en esencia, normal a su eje longitudinal.

- 40 En la presente memoria se describe también un método en donde el tubo de polímero termoplástico orientable, en esencia, se desorienta antes de la deformación.

Por ejemplo, el tubo de polímero termoplástico orientable utilizado en el método tiene una parte marcada y el mecanismo de trefilado comprende una agarradera que comprende un mecanismo de agarre en el que se agarra la parte marcada.

- 45 Por ejemplo, el tubo de polímero termoplástico se extruye a partir de una masa fundida de polímero.

Por ejemplo, el tubo de polímero termoplástico orientable utilizado en el método descrito en la presente memoria tiene un diámetro interior de 0,5 a 4,0 mm, y un diámetro exterior de 0,9 a 15 mm, tal como un diámetro interior de 1,0 a 1,8 mm (por ejemplo, 1,2 mm) y un diámetro exterior de 1,5 a 3,0 mm (por ejemplo, 2,4 mm).

- 50 Por ejemplo, el tubo de polímero termoplástico orientable utilizado en el método descrito en la presente memoria tiene un espesor de pared de 0,1 mm a 4,5 mm, tal como de 0,1 mm a 1,0 mm, de 0,2 mm a 0,8 mm, de 0,3 mm a 0,8 mm o de 0,4 a 0,8 mm.

Por ejemplo, el tubo de polímero termoplástico orientable es biorreabsorbible.

En otras formas de realización, el tubo de polímero termoplástico comprende material polimérico en donde el material polimérico es albúmina, colágeno, ácido hialurónico y derivados del mismo, alginato de sodio y derivados del mismo, quitosano y derivados del mismo, gelatina, almidón, polímeros de celulosa, caseína, dextrano y derivados del mismo, polisacáridos, fibrinógeno, poli(valerolactona), polidioxanona y copolímeros de lactato y 1, 4-dioxan-2-ona, copolímeros de poli(hidroxitirato), poli(hidrovalerato), poli(hidroxitirato-cohidroxivalente), poli(alquilcarbonato), poli(ortoésteres), policarbonatos y poliariatos a base de tirosina, poli(tereftalato de etileno), poli(anhídridos), poli(éster-amidas), polifosfacenos, poli(aminoácidos), ácido poli-L-láctico (PLLA), ácido poli-D, L-láctico (PDLLA), ácido poliglicólico (PGA), copolímeros de ácido poliláctico, ácido poliglicólico (PLGA), policaprolactona, poli (4-hidroxitirato) (P4HB), polidioxanona, poli (carbonato de trimetileno), poli (hidroxitirato-hidroxivalente), poliéster; poli(éster amidas), poli (ortoésteres), polianhídridos, poli (anhídrido-coimida), poli (fumarato de propileno), seudopoli (aminoácido), poli (alquil cianocrilatos), polifosfacenos, y polifosfoéster, como poli (D, L-láctida), poli(glicolida) o copolímeros y/o mezclas de los mismos (por ejemplo, Poli (L-lactida)).

Por ejemplo, el polímero termoplástico es poli (L-lactida), poli (D, L-lactida) o poli (glicolida) o copolímeros y/o mezclas de los mismos, tales como la poli (L-lactida).

Por ejemplo, el diámetro del mandril en su punto más ancho puede ser de 0,01 mm a 15 mm, tal como de 0,1 mm a 10 mm, de 1 mm a 5 mm, o de 2 mm a 3 mm (por ejemplo, 2,2 mm).

Por ejemplo, el diámetro del mandril en su punto más ancho puede ser de 0,01 mm a 15 mm, tal como de 0,1 mm a 10 mm, de 1 mm a 5 mm, de 1 mm a 4 mm, de 1,50 mm a 3,00 mm, de 1,80 mm a 2,60 mm (por ejemplo, 1,84 mm o 1,85 mm), o de 2,00 mm a 2,60 mm (por ejemplo, 2,01 mm, 2,18 mm o 2,20 mm).

Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*mandril*" se debe interpretar como intercambiable con el término "*cabezal de mandril*".

Por ejemplo, el extremo de entrada (frontal) del mandril es cónico y/o el extremo de salida (de arrastre) del mandril es cónico.

Por ejemplo, el ángulo de inclinación del cono del extremo de entrada y/o el extremo de salida del mandril es de 5 a 60 grados, tal como de 10 a 30 grados, y de 10 a 20 grados (por ejemplo, 15 grados).

Cuando se utiliza en la presente memoria el término "*ángulo de inclinación*" es con respecto al eje longitudinal del mandril. Por lo tanto, se refiere al ángulo entre el plano de la superficie exterior del mandril y el eje longitudinal del mandril.

Por ejemplo, el mandril es un mandril de expansión cónico.

Por ejemplo, el ángulo de inclinación del cono es de 5 a 60 grados, tal como de 10 a 30 grados, y de 10 a 20 grados (por ejemplo, 15 grados).

Por ejemplo, el mandril está unido a un medio de soporte.

Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*medio de soporte*" se refiere a cualquier dispositivo que pueda retener el mandril en una posición axial. Dichos dispositivos pueden ser un eje de mandril o un cable de sujeción.

Cuando se utiliza en el contexto del mandril, el término "*área de la sección transversal*" se refiere al área de la sección transversal en el punto más ancho del mandril.

Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*área de la sección transversal interna*" es el área de la sección transversal del núcleo hueco del tubo, que está definida por la pared interna del tubo.

Por ejemplo, el lado de entrada de la matriz tiene un diámetro de 0,4 a 8,0 mm (por ejemplo, de 0,8 a 6,0 mm, tal como 1,5 a 3,5 mm) y/o el lado de salida de la matriz tiene un diámetro de 0,8 a 15 mm (por ejemplo, de 1,0 a 10,0 mm, tal como 2,0 a 5,0 mm).

Por ejemplo, la matriz se selecciona de: una matriz cónica; una matriz convergente (reductora); una matriz divergente (expansiva); y una matriz paralela (calibre) (por ejemplo, una matriz cónica).

Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*convergente*" significa que la matriz causa una reducción en el diámetro exterior del tubo trefilado a través de la matriz. Por lo tanto, el término se puede utilizar indistintamente con "*reducir*".

Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*divergente*" significa que la matriz causa un aumento en el diámetro exterior del tubo trefilado a través de la matriz cuando se utiliza en conjugación con un mandril adecuado. Por lo tanto, el término se puede utilizar indistintamente con "*expandir*".

Por ejemplo, el semiángulo de la matriz es de 0 a 50 grados, tal como de 20 a 40 grados, y de 25 a 35 grados (por ejemplo, 30 grados).

ES 2 788 392 T3

Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*semiángulo*" se refiere al semiángulo de la matriz y es el ángulo entre el eje vertical de la matriz y la pared interna de la matriz.

Por ejemplo, la relación del semiángulo de la matriz y el ángulo de inclinación de la conicidad del mandril está en el rango de 1:1 a 10:1 (por ejemplo, de 1:1 a 5:1, tal como de 1:1 a 3:1, por ejemplo 1:1)

- 5 Por ejemplo, el mandril y/o la matriz se mantienen a una temperatura entre la temperatura de transición vítrea y la temperatura de fusión del polímero utilizado en el tubo de polímero termoplástico orientable.

Por ejemplo, el mandril y/o la matriz se mantienen a una temperatura de 10 °C a 150 °C, tal como de 40 °C a 150 °C, 60 °C a 120 °C, de 70 °C a 100 °C, o de 75 °C a 95 °C (por ejemplo, 85 °C o 90 °C).

- 10 Por ejemplo, la velocidad de trefilado es de 0,00001 a 15.000 mm min⁻¹, tal como de 0,01 a 15.000 mm min⁻¹, de 1 a 15.000 mm min⁻¹, de 10 a 10.000 mm min⁻¹, de 500 a 10.000 mm min⁻¹, o de 700 a 9000 mm min⁻¹.

Por ejemplo, la velocidad de trefilado es de 0,00001 a 15.000 mm min⁻¹, tal como de 0,01 a 15.000 mm min⁻¹, de 1 a 15.000 mm min⁻¹, de 10 a 10.000 mm min⁻¹, de 10 a 1000 mm min⁻¹, de 10 a 500 mm min⁻¹, de 50 a 500 mm min⁻¹, de 100 a 500 mm min⁻¹, o de 100 a 300 mm min⁻¹, como 100, 200 o 300 mm min⁻¹.

Por ejemplo, el coeficiente de trefilado circunferencial interior del tubo trefilado es de al menos 1,5.

- 15 Por ejemplo, el coeficiente de trefilado circunferencial interior del tubo trefilado es de al menos 1,2.

Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*coeficiente de trefilado circunferencial interior*" es la relación del diámetro interior del tubo de salida con el diámetro interior del tubo de entrada.

Por ejemplo, el coeficiente de trefilado axial es de 1,5:1 a 15:1, tal como de 2:1 a 10:1 o de 2,5:1 a 4:1.

- 20 Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*coeficiente de trefilado axial*" es una indicación del grado de alargamiento que ha sufrido el tubo durante el proceso de trefilado.

Por ejemplo, la relación del coeficiente de trefilado axial con el coeficiente de trefilado circunferencial interior está en el rango de 0,5:1 a 10:1 (por ejemplo, de 0,75:1 a 5:1, tal como de 1:1 a 2:1).

- 25 Por ejemplo, el método descrito en la presente memoria incluye una etapa adicional que comprende la extrusión del tubo polimérico termoplástico desde una extrusora aguas arriba (por ejemplo, una extrusora de simple o doble tornillo) antes de la etapa de deformación, que opcionalmente comprende el enfriamiento del tubo extruido.

Por ejemplo, el diámetro interior del tubo extruido es de 0,5 a 4,0 mm, tal como de 1,0 mm a 3,0 mm, de 1,0 mm a 2,0 mm, de 1,0 mm a 1,8 mm, o de 1,1 mm a 1,3 mm (por ejemplo, 1,2 mm), y el diámetro exterior del tubo extruido es de 0,9 mm a 15 mm, tal como de 0,9 mm a 8,0 mm, de 1,5 mm a 5,0 mm, de 1,5 mm a 3,0 mm o de 2,2 mm a 2,8 mm (por ejemplo, 2,4 mm).

- 30 Por ejemplo, el método incluye una etapa adicional que comprende el precalentamiento del tubo de polímero termoplástico hasta una temperatura comprendida entre la temperatura de transición vítrea y la temperatura de fusión del polímero, en donde el tubo se mantiene a dicha temperatura durante 1 a 60 minutos antes de la deformación, tal como durante 2 a 10 minutos.

- 35 Por ejemplo, el tubo de polímero termoplástico se precalienta antes de la deformación a una temperatura de 40 °C a 150 °C, tal como de 60 °C a 120 °C, de 70 °C a 100 °C, o de 75 °C a 95 °C (por ejemplo, 85 °C o 90 °C).

Por ejemplo, el enfriamiento del tubo de polímero termoplástico orientable comienza mientras está en contacto con la matriz y/o el mandril o inmediatamente después de que dicho tubo se haya trefilado pasando por el mandril y/o a través de la matriz.

Por ejemplo, el método comprende la utilización de un mandril.

- 40 Por ejemplo, el método comprende la utilización de una matriz.

Por ejemplo, el método comprende la utilización de ambos una matriz y un mandril.

Por ejemplo, el método es continuo.

Por ejemplo, la temperatura de trefilado es de 40 °C a 150 °C, tal como de 60 °C a 120 °C, de 70 °C a 100 °C, o de 75 °C a 95 °C (por ejemplo, 85 °C o 90 °C).

- 45 Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*temperatura de trefilado*" se refiere a la temperatura del polímero durante el proceso de trefilado.

Por ejemplo, el método comprende además la preparación de un stent a partir de un tubo sometido a los procesos de dicho método descritos en la presente memoria.

También se describe un tubo producido por el método descrito en la presente memoria.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Un diagrama esquemático que muestra una vista en sección transversal del aparato de trefilado de un primer ejemplo.

5 Figura 2a: Un diagrama esquemático que muestra una vista en sección transversal del aparato de trefilado de un segundo ejemplo.

Figura 2b: Un diagrama esquemático que muestra una vista en sección transversal del aparato de trefilado de una disposición alternativa del segundo ejemplo.

Figura 3: Un diagrama esquemático que muestra el aparato utilizado para realizar el trefilado.

Figura 4: Datos del ensayo de tracción comparando el tubo PLLA trefilado (A) y el extruido (B) del ejemplo 1.

10 Figura 5: Resultados del ensayo de flexión que comparan el tubo trefilado (A) (OD: 2,0, ID: 1,8 mm) y el tubo extruido de Zeus (B) (OD 1,6 mm, ID 1,0 mm).

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

Figura 7: Datos del ensayo de flexión que comparan el tubo PLLA trefilado (A) y el extruido (B) del Ejemplo 2.

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

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

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

Figura 11: Datos del ensayo circunferencial para los tubos trefilados de los Ejemplos 4a a 4c.

Descripción detallada

25 El tubo polimérico de la presente invención tiene un espesor de pared de 150 micras o menos que está en el rango normalmente utilizado para los stents metálicos. El espesor de pared es de 75 micras a 150 micras, preferiblemente de 90 micras a 110 micras, y lo más preferiblemente el tubo tiene un espesor de pared de aproximadamente 100 micras.

30 En las formas de realización preferidas, el tubo polimérico tiene un módulo de tracción de 2.500 a 6.000 MPa, más preferiblemente de 3.000 a 6.000 MPa, y lo más preferiblemente de 4.000 a 5.500 MPa. El módulo de tracción se puede medir mediante cualquier método conocido, tal como el ASTM D638, que es el método de ensayo estándar para las propiedades de tracción de los materiales plásticos rígidos. El módulo de tracción se mide a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 5\%$ de humedad.

35 En otras formas de realización preferidas, el tubo polimérico tiene un límite elástico de tracción de 90 a 600 MPa (por ejemplo, 90 a 300 MPa), y más preferiblemente de 120 a 250 MPa. En otras formas de realización preferidas determinadas, el tubo polimérico tiene un límite elástico de tracción de 90 a 150 MPa, y más preferiblemente de 110 a 130 MPa. El límite elástico se puede medir mediante cualquier método conocido, tal como el ASTM D638, que es el método de ensayo estándar para las propiedades de tracción de los materiales plásticos rígidos. El límite elástico se mide a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 5\%$ de humedad.

40 El tubo polimérico de la presente invención tiene un diámetro interior desde 0,5 a 4,0 mm, preferiblemente de 1,0 mm a 1,5 mm o de 1,20 mm a 1,80 mm o de 1,70 mm a 2,10 mm, y un diámetro exterior de 0,9 mm a 15 mm, preferiblemente de 1,5 mm a 3,5 mm, más preferiblemente de 1,5 mm a 2,5 mm, e incluso más preferiblemente de 2,00 mm a 2,30 mm. Las dimensiones del tubo se pueden medir mediante cualquier método conocido. Por ejemplo, el diámetro exterior se puede medir con un micrómetro y el diámetro interior se puede medir con calibradores tipo pin. La concentricidad y el espesor de pared del tubo se pueden verificar utilizando métodos conocidos, tales como por ejemplo utilizando un escáner plano de alta resolución.

45 En las formas de realización de la presente invención el módulo de flexión del tubo puede ser de 2000 MPa a 10.000 MPa, preferiblemente de 2000 MPa a 8000 MPa, más preferiblemente de 2500 MPa a 7000 MPa, más preferiblemente de 3000 MPa a 6500 MPa, y lo más preferiblemente de 3500 MPa a 6000 MPa. El módulo de flexión se mide a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 5\%$ de humedad.

En determinadas formas de realización de la presente invención, el tubo puede tener un límite elástico circunferencial de 50 MPa a 800 MPa, preferiblemente de 50 MPa a 500 MPa, más preferiblemente de 80 MPa a 300

MPa, más preferiblemente de 80 MPa a 160 MPa. Lo más preferible es que el límite elástico circunferencial sea de 100 MPa a 160 MPa. El límite elástico circunferencial se mide a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 5\%$ de humedad.

5 En otras formas de realización de la presente invención, el tubo puede tener una resistencia circunferencial máxima desde 90 a 800 MPa, preferiblemente de 90 MPa a 500 MPa, más preferiblemente de 100 MPa a 300 MPa, más preferiblemente de 100 MPa a 160 MPa. Lo más preferible es que la resistencia circunferencial máxima sea de 110 MPa a 160 MPa. La resistencia circunferencial máxima se mide a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y a $50 \pm 5\%$ de humedad.

El límite elástico circunferencial y la resistencia circunferencial máxima se pueden medir, por ejemplo, mediante el método descrito en el documento US 2010/0025894 A1.

10 En una forma de realización, el tubo de la presente invención es biorreabsorbible y los productos de descomposición del mismo son biocompatibles. Los ejemplos de polímeros que se utilizan para el tubo de la presente invención son polímeros obtenidos naturalmente o polímeros y copolímeros sintéticos biodegradables. Los polímeros biodegradables son polímeros degradables hidrolíticamente o polímeros degradables enzimáticamente.

15 Ejemplos representativos de polímeros obtenidos naturalmente incluyen albúmina, colágeno, ácido hialurónico y derivados, alginato de sodio y derivados, quitosano y derivados, gelatina, almidón, polímeros de celulosa (por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), caseína, dextrano y derivados, polisacáridos y fibrinógeno.

20 Los polímeros y copolímeros sintéticos biodegradables se forman a partir de uno o más monómeros cíclicos (por ejemplo, D-lactida, L-lactida, D, L-lactida, mesolactida, glicolida, [épsilon]-caprolactona, carbonato de trimetileno (TMC), p-dioxanona (por ejemplo, 1, 4-dioxano-2-ona o 1,5-dioxepan-2-ona), o una morfolindiona). En determinadas formas de realización, el tubo incluye fibras poliméricas que comprenden varios residuos de glicolida y lactida (por ejemplo, L-lactida, D-lactida, o mezclas de las mismas, también llamadas D, L- lactida) o meso-lactida). La relación de residuos de glicolida a lactida en el copolímero varía dependiendo de las propiedades deseadas de la fibra. Por ejemplo, el polímero tiene una relación molar de residuos de glicolida que es mayor de aproximadamente 80; o mayor de aproximadamente 85; o mayor de aproximadamente 90; o mayor de aproximadamente 95. La fibra se forma a partir de un polímero que tiene una relación molar de 3:97 de lactida (por ejemplo, D, L-lactida) a glicolida, o una relación molar de 5:95 de lactida a glicolida, o una relación molar de 10:90 de lactida a glicolida.

30 Otros polímeros adecuados son los copolímeros preparados a partir de caprolactona y/o lactida y/o glicolida y/o polietilenglicol (por ejemplo, copolímeros de [épsilon]-caprolactona y lactida y copolímeros de glicolida y [épsilon]-caprolactona), poli(valerolactona), polidioxanona y copolímeros de lactida y 1, 4-dioxan-2-ona. Otros ejemplos de materiales biodegradables incluyen los copolímeros de poli(hidroxitirato), poli(hidroxi valerato), poli(hidroxitirato-cohidroxivalerato), poli(alquilcarbonato), poli(ortoésteres), policarbonatos y poliariatos a base de tirosina, poli(tereftalato de etileno), poli(anhídridos), poli(éster-amidas), polifosfacenos o poli(aminoácidos).

35 Los siguientes polímeros degradables hidrolíticamente son particularmente preferidos en la preparación del stent: ácido poliláctico, incluyendo ácido poli-L-láctico (PLLA) y ácido poli-D, L-láctico (PDLLA), ácido poliglicólico (PGA) y copolímeros de ácido poliláctico, ácido poliglicólico (PLGA); policaprolactona (PCL), poli (4-hidroxitirato) (P4HB); polidioxanona; poli (carbonato de trimetileno); poli (hidroxibutirato-hidroxi valerato); poliéster; poli(éster amidas); poli (ortoésteres); polianhídridos; poli (anhídrido-coimida); poli (fumarato de propileno); pseudopoli (aminoácido); poli (alquil cianoacrilatos); polifosfacenos; polifosfoéster. Muchos de estos materiales se describen en el documento Progress in Polymer Science 32, 762-798 Nair et al (2007), incluyendo la estructura de los polímeros y la forma en que se pueden obtener o preparar.

45 Preferiblemente el tubo comprende ácido poli-L-láctico (PLLA) y ácido poli-D, L-láctico (PDLLA), ácido poliglicólico (PGA), o copolímeros y/o mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el tubo comprende una calidad de PLLA comercialmente disponible (de Purac, www.purac.com), tal como Purasorb™ PL18, Purasorb™ PL24, Purasorb™ P32, Purasorb™ PL38, Purasorb™ PL49, y Purasorb™ PL65. Aún más preferiblemente, el tubo comprende Purasorb™ PL38. PL38 es una calidad de extrusión de PLLA semicristalino y esta calidad de polímero se utiliza en la técnica para producir tubos de calidad médica.

50 Los aditivos biodegradables se incluyen en tubos de polímero de este tipo para ayudar a su eventual formación en stents; por ejemplo, el poli(etilenglicol) (PEG, MW 2000) se puede utilizar como un plastificante para aumentar la flexibilidad y reducir la naturaleza mecánica quebradiza del PLGA.

El tubo biodegradable puede comprender más de un material biodegradable. Por ejemplo, un stent tiene una columna vertebral de un tipo de material, por ejemplo PLLA, recubierta con otro material biodegradable, por ejemplo PDLLA; el stent tiene una base multicapa, por ejemplo, una estructura PLLA/PLGA. El material también puede ser una mezcla de más de un polímero, por ejemplo, una mezcla de PLLA y P4HB, o una mezcla de PLLA y PCL.

55 Según se mencionó anteriormente, el PLGA es un copolímero de L-lactida/glicolida. Se pueden preparar varias relaciones diferentes de monómeros L-lactida con monómeros glicolida como el PLGA. Preferiblemente la relación es 85/15 L-lactida/glicolida. La preparación de PLGA y PLLA es bien conocida en la técnica y muchos protocolos de rutinas de laboratorio son conocidos de tal manera que el experto en la técnica podría preparar fácilmente PLGA o

PLLA con diferentes pesos moleculares sin ninguna aportación inventiva. Además, los materiales de polímeros biodegradables de PLGA y PLLA se pueden obtener comercialmente y con la aprobación de la FDA, por ejemplo, de Purac (www.purac.com) como referencia de productos Purasorb™ PLG 8523 y Purasorb™ PL 38, respectivamente.

5 En formas de realización preferidas de la presente invención el material polimérico se orienta en las dos direcciones axial y radial del tubo. En formas de realización alternativas, el polímero se alinea en sólo una de las direcciones axial o radial del tubo. La cantidad de alineación/orientación molecular se puede medir utilizando cualquier método conocido. Por ejemplo, véanse los métodos de medición descritos en los documentos Ward I.M., et al. Sci. Pol. Sym., 1977, 58, p1-21 y Van Horn B.L., et al. Macromolecules, 2003, 36, p 8513-8521.

10 La cristalinidad del tubo de polímero puede ser del 5% al 90%, preferiblemente del 20% al 80%, más preferiblemente del 30% al 70%, incluso más preferiblemente del 40% al 60%, lo más preferiblemente del 40% al 50% (por ejemplo, 45%). La cristalinidad del tubo se puede medir mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, tal como la calorimetría de barrido diferencial (DSC).

En una forma de realización preferida, el tubo de la presente invención tiene un diámetro exterior de 1,80 mm a 2,30 mm, un diámetro interior de 1,70 mm a 2,10 mm, y un espesor de pared de 0,10 mm a 0,15 mm.

15 En las formas de realización de la presente invención, se prepara un stent a partir del tubo de la presente invención. Se puede utilizar cualquier método conocido para preparar el stent, tal como el corte por láser o el grabado químico. Preferiblemente el stent se prepara mediante corte por láser del tubo para producir un stent de tubo ranurado o mallado, preferiblemente un stent mallado. El stent cortado resultante puede tener cualquier patrón conocido en la técnica. Preferiblemente el patrón es uno cualquiera de los que se describen en las Figuras 1 a 10 y en la descripción correspondiente del documento PCT/GB2012/050882 o dentro del alcance de la reivindicación 1 del documento PCT/GB2012/050882. Por "stent" incluimos un dispositivo médico generalmente tubular que se puede implantar en un lumen en el cuerpo humano. Un stent se utiliza generalmente para evitar, o contrarrestar, una enfermedad inducida por una constricción de flujo localizada en el lumen. Un stent preparado a partir del tubo de la presente invención es preferiblemente para su utilización en un lumen vascular, por ejemplo un vaso sanguíneo.

20

25 Preferiblemente el stent es un stent coronario o un stent vascular periférico.

En determinadas formas de realización, el stent es autoexpandible o preferiblemente expandible con un globo. El stent debe ser capaz de expandirse y también debe ser capaz de soportar presiones desde 5 a 20 bar, preferiblemente desde 6 a 16 bar.

30 Cuando está destinado para su utilización en una arteria coronaria, el diámetro interior del stent expandido es de 0,8 a 4,5 mm y cuando está destinado para su utilización en una arteria periférica, el diámetro interior del stent expandido es de 2,0 a 10,0 mm.

En otras formas de realización de la invención, el stent fabricado a partir del tubo polimérico comprende además uno o más agentes farmacéuticamente activos. Estos agentes pueden estar recubiertos en la superficie del stent o se pueden incorporar, es decir, disolver en el polímero o se pueden distribuir en la base del polímero tanto de forma homogénea como heterogénea, en el material polimérico que comprende el stent. En el último ejemplo, el agente se introducirá en el cuerpo humano a medida que el stent se biodegrada.

35

Por "*disuelto en el polímero*" se entiende que una formulación del material biodegradable y el agente se calienta de modo que el agente sea miscible con el material biodegradable y se mezcle y disuelva homogéneamente en el material biodegradable.

40 Ejemplos de dichos agentes farmacéuticos incluyen las siguientes clases de fármacos: agentes antiproliferativos, tales como los inmunosupresores (por ejemplo, la rapamicina), agentes anticancerígenos (por ejemplo, el paclitaxol), antagonistas del factor de crecimiento, inhibidores de la migración, análogos de la somatostatina, inhibidores ACE y fármacos hipolipemiantes; anticoagulantes, tales como los anticoagulantes directos que inhiben la cascada de coagulación, anticoagulantes indirectos que deprimen la síntesis de los factores de coagulación, fármacos antiplaquetarios (de agregación), tales como los inhibidores o antagonistas del tromboxano A2, inhibidores de la adenosina, antagonistas del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa, inhibidores de la trombina; vasodilatadores, incluyendo los antagonistas de la vasoconstricción, tales como los inhibidores ACE, los antagonistas de los receptores de angiotensina II, los antagonistas de los receptores de serotonina y los inhibidores de la tromboxano A2 sintetasa, y otros vasodilatadores; antiinflamatorios; agentes citotóxicos, tales como los agentes antineoplásicos, los agentes alquilantes, los antimetabolitos, los inhibidores mitóticos y los agentes antineoplásicos antibióticos; y agentes radiactivos u objetivos de los mismos, para la radioterapia local.

45

50

El stent también puede comprender marcadores radiopacos, materiales ecogénicos y/o materiales sensibles a la formación de imágenes por resonancia magnética (RMI) (es decir, agentes de contraste para la RMI) para ayudar a la visualización del dispositivo en la ecografía, la fluoroscopia y/o la RMI. Por ejemplo, el stent se puede fabricar con una mezcla de polímeros biodegradables que contenga material radiopaco en el interior de la misma o recubierta con una composición que sea ecogénica o radiopaca, por ejemplo fabricada con materiales ecogénicos o radiopacos con materiales tales como tántalo en polvo, tungsteno, carbonato de bario, óxido de bismuto, sulfato de bario, metrazimida, iopamidol, iohexol, iopromida, iobitridol, iomeprol, iopentol, ioversol, ioxilan, yodixanol, iotrolan, derivados del ácido acetrizoico, derivados del ácido diatrizoico, derivados del ácido iotalámico, derivados del ácido

55

ioxitalámico, derivados del ácido metrizoico, yodamida, agentes lipofílicos, yodipamida y ácido ioglicámico o, mediante la adición de microesferas o burbujas que presentan una interfaz acústica. La visualización de un dispositivo por imágenes ultrasónicas se logra mediante un recubrimiento ecogénico. Los recubrimientos ecogénicos son bien conocidos en la técnica. Para la visualización bajo resonancia magnética, se incorporan agentes de contraste (por ejemplo, quelatos de gadolinio (III) o compuestos de óxido de hierro) en el dispositivo o en su interior, tal como, por ejemplo, como un componente en un recubrimiento o dentro del volumen vacío del dispositivo (por ejemplo, dentro de un lumen, depósito o dentro del material estructural utilizado para formar el dispositivo); en algunas formas de realización, un dispositivo médico incluye marcadores visibles radiopacos o MRI (por ejemplo, bandas) que se utilizan para orientar y guiar el dispositivo durante el procedimiento de implantación. En otra forma de realización, estos agentes pueden estar contenidos dentro de la misma capa de recubrimiento que el compuesto o están contenidos en una capa de recubrimiento (como se describió anteriormente) que se aplica bien antes o bien después de la capa que contiene la combinación de compuestos.

En otra forma de realización, el stent contiene un agente depurador de ácidos dentro de la estructura del stent o está recubierto con el mismo. Por un "agente depurador de ácidos" incluimos agentes que funcionan en el cuerpo para neutralizar los productos de degradación ácida del stent polimérico descrito en la presente memoria.

Se conocen muchos compuestos que tienen este efecto y que se pueden utilizar como un agente depurador de ácidos. Los siguientes son ejemplos de dichos agentes. Compuestos de pirimido-pirimidina y sus derivados tales como, por ejemplo, el dipiridamol (2, 6-bis (ditioetanolamino)-4, 8-dipiperidinopirimido (5, 4-d) pirimidina) y el mopidamol (2, 2', 2'', 2'''-(4-(1-piperidinil) pirimido (5, 4-d) pirimidina-2, 6-diil) dinitrilo) tetrakis(2, 4, 6, 8-tetrachloropyrimido [5, 4-d] pirimidine (disponible de Bepfarm Ltd (www.bepfarm.com)). También el RA25, que tiene los mismos sustituyentes en todas las posiciones del anillo de pirimido de los nitrógenos del anillo de pirimidina. Otros agentes adecuados incluyen los compuestos de pirimido-pirimidina, y derivados, descritos en los documentos Schenone et al (2008) Current Drug Therapy vol. 3, 158-176; Walland, (1979) Pharmaceutisch Weekblad, 913-917; y US 7.799.772.

Los agentes depuradores de ácidos incluyen los vasodilatadores coronarios o los agentes antiproliferativos que contienen grupos amino terciarios; los broncodilatadores que contienen grupos amino, tales como la teofilina y sus derivados.

El dipiridamol (persantina) y el mopidamol son compuestos bien conocidos que se pueden obtener fácilmente en el comercio o utilizando técnicas de síntesis estándar. Preferiblemente el agente depurador de ácidos es el dipiridamol y/o el mopidamol.

En otros aspectos, un stent fabricado a partir del tubo de la presente invención se implanta en un sujeto humano o animal que sufre una enfermedad, tal como una enfermedad cardiovascular, con el fin de tratar dicha enfermedad.

Se conocen muchos compuestos que tienen este efecto y que se pueden utilizar como un agente depurador de ácidos. Los siguientes son ejemplos de dichos agentes. Compuestos de pirimido-pirimidina y sus derivados tales como, por ejemplo, el dipiridamol (2, 6-bis (ditioetanolamino)-4, 8-dipiperidinopirimido (5, 4-d) pirimidina) y el mopidamol (2, 2', 2'', 2'''-(4-(1-piperidinil) pirimido (5, 4-d) pirimidina-2, 6-diil) dinitrilo) tetrakis(2, 4, 6, 8-tetrachloropyrimido [5, 4-d] pirimidine (disponible de Bepfarm Ltd (www.bepfarm.com)). También el RA25, que tiene los mismos sustituyentes en todas las posiciones del anillo de pirimido de los nitrógenos del anillo de pirimidina. Otros agentes adecuados incluyen los compuestos de pirimido-pirimidina, y derivados, descritos en los documentos Schenone et al (2008) Current Drug Therapy vol. 3, 158-176; Walland, (1979) Pharmaceutisch Weekblad, 913-917; y US 7.799.772.

Los agentes depuradores de ácidos incluyen los vasodilatadores coronarios o los agentes antiproliferativos que contienen grupos amino terciarios; los broncodilatadores que contienen grupos amino, tales como la teofilina y sus derivados.

El dipiridamol (persantina) y el mopidamol son compuestos bien conocidos que se pueden obtener fácilmente en el comercio o utilizando técnicas de síntesis estándar. Preferiblemente el agente depurador de ácidos es el dipiridamol y/o el mopidamol.

En otros aspectos, un stent fabricado a partir del tubo de la presente invención se implanta en un sujeto humano o animal que sufre una enfermedad, tal como una enfermedad cardiovascular, con el fin de tratar dicha enfermedad.

En la presente memoria se describe un método de fabricación de un tubo polimérico para su utilización en un stent. El método comprende la deformación de un tubo de polímero termoplástico orientable en la fase sólida trefilándolo pasando por el mandril, donde el mandril tiene extremos de entrada y de salida, y/o a través de una matriz, donde la matriz tiene un lado de entrada y un lado de salida, en donde un mecanismo de trefilado aplica una tensión de trefilado al tubo desde el extremo de salida del mandril y/o el lado de salida de la matriz, siendo insuficiente dicha tensión para causar el fallo por tracción del tubo pero suficiente para deformar el tubo, trefilando de este modo el

tubo pasando por el mandril y/o a través de la matriz en la fase sólida para inducir la orientación uniaxial o biaxial del polímero; y recogiendo el tubo deformado del extremo de salida del mandril y/o del lado de salida de la matriz.

5 Por ejemplo, el polímero termoplástico orientable se extruye en tubos poliméricos. El proceso de extrusión de un material polimérico para formar un tubo extruido es bien conocido por los expertos en la técnica, y aunque se puede utilizar cualquier método de extrusión, se prefieren los métodos de extrusión de simple o doble tornillo. Normalmente, el polímero se somete a extrusión en el estado fundido.

El tubo polimérico extruido está, en esencia, desorientado antes de la deformación. El término "*en esencia desorientado*" cuando se utiliza en la presente memoria significa que las moléculas poliméricas dentro del tubo polimérico extruido no han incurrido en ninguna otra orientación que la cantidad que resulta del proceso de extrusión.

10 Por ejemplo, el tubo de polímero termoplástico orientable puede tener un peso molecular medio de 10.000 a 10.000.000 g/mol, preferiblemente de 10.000 a 5.000.000 g/mol, más preferiblemente de 40.000 a 3.000.000 g/mol, más preferiblemente de 43.000 a 2.600.000 g/mol, más preferiblemente de 100.000 a 1.000.000 g/mol, más preferiblemente de 200.000 a 600.000 g/mol, más preferiblemente de 250.000 a 450.000 g/mol, aún más preferiblemente de 400.000 a 450.000 g/mol, y lo más preferiblemente, aproximadamente 425.000 g/mol.

15 Por ejemplo, el tubo de polímero termoplástico orientable utilizado en el método descrito en la presente memoria puede tener: un diámetro interior de 0,5 mm a 4,0 mm, preferiblemente de 1,0 mm a 3,0 mm, más preferiblemente de 1,0 mm a 2,0 mm, más preferiblemente de 1,0 mm a 1,8 mm, y más preferiblemente de 1,1 mm a 1,3 mm (por ejemplo, 1,2 mm); y un diámetro exterior de 0,9 mm a 15 mm, preferiblemente de 0,9 mm a 8,0 mm, más preferiblemente de 1,5 mm a 5,0 mm, incluso más preferiblemente de 1,5 mm a 3,0 mm y lo más preferiblemente de 2,2 mm a 2,8 mm (por ejemplo, 2,4 mm).

Por ejemplo, el tubo de polímero termoplástico orientable utilizado en el método descrito en la presente memoria puede tener un diámetro interior de 1,1 a 1,3 mm (por ejemplo, 1,2 mm) y un diámetro exterior de 2,2 a 2,8 mm (por ejemplo, 2,4 mm).

25 Por ejemplo, el tubo de polímero termoplástico orientable utilizado en el método descrito en la presente memoria puede tener un espesor de pared de 0,1 mm a 4,5 mm, tal como de 0,1 mm a 1,0 mm, tal como de 0,2 mm a 0,8 mm, de 0,3 mm a 0,8 mm o de 0,4 mm a 0,8 mm (por ejemplo, 0,6 mm).

30 Por ejemplo, en un método en donde el aparato de trefilado comprende un mandril, el mandril puede ser cualquiera conocido en la técnica. En algunos ejemplos, el diámetro del mandril en su punto más ancho puede ser de 0,01 a 15 mm, y preferiblemente de 1,5 a 4,0 mm. En otros ejemplos, el diámetro puede ser de 0,01 mm a 15 mm, preferiblemente de 1,50 mm a 3,00 mm, más preferiblemente de 1,80 mm a 2,60 mm, e incluso más preferiblemente de 2,00 mm a 2,60 mm.

35 Por ejemplo, cuando se utiliza una matriz, el mandril se sitúa coaxialmente dentro de la matriz y durante el proceso de trefilado normal el mandril se autocentra dentro de la matriz. La posición del mandril dentro del aparato de trefilado se puede ajustar en la dirección axial. En algunos ejemplos, el mandril se coloca de modo que el extremo apical o el extremo de entrada (dependiendo de si el mandril es un cono en expansión o no) se encuentra fuera de la cavidad de la matriz y aguas arriba de la abertura de entrada de la matriz. Cuando se utiliza en la presente memoria el término "*extremo apical*" se refiere a la sección del mandril proximal al vértice del cono. En otros ejemplos, el mandril se coloca de modo que el extremo basal o el extremo de salida del mandril se encuentra fuera de la cavidad de la matriz y aguas abajo de la abertura de salida de la matriz. Cuando se utiliza en la presente memoria el término "*extremo basal*" se refiere a la sección del mandril proximal a la base del cono. En todavía otros ejemplos, el mandril se encuentra completamente dentro de la cavidad de la matriz. La posición del mandril dentro de la matriz se puede seleccionar por el usuario. La posición del mandril en relación con la matriz se puede variar mediante experimentación rutinaria para lograr una geometría de tubo deseada.

45 El mandril se puede unir a un medio de soporte, ejemplos del cual incluyen un eje de mandril o un cable de sujeción. Por ejemplo, cuando el aparato se encuentra en el modo de funcionamiento (es decir, se está trefilando un tubo), el medio de soporte es tal que puede sujetar el mandril en la dirección axial.

50 Por ejemplo, el mandril tiene un extremo de entrada (frontal) y un extremo de salida (de arrastre) (véase la Figura 1). Preferiblemente el extremo de entrada del mandril y/o el extremo de salida del mandril es cónico. El ángulo de inclinación del cono es de 5 a 60 grados, preferiblemente de 7 a 40 grados, lo más preferiblemente de 10 a 40 grados.

Por ejemplo, el mandril es un mandril de expansión cónica, es decir, es un mandril cónico (véanse las Figuras 2a y 2b). El mandril cónico tiene un extremo apical y un extremo basal. El ángulo de inclinación de la conicidad del cono puede ser de 5 a 60 grados, preferiblemente de 7 a 40 grados, lo más preferiblemente de 10 a 40 grados.

55 En los ejemplos del método en donde el aparato de trefilado comprende una matriz, la matriz puede ser cualquier matriz conocida en la técnica, tal como una matriz plana o una matriz cónica.

ES 2 788 392 T3

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

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

Por ejemplo, el aparato comprende además un mandril, también se prefiere una matriz cónica. La matriz cónica puede ser una matriz convergente (reductora) o alternativamente, la matriz cónica puede ser una matriz divergente (expansiva). En algunos ejemplos, la matriz cónica es una matriz divergente.

- 10 Por ejemplo, si la matriz es divergente, el diámetro del lado de entrada es de 0,4 a 8,0 mm, preferiblemente de 2,0 a 4,0 mm, más preferiblemente de 2,0 a 3,0 mm, incluso y lo más preferiblemente de 2,5 a 3,0 mm.

Por ejemplo, si la matriz es divergente, lo más adecuado es utilizar un mandril cónico de expansión.

Preferiblemente, la relación del semiángulo de la matriz y el ángulo de inclinación de la conicidad del mandril está en el rango de 1:1 a 10:1 (por ejemplo, de 1:1 a 5:1). Más preferiblemente la relación es aproximadamente 1:1.

- 15 Por ejemplo, el tubo no orientado se trefila pasando por un mandril que tiene, en su punto más ancho, un área de la sección transversal al menos la del área de la sección transversal interna del tubo. Por lo tanto, el tubo se alimenta pasando por el mandril (y el medio de soporte del mandril si está presente) antes de iniciar el proceso. Para lograr esto, el extremo del tubo tiene una marca, preferiblemente una marca abultada. La marca se produce calentando una sección del tubo por encima de la temperatura de transición vítrea. A continuación, se sopla aire o un gas (por ejemplo, un gas inerte) por el hueco del tubo para formar una sección expandida. Después de enfriarse, a
- 20 continuación, el tubo se corta a través de la sección expandida para dejar al descubierto una parte marcada abultada.

- 25 Por ejemplo, donde hay tanto una matriz como un mandril, la parte marcada del tubo se puede alimentar pasando por el mandril con el fin de que sobresalga por el lado de salida de la matriz y se asegure a un medio de tracción aplicado desde el lado de salida de la matriz. En otros ejemplos, cuando no hay ninguna matriz presente, el tubo sólo necesita avanzar hasta la posición donde se asegura al medio de tracción.

- 30 Con respecto al medio de tracción, una disposición adecuada incluye una agarradera que comprende un par de mordazas dentadas en las que se agarra la marca y; un cable de alta tensión, uno de cuyos extremos se une a las mordazas, el otro a un cabestrante o una estación de carga a la que se aplica un momento o masa de giro, aplicando de este modo una fuerza de tracción axial, conocida de otro modo como tensión de trefilado, a la marca. Alternativamente, en lugar de un cable, la agarradera comprende cualquier medio transmisor de tensión utilizado en la técnica de trefilado, incluyendo una cadena, un mecanismo de cremallera y piñón, un mecanismo de tornillo y un mecanismo de trefilado operado hidráulicamente. La agarradera comprende, además, opcionalmente, un par de correas de fricción continua antirotación, generalmente conocidas como un "Caterpillar™".

- 35 La tensión de trefilado debería ser suficiente para trefilar el tubo por la matriz, pero insuficiente para causar el fallo por tracción del tubo. Es decir, la tensión de trefilado debe ser tal que la verdadera tensión en cualquier punto del producto no exceda su tensión de rotura en ese punto.

- 40 Por ejemplo, la velocidad a la que se trefila el tubo mediante el medio de tracción es de 0,00001 a 15.000 mm min⁻¹, preferiblemente de 0,01 a 15.000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 1 a 15.000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 10.000 mm min⁻¹, incluso más preferiblemente de 500 a 10.000 mm min⁻¹, o lo más preferiblemente de 700 a 9000 mm min⁻¹.

- 45 Por ejemplo, la velocidad a la que se trefila el tubo mediante el medio de tracción es de 0,00001 a 15.000 mm min⁻¹, preferiblemente de 0,01 a 15.000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 1 a 15.000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 10.000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 1000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 500 mm min⁻¹, incluso más preferiblemente de 50 a 500 mm min⁻¹, aún más preferiblemente de 100 a 500 mm min⁻¹, o lo más preferiblemente de 100 a 300 mm min⁻¹ (tal como 100, 200 o 300 mm min⁻¹).

- 50 En algunos ejemplos, es conveniente poner en remojo el tubo extruido a una temperatura entre su temperatura de transición vítrea y su temperatura de fusión antes de trefilarlo pasando por el mandril y/o a través de la matriz. Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "remojo" se refiere a la exposición de un tubo a una temperatura ambiente superior durante un período de tiempo que da lugar a un aumento de la temperatura del tubo. El remojo asegura que el tubo esté a la temperatura de deformación requerida. La temperatura de deformación se refiere a la temperatura del tubo a la que se debe deformar. Preferiblemente la temperatura de deformación es de 2 a 50 °C por debajo de la temperatura de fusión del tubo a deformar. La temperatura de transición vítrea y la temperatura de fusión de los homo y copolímeros le serán familiares a un experto en la técnica.

- 55 Por ejemplo, la temperatura de deformación es de 40 °C a 150 °C, más preferiblemente de 60 °C a 120 °C, más preferiblemente de 70 °C a 100 °C, o lo más preferiblemente de 75 °C a 95 °C (por ejemplo, 85 °C o 90 °C).

- 5 Por ejemplo, la temperatura de trefilado puede ser de 40 °C a 150 °C, preferiblemente de 60 °C a 120 °C, más preferiblemente de 70 °C a 100 °C, o incluso más preferiblemente de 75 °C a 95 °C. Por ejemplo, en donde el polímero termoplástico orientable comprende el ácido poli-L-láctico, la temperatura de trefilado es preferiblemente de 75 °C a 95 °C, más preferiblemente de 80 °C a 90 °C, incluso más preferiblemente de 82 °C a 88 °C, e incluso más preferiblemente de 84 °C a 86 °C (por ejemplo, 85 °C).
- Con respecto al tiempo de remojo, un tiempo adecuado es de 1 minuto a 60 minutos, preferiblemente de 2 a 10 minutos. Según se apreciará por el experto, no es necesario incluir un tiempo de remojo en todos los ejemplos de la invención. Es decir, el tiempo de remojo puede ser de 0 minutos.
- 10 Por ejemplo, la temperatura del proceso se controla además utilizando un mandril calentado y/o una matriz calentada, siendo éstos calentados a la temperatura de deformación requerida del tubo.
- Por ejemplo, la temperatura del aparato de trefilado se controla con una precisión de $\pm 1^\circ\text{C}$, tal como con un termostato.
- 15 Una vez que el tubo se ha deformado, por ejemplo, puede ser conveniente enfriar el tubo trefilado para evitar que se produzcan más deformaciones. Normalmente, el enfriamiento del tubo comienza mientras está en contacto con la matriz y/o el mandril (es decir, cuando estos componentes no se calientan) o inmediatamente después de que dichos tubos se hayan trefilado pasando por el mandril y/o la matriz si estos componentes se calientan.
- 20 Es conveniente enfriar el tubo producido en un proceso por lotes no continuo bajo tensión. El enfriamiento puede ser activo o pasivo. Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*enfriamiento activo*" se refiere al enfriamiento del tubo a través de la exposición del tubo a condiciones por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, utilizando un medio de enfriamiento tal como un anillo de enfriamiento de aire situado aguas abajo de la matriz. Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "*enfriamiento pasivo*" se refiere a enfriar el tubo permitiéndole que se equilibre con la temperatura ambiente. El tubo trefilado producido por un proceso continuo se puede enfriar de forma activa o pasiva por cualquier método conocido.
- 25 El área de la sección transversal en bruto del tubo polimérico se reduce trefilando el tubo polimérico pasando por el mandril y/o a través de la matriz.
- La cristalinidad del tubo trefilado puede ser del 5% o superior, preferiblemente del 5% al 90%, más preferiblemente del 20% al 80%, incluso más preferiblemente del 30% al 70%, y lo más preferiblemente del 40% al 60% (tal como del 40% al 50%, por ejemplo, del 45%).
- 30 El tubo trefilado producido por el método descrito en la presente memoria tiene un porcentaje de cristalinidad mayor que el del tubo extruido de forma convencional. Aunque no se desea estar limitados por la teoría, el stent producido a partir del tubo trefilado de la invención actual se biodegradará mediante un proceso de erosión superficial, en lugar del proceso de erosión en bruto que se encuentra normalmente en los stents poliméricos. Para los tubos y stents fabricados de acuerdo con el proceso del ejemplo actual, la degradación sólo se produce en la superficie y se aproxima al interior de una manera previsible. En cambio, la degradación en bruto se produce de manera incontrolada y este tipo de degradación puede provocar respuestas inflamatorias en los tejidos que rodean el sitio del implante.
- 35 Por ejemplo, el coeficiente de trefilado circunferencial interior del tubo trefilado puede ser de al menos 1,5, y preferiblemente de 1,5 a 10,0 (por ejemplo, de 1,5 a 8,0).
- 40 Por ejemplo, el coeficiente de trefilado circunferencial interior del tubo trefilado puede ser al menos de 1,2, preferiblemente de 1,2 a 10,0, más preferiblemente de 1,2 a 8,0, más preferiblemente de 1,2 a 5,0, más preferiblemente de 1,2 a 3,0, y lo más preferiblemente de 1,2 a 2,0.
- Por ejemplo, el coeficiente de trefilado axial puede ser de 1,5:1 y 15:1 (por ejemplo, de 1,5 a 10:1, tal como de 2:1 a 7:1), y preferiblemente el coeficiente de trefilado axial de 2,5:1 a 4:1.
- 45 Por ejemplo, la relación del coeficiente de trefilado axial con el coeficiente de trefilado circunferencial interior puede estar en el rango de 0,5:1 a 10:1 (por ejemplo, 0,5:1 a 6:1, tal como 0,5:1 a 2:1). La geometría del mandril, la matriz y el tubo influyen en el equilibrio de las fuerzas de compresión (radiales) y de tracción (axiales) ejercidas sobre el tubo durante el proceso de trefilado. Por lo tanto, la relación entre el coeficiente de trefilado axial y el coeficiente de trefilado (radial) circunferencial interior se puede modificar fácilmente mediante un experimento de rutina variando: la geometría del mandril y/o la matriz y/o el tubo extruido; y/o la temperatura de trefilado; y/o la velocidad de trefilado.
- 50 Por ejemplo, la invención actual es continua. Normalmente, la agarradera comprende un par de correas de fricción continuas antirotación, aunque se pueden prever otros dispositivos similares. Para lograr un proceso continuo, se instala una extrusora en línea con el aparato de trefilado. En algunos ejemplos, el tubo recién extruido, preferiblemente entre su transición vítrea y la temperatura de fusión, sale del cilindro de la extrusora y se alimenta directamente en el aparato de trefilado. Por ejemplo, el tubo producido por la extrusora se enfría (por ejemplo, mediante un baño de enfriamiento) antes de ser alimentado en un cámara de recalentamiento, con dicha cámara que calienta el tubo extruido a una temperatura entre la transición vítrea y la temperatura de fusión del material polimérico. Este tubo calentado se alimenta a continuación en el aparato de trefilado. Por ejemplo, cuando no hay
- 55

extrusora, el tubo extruido se suministra al aparato de trefilado de otras maneras, por ejemplo, desde una bobina motorizada.

5 Por ejemplo, el tubo termoplástico orientable utilizado en el método tiene un diámetro interior de 1,0 mm a 1,5 mm y un diámetro exterior de 2,0 mm a 3,0 mm; la temperatura de trefilado es de 70 °C a 100 °C; la velocidad de trefilado es de 100 a 300 mm min⁻¹ y el diámetro del mandril es de 1,80 mm a 2,40 mm. Por ejemplo, el ángulo de inclinación de la conicidad del mandril y el semiángulo de la matriz pueden ser cada uno independientemente de 15 a 50 grados.

10 Por ejemplo, el tubo termoplástico orientable utilizado en el método descrito en la presente memoria tiene un diámetro interior de 1,1 mm a 1,3 mm (por ejemplo, 1,2 mm) y un diámetro exterior de 2,2 mm a 2,8 mm (por ejemplo, 2,4 mm); la temperatura de trefilado es de 80 °C a 90 °C (por ejemplo, 85 °C); la velocidad de trefilado es de 100 a 300 mm min⁻¹ y el diámetro del mandril es de 1,80 mm a 2,40 mm. Por ejemplo, el ángulo de inclinación de la conicidad del mandril y el semiángulo de la matriz pueden ser cada uno independientemente de 20 a 40 grados (por ejemplo, 30 grados) y/o la relación entre el semiángulo de la matriz y el ángulo de inclinación de la conicidad del mandril puede ser 1:1. Preferiblemente, el diámetro de entrada de la matriz es de 2,0 mm a 8,0 mm, más preferiblemente de 2,0 mm a 6,0 mm, más preferiblemente de 2,0 mm a 4,0 mm e incluso más preferiblemente de 2,0 mm a 3,0 mm.

20 Por ejemplo, el tubo termoplástico orientable utilizado en el método tiene un diámetro interior de 1,1 mm a 1,3 mm, un diámetro exterior de 2,2 mm a 2,8 mm y un espesor de pared de 0,50 a 0,60 mm (por ejemplo, 0,55 a 0,60 mm); la temperatura de trefilado es de 80 °C a 90 °C; la velocidad de trefilado es de 100 a 300 mm min⁻¹; el diámetro del mandril es de 1,80 mm a 2,40 mm; el diámetro de entrada de la matriz es de 2,50 mm a 3,00 mm. Por ejemplo, el ángulo de inclinación de la conicidad del mandril y el semiángulo de la matriz pueden ser cada uno independientemente de 20 a 40 grados y/o la relación entre el semiángulo de la matriz y el ángulo de inclinación de la conicidad del mandril puede ser 1:1.

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

30 Por ejemplo, un stent se prepara a partir del tubo producido por el método descrito en la presente memoria. Se puede utilizar cualquier método conocido para preparar el stent, tal como el corte por láser o el grabado químico. Preferiblemente el stent se prepara mediante corte por láser. Por "stent" incluimos un dispositivo médico generalmente tubular que se puede implantar en un lumen del cuerpo humano. Un stent se utiliza generalmente para evitar, o contrarrestar, una enfermedad inducida por una constricción de flujo localizada en el lumen. Un stent preparado a partir del tubo de la presente invención es preferiblemente para su utilización en un lumen vascular, por ejemplo un vaso sanguíneo. Preferiblemente el stent es un stent coronario o un stent periférico, cardiotorácico y neurovascular.

35 En la Figura 1 se representa un aparato adecuado para llevar a cabo el método descrito en la presente memoria. El aparato comprende una primera zona de calentamiento (1), una segunda zona de calentamiento (2), un mandril (3) un eje de mandril (4), una matriz (5) y un dispositivo agarradera (6). La matriz (5) se aloja dentro de la segunda zona de calentamiento (2) y el eje del mandril se aloja dentro de las zonas de calentamiento primera (1) y segunda (2).

40 La segunda zona de calentamiento (2) se sitúa encima de la primera zona de calentamiento (1) y se aloja parcialmente dentro de la misma. Sin embargo, por ejemplo, la segunda zona de calentamiento se puede situar encima de la primera zona de calentamiento de modo que se asiente directamente sobre la misma. Por ejemplo, puede haber una única zona de calentamiento. La(s) zona(s) de calentamiento puede(n) calentar cada una independientemente a una temperatura de 40 a 150 °C, más preferiblemente de 60 a 120 °C, más preferiblemente de 70 a 100 °C, o lo más preferiblemente de 75 a 95 °C (por ejemplo, 85 o 90 °C). Por ejemplo, puede no haber ninguna zona de calentamiento.

45 Según se muestra en la Figura 1, el mandril (3) se conecta al eje del mandril (4) en un extremo que es proximal a la matriz (5). La base del eje del mandril puede estar anclada a la base de un medio de tracción (no mostrado). El mandril (3) tiene una entrada cónica (frontal) y bordes del extremo de salida (de arrastre) (3a y 3b, respectivamente). El ángulo de inclinación del cono puede ser de 5 y 60 grados, preferiblemente de 10 a 40 grados, y más preferiblemente de 10 a 20 grados.

50 La matriz cónica (5) representada en la Figura 1 es una matriz divergente (de expansión). Es decir, el diámetro de la salida de la matriz es mayor que el de la entrada de la matriz. El diámetro de entrada de la matriz puede ser de 0,4 a 8,0 mm y el diámetro de salida de la matriz puede ser de 1,0 a 15 mm. El semiángulo de la matriz puede ser de 0 a 50 grados, preferiblemente de 10 a 40 grados, y más preferiblemente de 10 a 20 grados. Alternativamente, la matriz puede ser una matriz convergente (de reducción) (no mostrada). Es decir, el diámetro de la entrada de la matriz es mayor que el de la salida de la matriz. En este ejemplo alternativo, el diámetro de salida de la matriz puede ser de 0,4 a 8,0 mm y el diámetro de entrada de la matriz puede ser de 1,0 a 15 mm. El semiángulo de la matriz puede ser preferiblemente de 0 a 50 grados, preferiblemente de 10 a 40 grados, y más preferiblemente de 10 a 20 grados.

55 El mandril (3) se ajusta de modo que se encuentre coaxialmente dentro de la matriz. El mandril se puede ajustar en su dirección axial para cambiar la posición de la cabeza del mandril dentro de la matriz. Por ejemplo, el mandril se

5 puede ajustar dentro de la matriz de modo que el borde de salida del mismo sobresalga a través y fuera del lado de salida de la matriz. Durante la utilización, sin embargo, es preferible que el mandril se fije de modo que no se pueda mover en la dirección axial. El diámetro del mandril en su punto más ancho puede ser de 0,01 mm a 15 mm, y preferiblemente de 1,5 mm a 4,0 mm. Alternativamente, el diámetro puede ser de 0,01 a 15 mm, preferiblemente de 1,50 a 3,00 mm, más preferiblemente de 1,80 a 2,60 mm, e incluso más preferiblemente de 2,00 a 2,60 mm.

El dispositivo agarradera (6) se posiciona aguas abajo de la matriz. El dispositivo agarradera puede ser cualquier dispositivo mencionado dentro de la presente memoria o cualquier método alternativo conocido por el experto en este campo.

10 En un método típico que utiliza el aparato mostrado en la Figura 1, un tubo polimérico que tiene una marca abultada se alimenta pasando por el eje del mandril y el cabezal del mandril y la marca abultada se agarra en las mordazas del dispositivo agarradera (6). Para iniciar el proceso de trefilado, el medio de tracción (no mostrado) aplica una fuerza para alejar axialmente el dispositivo agarradera de la salida de la matriz, lentamente al principio de tal manera que aumente la deformación plástica del tubo de polímero sin causar un fallo por tracción. A continuación, se aumenta gradualmente la velocidad de trefilado hasta que se establezca una velocidad de trefilado constante. Una
15 tensión de trefilado adecuada se determina mediante un experimento rutinario variando la velocidad de trefilado del medio de tracción. En relación con la velocidad de trefilado, ésta puede ser de 0,00001 a 15.000 mm min⁻¹, preferiblemente de 0,01 a 15.000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 1 a 15.000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 10.000 mm min⁻¹, incluso más preferiblemente de 500 a 10.000 mm min⁻¹, o lo más preferiblemente de 700 a 9000 mm min⁻¹. Alternativamente, la velocidad de trefilado puede ser de 0,00001 a 15.000 mm min⁻¹, preferiblemente de 0,01 a 15.000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 1 a 15.000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 10.000 mm min⁻¹, más preferiblemente de 10 a 1000 mm min⁻¹, incluso más preferiblemente de 10 a 500 mm min⁻¹, incluso más preferiblemente de 50 a 500 mm min⁻¹, incluso más preferiblemente de 100 a 500 mm min⁻¹, o lo más preferiblemente de 100 a 300 mm min⁻¹. En las formas de realización mucho más preferidas la velocidad de trefilado puede ser de 100, 200 o 300 mm min⁻¹. Una vez que el tubo ha salido de la matriz se puede enfriar como se ha
20 mencionado anteriormente.

La Figura 2a muestra un segundo ejemplo de una disposición de mandril y matriz adecuada para llevar a cabo el método descrito en la presente memoria. Como la Figura 2a se centra en una configuración alternativa de matriz y mandril, se han omitido las zonas de calentamiento primera y segunda y el dispositivo agarradera representado en la Figura 1 para asegurar la claridad.

30 El aparato, según se representa en la Figura 2a, se compone de un mandril (1), un eje de mandril (2) y una matriz (3). En la Figura 2b se muestra una disposición alternativa de este ejemplo. El cabezal del mandril (1) se expande de forma cónica. La conicidad del cono, según se representa en la Figura 2a, es de aproximadamente 13 grados, aunque puede ser de 5 a 60 grados, preferiblemente de 10 a 40 grados, y más preferiblemente de 10 a 30 grados. El cabezal del mandril se encuentra total o parcialmente dentro de la cavidad formada por las paredes de la matriz (2).
35 El cabezal del mandril se soporta mediante un eje del mandril (2) que sirve para sujetar y colocar el mandril en la dirección axial. El eje del mandril se puede desmontar del cabezal del mandril. El cabezal del mandril (1) se coloca de modo que se encuentra coaxialmente dentro de la matriz (3).

Según se muestra, la matriz (3) es una matriz cónica con un semiángulo complementario al ángulo de conicidad de la cabeza del mandril expandido de forma cónica, es decir, la relación del semiángulo de la matriz y el ángulo de inclinación de la conicidad del mandril es aproximadamente 1:1. Por ejemplo, la relación del semiángulo de la matriz y el ángulo de inclinación de la conicidad del mandril puede ser de 1:1 a 5:1 (por ejemplo, de 1:1 a 3:1). La matriz (3), según se representa en la Figura 2a, es una matriz divergente (de expansión). Es decir, el diámetro de salida de la matriz es mayor que el diámetro de entrada de la matriz. El diámetro de entrada de la matriz puede ser de 0,4 a 8,0 mm y el diámetro de salida de la matriz puede ser de 1,0 a 15 mm. Por ejemplo, la matriz puede ser una matriz
40 convergente (de reducción).

En la Figura 2a, la matriz (3) tiene una región superior e inferior. La región superior (3a) está próxima a la salida de la matriz y tiene forma cónica, por lo tanto la matriz es una matriz cónica. La región inferior (3b) es proximal a la entrada de la matriz y tiene forma cilíndrica. En otras palabras, el semiángulo de la región inferior de la matriz es de hecho 0 grados. Por ejemplo, la región superior de la matriz puede tener forma cilíndrica y la región inferior puede ser cónica.
50

La Figura 2a también muestra un tramo de tubo (4) que se está trefilando a través del aparato. El tubo extruido se puede cargar en el mandril según se describió anteriormente. Se tira del tubo (que puede estar a una temperatura entre su transición vítrea y la temperatura de fusión) pasando por el eje del mandril, a través de la matriz y pasando por el cabezal del mandril mediante un dispositivo agarradera (no mostrado). La fuerza axial ejercida por los medios de tracción del dispositivo agarradera hacen que el tubo se deforme en la dirección axial. Al llegar al cono de expansión del cabezal del mandril, el material polimérico del tubo es forzado a expandirse en la dirección circunferencial (radial). Esta deformación radial es causada por el gradual estrechamiento de la región entre la superficie del cabezal del mandril y la pared interior de la región inferior de la matriz. La cantidad de deformación radial continúa aumentando hasta que el tubo alcanza el límite entre la región inferior cilíndrica y la región superior cónica de la matriz. Una vez que el tubo cruza este límite, la cantidad de deformación radial disminuye rápidamente,
60

sin embargo, el tubo sigue deformándose en dirección axial. La deformación cesa una vez que el tubo ha salido de la matriz y se enfría por debajo de su temperatura de transición vítrea.

Ejemplos

5 Se han realizado una serie de experimentos, utilizando un aparato representado en la Figura 3, para demostrar que el método descrito en la presente memoria produce un tubo polimérico que presenta las características requeridas.

10 El aparato de la Figura 3 consta de una primera (1) y una segunda zonas (2) capaces de ser calentadas, un mandril (3), una matriz (4), un eje de mandril (5), y un accesorio (6) para unir el aparato a la base de una máquina de ensayos de tracción. Para estos experimentos, se seleccionaron tubos extruidos fabricados de una calidad disponible comercialmente de PLLA (Purasorb™ PL38). Esta calidad de polímero se utiliza para producir tubos de
 15 calidad médica para aplicaciones tales como stents poliméricos. El PL38 es una calidad de extrusión de PLA semicristalino suministrado en forma de gránulos desiguales que tiene una temperatura de fusión de 188 °C. Para el fin de estos experimentos, los inventores obtuvieron tubos extruidos disponibles comercialmente suministrados por Zeus Inc., USA. Los inventores también utilizaron tubos extruidos no comerciales, que se produjeron a partir de gránulos de Purasorb™ PL38 utilizando una extrusora de un solo tornillo a escala de laboratorio (Dr. Collin Teachline, diámetro del tornillo 16 mm). Este proceso de extrusión se describirá ahora con más detalle.

20 El Purasorb™ PL38 es un polímero relativamente difícil de trabajar debido a su alta temperatura de procesamiento (más de 200 °C) y su alta viscosidad. Como tal, la alimentación de los gránulos en el tornillo extrusor fue descubierta problemática utilizando procedimientos estándar. Los inventores descubrieron que el proceso de extrusión se podía mejorar: 1) secando los gránulos durante la noche antes de la extrusión; 2) alimentando con gas nitrógeno la tolva de la extrusora para cubrir los gránulos con una manta de gas nitrógeno, reduciendo de este modo las posibilidades de degradación inducida por el oxígeno; y 3) cortando el tubo extruido en secciones de longitud preferida y secándolas en un entorno de nitrógeno.

25 Las dimensiones de los tubos extruidos fueron medidas. Específicamente, fue utilizado un micrómetro para medir el diámetro exterior (OD) y fueron utilizados calibradores tipo pin para medir el diámetro interior (ID). La concentricidad y el espesor de pared fueron verificados con un escáner plano de alta resolución.

Las condiciones típicas de extrusión para producir tubos extruidos con las características preferidas se muestran a continuación en los Tablas 1 a 3:

Tabla 1: Configuración temperatura de la extrusora

Fijar la temperatura. (°C)	Zona 1	Zona 2	Zona 3	Zona 4	Zona 5	Zona 6
	40	205	210	215	220	220

30 Tabla 2: Dimensiones de la matriz, del pin y del calibrador

Dimensiones (mm)	Diámetro de la matriz	Diámetro del pin	Diámetro del calibrador
	5	2,5	3,0

Tabla 3: Configuración velocidades de la extrusora

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

35 Se extruyeron una serie de tubos. Las dimensiones del tubo se podían controlar mediante una ligera variación de la velocidad del tornillo de la extrusora, la longitud de la masa fundida y la velocidad de la agarradera. Los detalles de los tubos producidos se muestran en la Tabla 4 (OD = diámetro exterior; ID = diámetro interior; WT = espesor de pared).

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

Velocidad del tornillo (rpm)	Longitud de la masa fundida (mm)	Velocidad de la agarradera (m/min)	OD (mm)	ID (mm)	WT (mm)
------------------------------	----------------------------------	------------------------------------	---------	---------	---------

Velocidad del tornillo (rpm)	Longitud de la masa fundida (mm)	Velocidad de la agarradera (m/min)	OD (mm)	ID (mm)	WT (mm)
6	20	1	2,4	1,2	0,6
7	20	1	2,5	1,25	0,625
12	50	1	2,8	1,4	0,7
12	60	1,2	2,3	1,2	0,55

Caracterización de los tubos extruidos y trefilados en los Ejemplos 1 a 3

Ensayos de tracción

5 Con el fin de comparar las propiedades mecánicas de los tubos extruidos y trefilados, fueron examinadas muestras mediante ensayos de tracción utilizando un tensiómetro Instron con una célula de carga de 100 N. El procedimiento de ensayo siguió el utilizado por Zeus Inc., una empresa comercial de extrusión de tubos médicos. Los tubos extruidos de 70 mm de longitud fueron sujetados pellizcando directamente los extremos de entre las mordazas de las pinzas del tensiómetro, utilizando una capa de papel abrasivo envuelto alrededor del extremo del tubo para mejorar el agarre. Los ensayos se llevaron a cabo a una velocidad de extensión de 50 mm/minuto con una longitud de agarre de 50 mm. Fue generada una curva tensión-deformación de cada ensayo utilizando las dimensiones del tubo, la velocidad de deformación y la carga medida, y fueron calculados los siguientes parámetros: resistencia de tracción máxima, módulo elástico, límite elástico y extensión de rotura.

Ensayos de flexión

15 Las propiedades de flexión también fueron examinadas utilizando el mismo tensiómetro equipado en el modo de flexión a 3 puntos. Para cada ensayo fue soportada una muestra de tubo en dos puntos y se aplicó una carga centralizada para deformar el tubo. Fueron registrados los datos de carga frente a los de extensión y fueron calculados la tensión de flexión y la deformación a partir de los datos registrados y del área de la sección transversal de la muestra.

Ensayos de cristalinidad

20 Para determinar la cristalinidad, fue realizado un DSC modulado entre el rango de temperatura de 40 °C a 170 °C. La amplitud de modulación fue fijada en 0,7 °C con una velocidad de calentamiento de 5 °C/minuto y un tiempo de modulación de 1 minuto. Fueron obtenidas las curvas para el flujo de calor reversible e irreversible. Fueron calculadas las entalpías normalizadas de cristalización y recristalización en frío a partir de las exotermas visibles en la curva del flujo de calor irreversible, mientras que la entalpía normalizada de fusión fue obtenida a partir de la integración de las endotérmicas en la curva del flujo de calor reversible. El porcentaje de cristalinidad fue calculado utilizando la siguiente ecuación:

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

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

30 Los siguientes métodos de diseño de trefilado utilizando la configuración del aparato descrito han sido realizados por los inventores.

Ejemplo 1

La disposición del mandril/matriz mostrada en la Figura 2a fue utilizada en este ejemplo, con el mandril estando parcialmente dentro de la segunda zona de calentamiento.

35 El tubo extruido disponible en el mercado (procedente de Zeus Inc.) tenía unas dimensiones de 3,00 mm de diámetro exterior, 1,20 mm de diámetro interior y un espesor de pared de 0,90 mm. Los parámetros utilizados para este conjunto de experimentos se muestran en la Tabla 5 a continuación:

Tabla 5

Inicio OD (mm)	3,00
Inicio ID (mm)	1,20

ES 2 788 392 T3

Temperatura (°C)	60-90
Diámetro matriz (mm) [ángulo (deg)]	3,3 [15]
Diámetro Mandril (mm) [ángulo (deg)]	2,85 [15]
Velocidad de trefilado (mm/min)	10-1000
Carga medida (N)	20-80
Trefilado OD (mm)	2,15
Trefilado ID (mm)	1,6

El procedimiento experimental fue el siguiente:

1. Fue producida una sección expandida en una sección de tubo extruido como se describió anteriormente.
2. Al solidificarse, el tubo fue cortado en el lugar de la sección expandida para formar una marca.
- 5 3. Fue alimentado un tubo de 180 mm de longitud pasando por el eje del mandril de modo que la marca abultada fue colocada pasando por el cabezal del mandril. El mandril y el eje del mandril fueron colocados a continuación en un horno de temperatura controlada dentro del tensiómetro, de modo que el cabezal del mandril fue situado coaxialmente dentro de la matriz y la marca abultada fue enroscada entre el cabezal del mandril y la matriz.
4. A continuación, la marca abultada fue sostenida en las pinzas de la cruceta del tensiómetro (agarradera).
- 10 5. La muestra del tubo fue precalentada en la primera y segunda zonas de calentamiento cerradas durante 10 minutos de tiempo de remojo.
6. Después del tiempo de remojo, la cruceta del tensiómetro fue ajustada para extender la muestra con una velocidad constante.
7. La longitud total del tubo fue trefilada pasando por el mandril hasta una longitud de extensión final de 500 mm.
- 15 8. El tubo trefilado fue enfriado bajo tensión durante un período de 20 minutos.

Resultados del Ejemplo 1

Ensayo de tracción

Los resultados típicos de los ensayos de tracción de los tubos PLLA trefilados y extruidos se muestran en la Figura 4 (A = tubo trefilado; B = tubo extruido). Una diferencia significativa entre el comportamiento de tensión-deformación de los tubos trefilados y extruidos es evidente. El tubo extruido se deforma elásticamente hasta un pico de fuerza de tracción de aproximadamente 50 MPa con una extensión de aproximadamente el 4% y a continuación cayó a un nivel constante de 30 MPa. Se produjo un efecto de resonancia de endurecimiento por deformación antes de que la muestra fallara a una extensión de aproximadamente el 40%. El material trefilado presentó un módulo mayor (gradiente) en la región elástica antes de alcanzar una tensión de pico inicial (fluencia) de aproximadamente 160 MPa. A deformaciones mayores por encima del 20% de extensión, la tensión aumentó linealmente hasta aproximadamente 195 MPa antes de fallar con una extensión del ~17%.

Según se muestra en la Tabla 6, el límite elástico de tracción aumentó después del trefilado en aproximadamente un 190%. La resistencia de tracción máxima (máximo) aumentó en un 250% por encima del valor del tubo extruido. Fue descubierto que el módulo de tracción disminuyó después del trefilado en aproximadamente un 61%.

30

ES 2 788 392 T3

Tabla 6: Resultados del ensayo de tracción comparando el tubo PLLA extruido y trefilado (promedio de 5 ensayos; la desviación estándar se muestra entre paréntesis).

Muestra	Resultados del ensayo de tracción (Media ± Error estándar)			
	Módulo de tracción (MPa)	Límite elástico (MPa)	Resistencia de tracción máxima (MPa)	Alargamiento de rotura (%)
Tubos extruidos	2708 ± 12,08	55,03 ± 0,81	55,03 ± 0,81	51,80 ± 9,22
Tubos trefilados (Ejemplo 1)	4362 ± 92,26	~160	194,20 ± 4,20	16,55 ± 0,50

Resultados de flexión

- 5 Los resultados típicos de los ensayos de flexión de los tubos PLLA trefilados y extruidos se muestran en la Figura 5 (A = tubo trefilado; B = tubo extruido).

10 En conclusión, el método de trefilado por lotes del Ejemplo 1 produjo un tubo PLLA de pequeño calibre orientado con una relación de trefilado de aproximadamente 3:1 a temperaturas de 60-80°C. El límite elástico de tracción del tubo trefilado era aproximadamente un 190% mayor que el del tubo extruido y la resistencia a tracción máxima era aproximadamente un 250% mayor. El módulo de tracción aumentó aproximadamente un 61% en comparación con el del tubo extruido. Este estudio muestra que se pueden lograr mejoras significativas en las propiedades mecánicas del tubo PLLA utilizando el proceso de trefilado en tubos poliméricos que sean capaces de ser utilizados para formar stents.

Ejemplo 2

- 15 El tubo extruido disponible comercialmente (procedente de Zeus Inc.) tenía unas dimensiones de 1,6 mm de diámetro exterior, 1,0 mm de diámetro interior y un espesor de pared de 0,3 mm. Los parámetros utilizados para este conjunto de experimentos se muestran en la Tabla 7 a continuación:

Tabla 7

Inicio OD (mm)	1,6
Inicio ID (mm)	1,0
Temperatura (°C)	65
Diámetro de la matriz (mm) [ángulo (deg)]	3,0 [15]
Diámetro del mandril (mm) [ángulo (deg)]	2,2 [15]
Velocidad de trefilado (mm/min)	50-70
Carga medida (N)	~25
Pausa antes del ensayo (min)	5
Pausa después del ensayo (min.)	10
Trefilado OD (mm)	1,85

Trefilado ID (mm)	1,65
-------------------	------

El procedimiento experimental fue el siguiente:

1. Se produjo una marca en la sección final del tubo extruido calentando una pequeña sección del tubo y soplando aire a través de ella.
- 5 2. Al solidificarse, el tubo fue cortado en la ubicación de la burbuja para formar una marca.
3. Fue alimentado un tubo de 180 mm de longitud pasando por el eje del mandril de modo que la marca abultada fue colocada pasando por el cabezal del mandril. El mandril y el eje del mandril fueron colocados a continuación en un horno de temperatura controlada (zonas de calentamiento primera y segunda) dentro del tensiómetro, de modo que el cabezal del mandril fue situado coaxialmente dentro de la matriz y la marca abultada fue enroscada entre el cabezal del mandril y la matriz.
- 10 4. A continuación, la marca abultada fue sostenida en las pinzas de la cruceta del tensiómetro (agarradera).
5. La muestra del tubo fue precalentada en las zonas de calentamiento primera y segunda cerradas durante 5 minutos de tiempo de remojo.
- 15 6. Después del tiempo de remojo, la cruceta del tensiómetro fue ajustada para extender la muestra con una velocidad constante.
7. La longitud total del tubo fue trefilada pasando por el mandril hasta una longitud de extensión final de 500 mm.
8. El tubo trefilado fue enfriado bajo tensión durante un período de 10 minutos.

Resultados del Ejemplo 2

Ensayo de tracción

20 Los resultados típicos de los ensayos de tracción del tubo trefilado del Ejemplo 2 y del tubo PLLA extruido se muestran en la Figura 6 (A = tubo trefilado; B = tubo extruido). Una diferencia significativa en el comportamiento de tensión-deformación de los dos tubos es evidente. El tubo extruido se deforma elásticamente hasta un pico de fuerza de tracción de aproximadamente 50 MPa con una extensión de aproximadamente el 4% y a continuación cayó a un nivel constante de 30 MPa. Se produjo un efecto de resonancia de endurecimiento por deformación antes de que la muestra fallara a una extensión de entre el 40% y el 85%. El material trefilado presentó un módulo mayor (gradiente) en la región elástica antes de alcanzar un tensión de pico inicial (fluencia) de aproximadamente 95 MPa. A deformaciones mayores por encima del 15% de extensión, la tensión aumentó linealmente hasta aproximadamente 125 MPa antes de fallar con una extensión del ~30%.

30 Los resultados medios de 3 muestras de cada tubo se resumen en la Tabla 8. El límite elástico de tracción aumentó después del trefilado en un 71%. La resistencia de tracción máxima (máximo) aumentó en un 136% por encima del valor del tubo extruido. Fue descubierto que el módulo de tracción aumentó después del trefilado en aproximadamente un 23%. El alargamiento de rotura fue reducido en aproximadamente un 60% después del trefilado.

Tabla 8: Resultados del ensayo de tracción comparando el tubo PLA extruido y trefilado.

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

35 Los valores del módulo elástico y de la resistencia de tracción máxima son inferiores a algunos de los valores previamente reportados en este proyecto para el tubo trefilado. Esto se debe a que las dimensiones del tubo trefilado utilizado en este caso eran 2,33 mm de diámetro exterior y 1,66 mm de diámetro interior, lo que daba un espesor de pared de 0,335 mm.

Ensayo de flexión

ES 2 788 392 T3

Los resultados de los datos del ensayo de flexión (flexión a 3 puntos) se muestran en la Figura 7 (A = tubo trefilado; B = tubo extruido). El tubo trefilado del Ejemplo 2 presentó un módulo de flexión 79% mayor que el del tubo extruido. La resistencia a la flexión, definida por la meseta de tensión de flexión, también fue mayor para el tubo trefilado en un 34%. Estos resultados se resumen en la Tabla 9.

5 Tabla 9: Resultados del ensayo de flexión comparando el tubo de PLA extruido y trefilado

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

Ensayo de cristalinidad

10 A partir de los resultados de los experimentos DSC modulados, fue descubrió que los valores de cristalinidad para los tubos extruidos eran de 13,75 \pm 1,94 (media \pm error estándar), mientras que para los tubos trefilados ésta aumentó a 40,94 \pm 4,83. Es probable que este importante aumento de la cristalinidad se deba a la temperatura elevada a la que fue expuesto el tubo durante el ensayo y a la cristalización inducida por la deformación durante el proceso de trefilado.

Ejemplo 3

15 El tubo extruido disponible comercialmente (procedente de Zeus Inc.) tenía unas dimensiones de 3,0 mm de diámetro exterior, 1,2 mm de diámetro interior y un espesor de pared de 0,9 mm. Los parámetros utilizados para este conjunto de experimentos se muestran en la Tabla 10 a continuación:

Tabla 10

Inicio OD (mm)	3,0
Inicio ID (mm)	1,2
Temperatura (°C)	80
Diámetro matriz (mm)	3,3
Semiángulo matriz (grados) (Semi ángulo de entrada matriz)	15
Diámetro mandril (mm)	2,85
Cono mandril (grados)	15
Velocidad de trefilado (mm/min)	900
Carga medida (N)	30-40
Pausa antes del ensayo (min)	10
Trefilado OD (mm)	2,15
Trefilado ID (mm)	1,6

El procedimiento experimental fue el siguiente:

20 1. Se produjo una marca en una sección de tubo extruido aplicando presión de aire y calentando una pequeña sección de tubo.

2. Al solidificarse, el tubo fue cortado en la ubicación de la burbuja para formar una marca.

3. Fue alimentado un tubo de 180 mm de longitud pasando por el eje del mandril de modo que la marca abultada fue colocada pasando por el cabezal del mandril. El mandril y el eje del mandril fueron colocados a continuación en un horno de temperatura controlada (zonas de calentamiento primera y segunda) dentro del tensiómetro, de modo que el cabezal del mandril fue situado coaxialmente dentro de la matriz y la marca abultada fue enroscada entre el cabezal del mandril y la matriz.

4. A continuación, la marca abultada fue sostenida en las pinzas de la cruceta del tensiómetro (agarradera).

5. La muestra del tubo fue precalentada en las zonas de calentamiento primera y segunda que estaban a 80 °C durante 10 minutos de tiempo de remojo.

6. Después del tiempo de remojo, la velocidad de trefilado de la cruceta del tensiómetro fue aumentada gradualmente hasta una velocidad de 900 mm/min.

7. La longitud total del tubo fue trefilada pasando por el mandril hasta una longitud de extensión final de 500 mm.

8. El tubo trefilado fue enfriado bajo tensión.

Experimentos de trefilado

15 Cuando se utilizan tubos trefilados para producir stents, es preferible que el diámetro exterior del tubo trefilado sea aproximadamente 2,0 mm y el diámetro interior sea aproximadamente 1,8 mm, lo que da por lo tanto un espesor de pared de aproximadamente 0,1 mm (100 micras). Se realizaron una serie de experimentos de trefilado utilizando un rango seleccionado de geometrías de mandril, velocidades de trefilado y temperaturas establecidas para investigar la relación entre determinados parámetros de trefilado y las dimensiones finales del tubo trefilado, con miras a lograr las dimensiones preferidas del tubo. El tubo extruido utilizado en estos experimentos fue producido por los inventores utilizando un método de extrusión de un solo tornillo descrito anteriormente. El tubo extruido tenía un diámetro exterior de 2,65 mm y un diámetro interior de 1,20 mm.

20 Para llevar a cabo estos experimentos fue utilizado un equipo de trefilado según se representa en la Figura 3 y fue utilizada una temperatura de trefilado de 85 °C para todos los experimentos. El procedimiento experimental general fue el siguiente:

1. Fue producida una burbuja en una sección de tubo extruido aplicando presión de aire y calentando una pequeña sección de tubo.

2. Al solidificarse, el tubo fue cortado en la ubicación de la burbuja para formar una marca.

3. Un tubo de 180 mm de longitud fue cargado en el horno de temperatura controlada dentro del tensiómetro con la marca abultada colocada pasando por el mandril.

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

5. La longitud total del tubo fue trefilada pasando por el mandril hasta una longitud de extensión final de 500 mm.

6. El tubo trefilado estuvo bajo tensión para enfriarse durante un período de 10 minutos.

Resultados de los Experimentos de trefilado

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

Tabla 11

Mandril (mm)	Temperatura (°C)	Velocidad de trefilado (mm/min)	ID (mm)	OD (mm)	WT (mm)
3,01	85	200	2,54	2,84	0,15
3,01	85	400	2,44	2,74	0,15
2,65	85	200	2,36	2,67	0,155

ES 2 788 392 T3

Mandril (mm)	Temperatura (°C)	Velocidad de trefilado (mm/min)	ID (mm)	OD (mm)	WT (mm)
2,65	85	400	2,14	2,48	0,17
2,01	85	200	1,18	1,86	0,34
2,01	85	400	0,9	1,58	0,34
1,82	85	200	1,08	2,6	0,76
1,82	85	400	1,08	2,58	0,75

El siguiente ejemplo fue realizado utilizando los rangos de diámetro de mandril y velocidad de trefilado preferidas que fueron identificadas en los experimentos de trefilado.

Ejemplo 4

5 La disposición del mandril/matriz mostrada en la Figura 2b fue utilizada en este ejemplo, con el mandril estando parcialmente dentro de la segunda zona de calentamiento para dar una temperatura de trefilado de 85 °C. El procedimiento experimental fue el siguiente:

1) Fue producida una sección expandida en una sección de tubo extruido según se describió anteriormente.

2) Al solidificarse, el tubo fue cortado en la ubicación de la sección expandida para formar una marca.

10 3) Fue alimentado un tubo de 180 mm de longitud pasando por el eje del mandril de modo que la marca abultada fue colocada pasando por el cabezal del mandril. El mandril y el eje del mandril fueron colocados a continuación en un horno de temperatura controlada dentro del tensiómetro, de modo que el cabezal del mandril fue situado coaxialmente dentro de la matriz y la marca abultada fue enroscada entre el cabezal del mandril y la matriz.

4) A continuación, la marca abultada fue sostenida en las pinzas de la cruceta del tensiómetro (agarradera).

15 5) La muestra del tubo fue precalentada en las zonas de calentamiento primera y segunda cerradas durante 10 minutos de tiempo de remojo.

6) Después del tiempo de remojo, la cruceta del tensiómetro fue ajustada para extender la muestra con una velocidad constante.

7) La longitud total del tubo fue trefilada pasando por el mandril hasta una longitud de extensión final de 500 mm.

8) El tubo trefilado fue enfriado bajo tensión durante un período de 20 minutos.

20 Los parámetros utilizados para este conjunto de experimentos y las dimensiones de los tubos trefilados resultantes se muestran en el Tabla 12 a continuación.

Los tubos trefilados de los Ejemplos 4a, 4b y 4c fueron producidos a partir de tubos PLLA extruidos no comerciales, mientras que los tubos trefilados de los Ejemplos 4d y 4e fueron producidos a partir de tubos PLLA extruidos comerciales suministrados por Zeus Inc. USA.

25

Tabla 12

Ejemplo N.º	4a	4b	4c	4d	4e
Inicio OD (mm)	2,37	2,37	2,4	2,36	2,37
Inicio ID (mm)	1,26	1,26	1,24	1,20	1,26
Inicio WT (mm)	0,56	0,58	0,58	0,58	0,58
Temperatura (°C)	85	85	85	85	85
Diámetro de entrada matriz (mm)	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75
[ángulo (deg)]	[30]	[30]	[30]	[30]	[30]

Ejemplo N.º	4a	4b	4c	4d	4e
Diámetro Mandril	1,84	2,01	2,18	1,85	2,20
(mm) [ángulo (deg)]	[30]	[30]	[30]	[30]	[30]
Velocidad de trefilado (mm/min)	100	200	100	200	300
Trefilado OD (mm)	2,00	2,14	2,28	2,00	2,22
Trefilado ID (mm)	1,70	1,86	2,04	1,70	1,94
Trefilado WT (mm)	0,15	0,14	0,12	0,15	0,14

Caracterización de los tubos trefilados en el Ejemplo 4

Ensayos de tracción

5 Muestras de tubo extruido y trefilado fueron examinadas mediante ensayos de tracción utilizando un tensiómetro Instron con una célula de carga de 100 N. El procedimiento de ensayo siguió el utilizado por Zeus Inc., una empresa comercial de extrusión de tubos médicos, aunque el método de sujeción se tuvo que desarrollar para asegurar que el tubo trefilado no deslizase y fallase en la longitud del calibrador en lugar de en los agarres. Fue utilizada una longitud de tubo de 90 mm y fueron insertados dos calibradores tipo pin muy ajustados en cada extremo del tubo, de modo que se encontraron en el centro. Se fabricaron pinzas especialmente modificadas para incorporar el radio del tubo. Los ensayos fueron llevados a cabo a una velocidad de extensión de 5 mm/minuto con una longitud del calibrador de 30 mm. Fue generada una curva tensión-deformación de cada ensayo utilizando las dimensiones del tubo, la velocidad de deformación y la carga medida, y fueron calculados los siguientes parámetros: resistencia de tracción máxima, módulo elástico, límite elástico y extensión de rotura. Fue descubierto que este método era adecuado tanto para los tubos extruidos como trefilados.

Ensayos de flexión

15 Las propiedades de flexión también fueron examinadas usando el mismo tensiómetro en el modo de flexión a 3 puntos. Para cada ensayo, fue soportada una muestra de tubo en dos puntos, separados 25 mm y fue aplicada una carga de compresión centralizada para deformar el tubo a una velocidad de 1 mm/min. Fueron registrados los datos de carga frente a los de extensión y calculadas la tensión y la deformación de flexión a partir de los datos registrados y las dimensiones del tubo.

20 Ensayos circunferenciales

Una plantilla fue diseñada y fabricada para ensayar la resistencia circunferencial del tubo extruido y trefilado. La muestra de ensayo fue un anillo de tubo con cuatro muescas para el ensayo de resistencia circunferencial, que fue cortado como una rebanada del tubo trefilado. Las muestras de ensayo tenían un ancho de 2 mm, y dos muescas de dos lados, con una distancia de 1,0 mm entre las muescas (similar a las muestras de prueba utilizadas en el documento US 2010/0025894 A1). Los ensayos fueron realizados a una velocidad de extensión de 5 mm/min.

Ensayos de cristalinidad

Fue utilizado el mismo ensayo que el utilizado para ensayar la cristalinidad del tubo de los Ejemplos 1 a 3.

Resultados del Ejemplo 4

Ensayo de tracción

30 Los resultados del ensayo de tracción de los tubos trefilados del Ejemplo 4 se muestran en la Figura 9 y se resumen en la Tabla 13. Todas las muestras presentaron un comportamiento similar en la región lineal (elástica) de la deformación. La fluencia se produjo con una fuerza de tracción entre 110 y 130 MPa para todas las muestras, y el fallo se produjo dentro de un rango de fuerza de tracción de entre 200 y 250 MPa.

35 La deformación de rotura fue menor para las muestras de los Ejemplos 4d y 4e (tubo trefilado comercial) que para las muestras de los Ejemplos 4a y 4c (tubo trefilado no comercial). La mayor deformación de rotura fue medida en las muestras de los Ejemplos 4a y 4b, que tenían un espesor de pared de 0,14 mm y 0,15 mm, respectivamente.

Las propiedades de tensión de todas las muestras eran comparables. El módulo de tracción más alto y la resistencia de tracción máxima (UTS) fueron medidas para los Ejemplos 4b y 4c, mientras que el límite elástico más alto fue observado para los Ejemplos 4d y 4e.

40

Tabla 13: Resultados de los ensayos de tracción que comparan tubos PLLA extruidos trefilados no comerciales (Ejemplos 4a, 4b y 4c) con tubos PLLA extruidos trefilados comerciales (Zeus) (Ejemplos 4d y 4e). Los valores son promedios de 3 experimentos repetidos.

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

Ensayo de flexión

5 Resultados de los ensayos de flexión a 3 puntos se muestran en la Figura 10 y se resumen en la Tabla 14. Todas las muestras presentaron un comportamiento similar en la flexión, aunque hubo una variación significativa en la resistencia a la flexión, que fue descubierto que era dependiente principalmente del espesor de pared. El módulo de flexión osciló entre 3965 y 5999 MPa. El tubo trefilado del Ejemplo 4d presentó la mayor resistencia a la flexión y el mayor módulo de flexión.

10 Tabla 14: Resultados de los ensayos de flexión que comparan tubos PLLA extruidos trefilados no comerciales (Ejemplos 4a, 4b y 4c) con tubos PLLA extruidos trefilados comerciales (Zeus) (Ejemplos 4d y 4e). Los valores son promedios de 3 experimentos repetidos.

Muestra	Módulo de flexión (MPa)	Resistencia a la flexión (MPa)
Ejemplo 4a	4749,6	194,1
Ejemplo 4b	5280,2	163,1
Ejemplo 4c	3965,2	127,8
Ejemplo 4d	5998,7	247,6
Ejemplo 4e	4058,4	144,0

Ensayo de resistencia circunferencial

15 La medición de la resistencia circunferencial sólo era posible para los tubos PLLA extruidos no trefilados comerciales (Ejemplos 4a, 4b y 4c), ya que eran los únicos tubos que habían sido cortados con láser en la geometría requerida. Los resultados de estos ensayos se muestran en la Figura 11 y se resumen en la Tabla 15. Debido al tamaño de la muestra de tubos trefilados utilizada para este ensayo (un anillo de 0,5 mm con dos cortes semicirculares) la muestra no fue pretensada durante la prueba. Esto explica por qué hay un retraso antes de que la tensión empezara a aumentar para algunas muestras mostradas en la Figura 11. Todas las muestras presentaron un aumento lineal de la tensión antes de alcanzar un pico. Debido a la geometría redonda de la sección estrecha de las muestras de ensayo no fue posible calcular el módulo.

Los resultados de la Tabla 15 muestran que la resistencia circunferencial (tanto el límite elástico como la resistencia máxima) aumentó a medida que el espesor de pared del tubo trefilado disminuyó. Esto sugiere que la resistencia circunferencial era proporcional a la relación de trefilado impartida al tubo.

25 Tabla 15: Resultados del ensayo circunferencial para tubos PLLA extruidos trefilados no comerciales (Ejemplos 4a, 4b y 4c)

Muestra	Límite elástico circunferencial (MPa)	Resistencia circunferencial máxima (MPa)
Ejemplo 4a	112,1	117,3

Muestra	Límite elástico circunferencial (MPa)	Resistencia circunferencial máxima (MPa)
Ejemplo 4b	124,1	131,3
Ejemplo 4c	149,5	155,8

5 Estas mediciones de la resistencia circunferencial se pueden comparar directamente con las presentadas en el documento US 2010/0025894 A1, que detalla el proceso de expansión del tubo desarrollado por Abbott Cardiovascular Inc.. La resistencia circunferencial máxima del tubo trefilado producido por el método de la presente invención (117 a 156 MPa) es mayor que la resistencia circunferencial máxima del tubo expandido radialmente del documento US 2010/0025894 A1 (75 a 116 MPa).

Ensayo de cristalinidad

Los resultados de los ensayos DSC modulados se muestran en la Tabla 16. Los valores de cristalinidad oscilaron entre el 37 y el 47%. Los tubos trefilados de los Ejemplos 4d y 4e presentaron aproximadamente una cristalinidad un 5% mayor que los tubos trefilados de los Ejemplos 4a y 4b, respectivamente.

10 Tabla 16: Cristalinidad medida de los tubos PLLA extruidos trefilados no comerciales (Ejemplos 4a, 4b y 4c) y de los tubos PLLA extruidos trefilados comerciales (Zeus) (Ejemplos 4d y 4e).

Muestra	Cristalinidad (%)	Desviación estándar (%)
Ejemplo 4a	36,7	0,92
Ejemplo 4b	41,4	0,23
Ejemplo 4c	44,8	0,25
Ejemplo 4d	41,0	1,02
Ejemplo 4e	46,6	0,36

Comparación de los tubos trefilados con los tubos extruidos

15 Las propiedades físicas de los tubos trefilados de los Ejemplos 4a - 4e fueron comparadas con las propiedades físicas de: A) los tubos PLLA extruidos no comerciales (Ejemplo comparativo 1); y B) los tubos PLLA extruidos comerciales (Zeus) (Ejemplo comparativo 2). El tubo del Ejemplo comparativo 1 tenía un espesor de pared de 0,575 mm (OD: 2,35 mm; ID: 1,2 mm) y el tubo del Ejemplo comparativo 2 tenía un espesor de pared de 0,59 mm (OD: 2,38 mm; ID: 1,2 mm). Los resultados se resumen en la Tabla 17.

20 Tabla 17: Resumen de las propiedades físicas de los tubos extruidos (Ejemplos comparativos 1 y 2) y de los tubos trefilados (Ejemplos 4a a 4e)

Muestra	UTS (MPa)	Módulo de tracción (MPa)	Deformación de rotura	Módulo de flexión (MPa)	Resistencia circunferencial (MPa)	Cristalinidad (%)
Ejemplo comparativo 1	64,2	2929,0	0,12	3676,4	-	9,6
Ejemplo comparativo 2	69,9	2949,4	0,12	3683,9	-	13,8
Ejemplo 4a	225,5	5155,4	0,37	4453,8	117,3	36,7
Ejemplo 4b	231,7	5242,9	0,45	4550,1	131,3	41,4
Ejemplo 4c	230,3	5324,5	0,31	3018,8	155,8	44,8

ES 2 788 392 T3

Muestra	UTS (MPa)	Módulo de tracción (MPa)	Deformación de rotura	Módulo de flexión (MPa)	Resistencia circunferencial (MPa)	Cristalinidad (%)
Ejemplo 4d	210,4	4833,1	0,29	5998,7	-	41,0
Ejemplo 4e	222,3	5019,8	0,27	3438,8	-	46,6

Hubo un notable aumento en el módulo de tracción. El cambio más significativo se produjo en la resistencia de tracción máxima, que aumentó en un factor de 3-4 después del trefilado. La resistencia circunferencial no fue medida para los Ejemplos comparativos 1 y 2.

5 Se apreciará que no se pretende limitar la presente invención a los ejemplos anteriores solamente, siendo fácilmente evidentes para un experto en la técnica otras formas de realización sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un tubo para su utilización en un stent que comprende un material polimérico que tiene un espesor de pared de 75 a 150 micras, en donde opcionalmente el tubo tiene un módulo de tracción de 2.500 a 6.000 MPa y un límite elástico de tracción de 90 a 600 MPa, en donde el material polimérico se orienta en las direcciones axial y radial del tubo, caracterizado por que,
 - 5 el tubo se ha sometido a orientación mediante trefilado con un mandril (3) y/o una matriz (5).
2. El tubo de la Reivindicación 1, en donde el material polimérico es biorreabsorbible y los productos de descomposición son biocompatibles.
3. El tubo de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, en donde la resistencia de tracción máxima es de 120 a 800 MPa.
 - 10 4. El tubo de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el tubo tiene un diámetro interior de 0,5 a 4,0 mm y un diámetro exterior de 1,5 a 15 mm.
 5. El tubo de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el espesor de pared es de 90 a 110 micras.
6. El tubo de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 en donde el material polimérico es: albúmina; colágeno; ácido hialurónico y derivados del mismo; alginato de sodio y derivados del mismo; quitosano y derivados del mismo; gelatina; almidón; polímeros de celulosa; caseína; dextrano y derivados del mismo; polisacáridos; fibrinógeno; copolímeros preparados a partir de caprolactona y/o lactida y/o glicolida y/o polietilenglicol, poli(valerolactona), polidioxanona y lactida; copolímeros de lactida y 1, 4-dioxan-2-ona; poli(hidroxitirato); poli(hidroxitvalerato); copolímeros de poli(hidroxitirato-cohidroxilalato); poli(alquilcarbonato); poli(ortoésteres); policarbonatos y poliarilatos a base de tirosina; poli(tereftalato de etileno); poli(anhídridos); poli(éster-amidas); polifosfacenos; poli(aminoácidos); ácido poli-L-láctico (PLLA); ácido poli-D, L-láctico (PDLLA); ácido poliglicólico (PGA); copolímeros de ácido poliláctico; ácido poliglicólico (PLGA); policaprolactona; poli (4-hidroxitirato) (P4HB); polidioxanona; poli (carbonato de trimetileno); poli (hidroxitirato-hidroxitvalente); poliéster; poli (éster amídico); poli (ortoésteres); polianhídridos; poli (anhídrido-co-imida); poli (fumarato de propileno); pseudo-poli (aminoácido); poli (cianoacrilatos de alquilo); polifosfacenos; y polifosfoéster.
 - 15
 - 20
 - 25
7. El tubo de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6 en donde el material polimérico tiene una cristalinidad del 5 al 90%, preferiblemente del 30 al 70%.
8. Un stent formado a partir del tubo de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde el stent es un stent vascular, un stent ureteral, un stent uretral, un stent duodenal, un stent colónico o un stent biliar.
9. El stent de la Reivindicación 8, en donde el stent se somete a un proceso de erosión superficial.
 - 30 10. El stent de una cualquiera de las Reivindicaciones 8 o 9, en donde el diámetro interior es de entre 0,5 a 4,5 mm cuando se expande para stents coronarios o entre 2,0 a 10,0 mm cuando se expande para stents periféricos.
 11. El stent de una cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 10, en donde el stent se biodegrada a lo largo de un período de 6 a 36 meses después de su implantación en un organismo.
12. El stent de una cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 11, capaz de soportar presiones de expansión de entre 5 y 20 bar.
 - 35 13. El stent de una cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 12, que comprende además marcadores radiopacos.
 14. El stent de una cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 13 que comprende además un agente biológicamente activo.
15. El stent de una cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 14, que comprende además un agente depurador de ácidos, opcionalmente en donde el agente depurador de ácidos es mopidamol o derivados del mismo.
 - 40

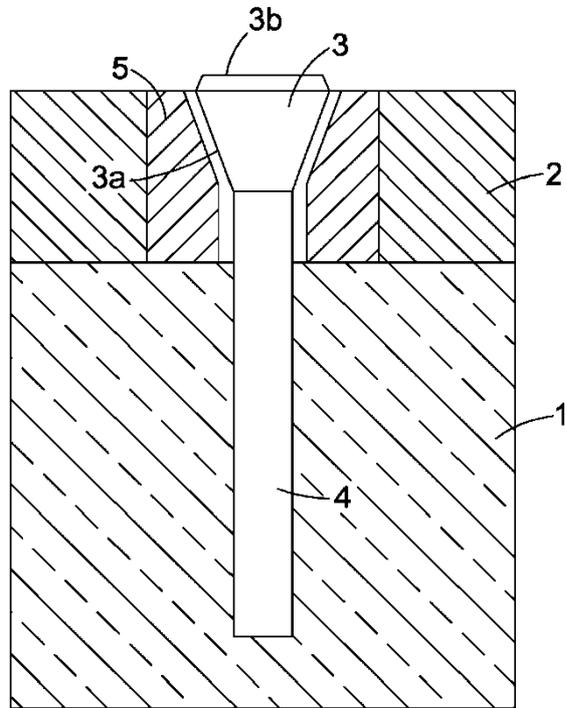
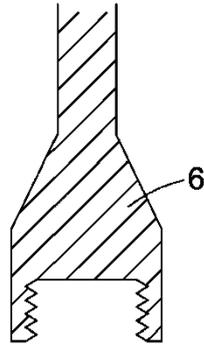


Fig. 1

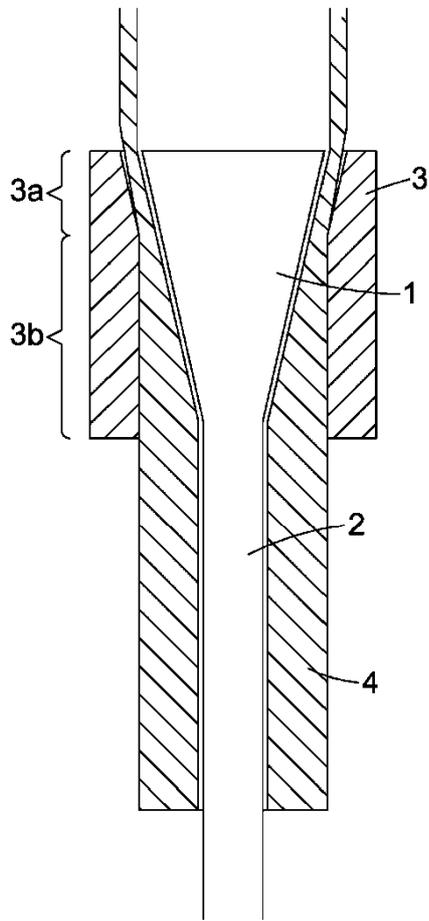


Fig. 2a

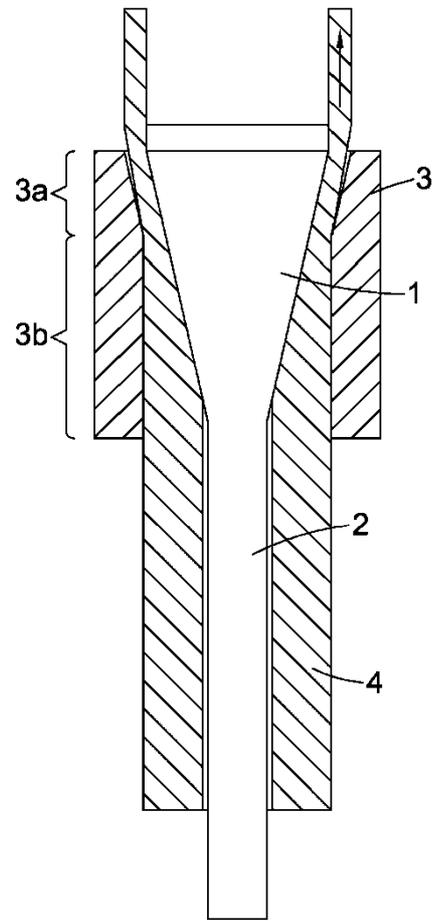


Fig. 2b

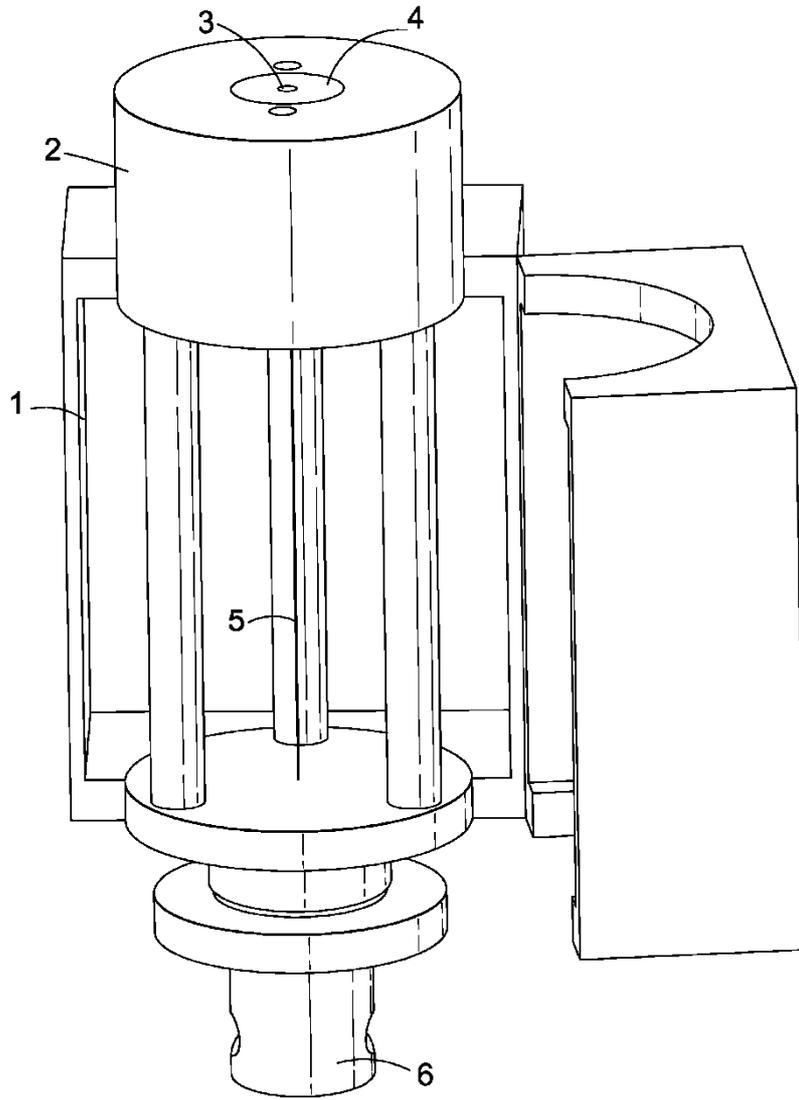


Fig. 3

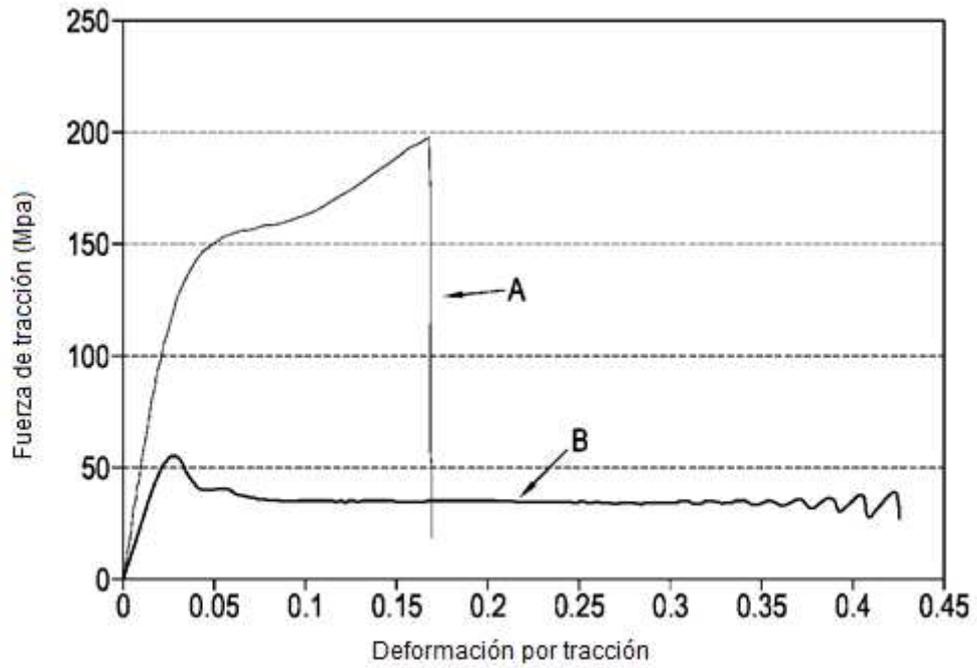


Fig. 4

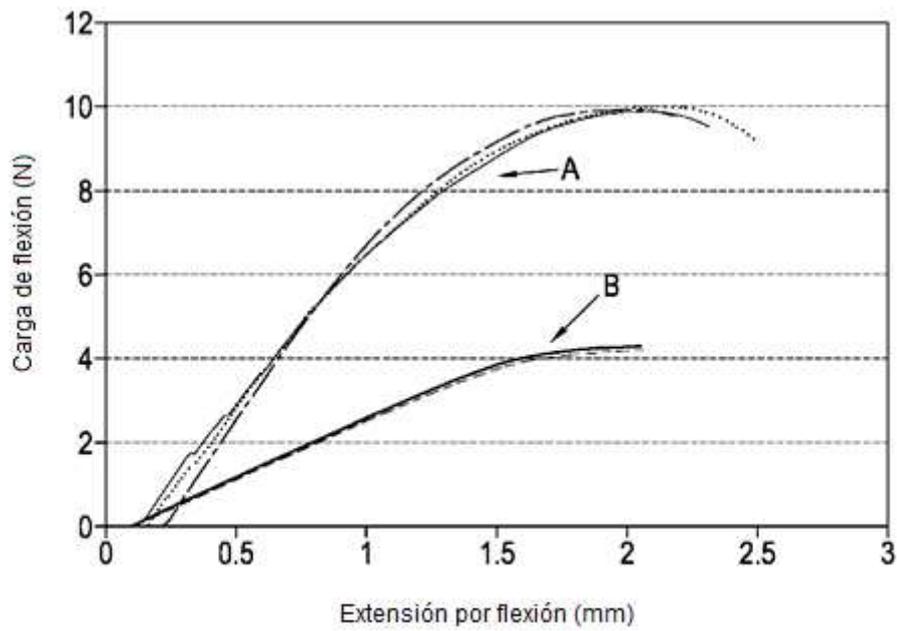


Fig. 5

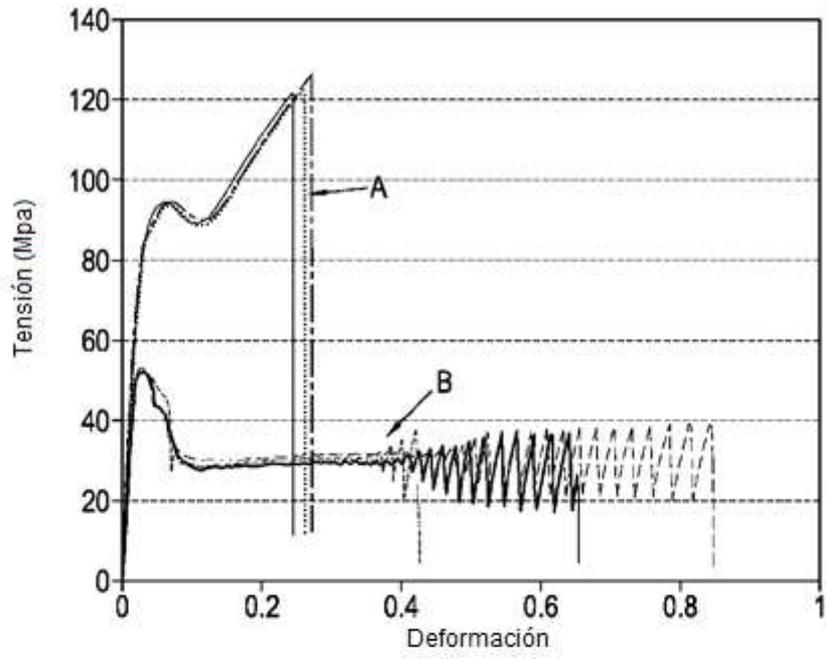


Fig. 6

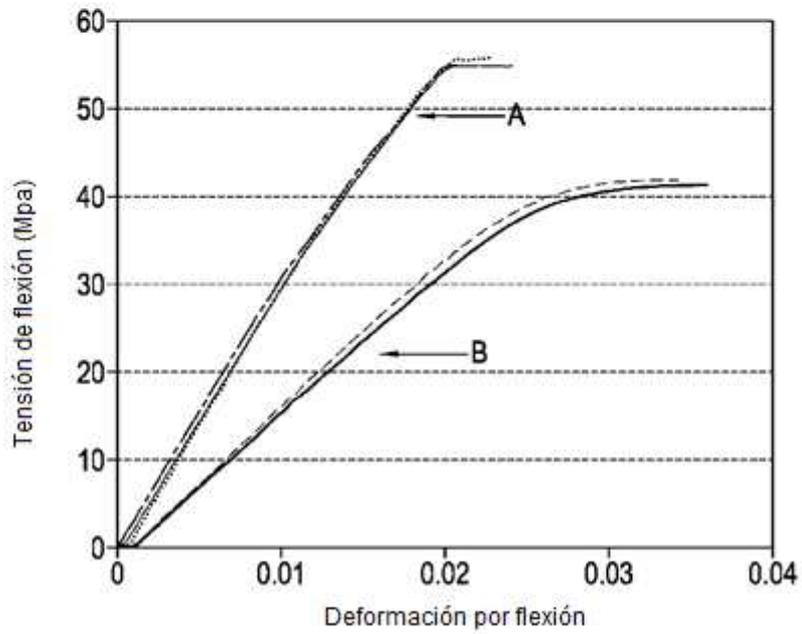


Fig. 7

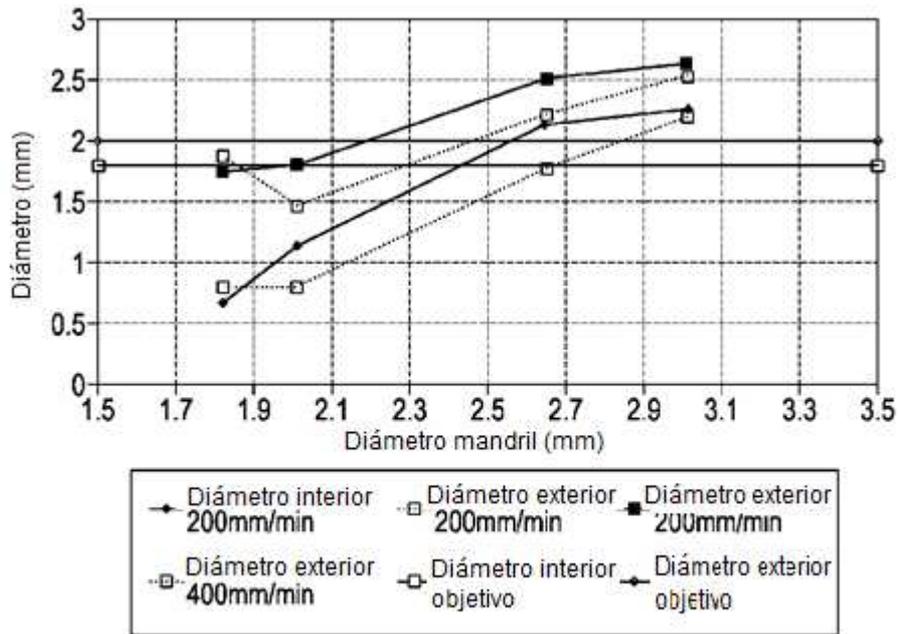


Fig. 8

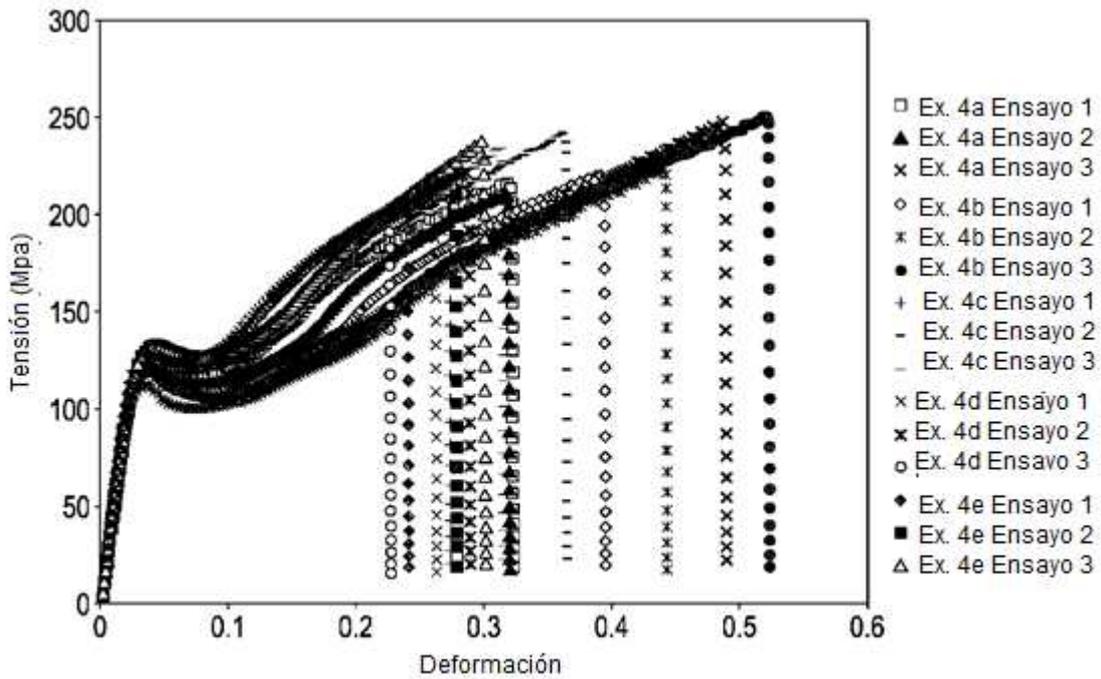


Fig. 9

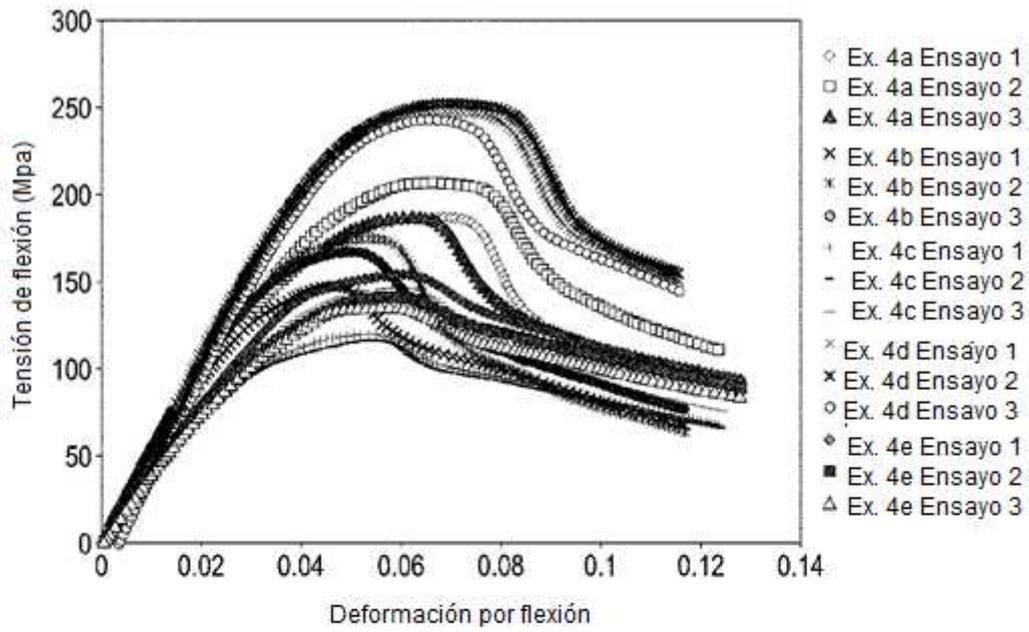


Fig. 10

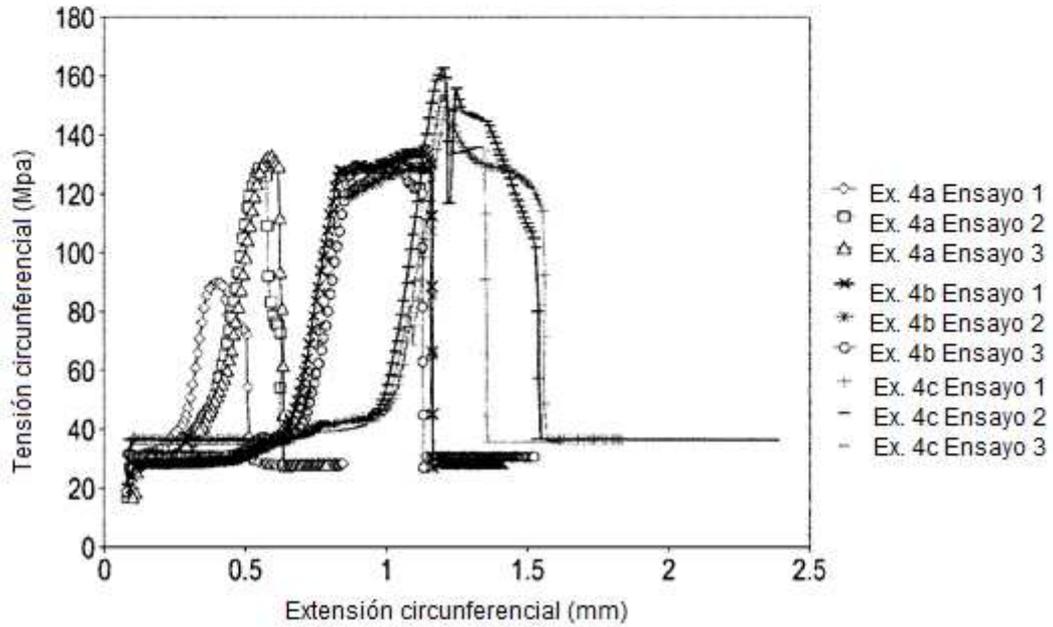


Fig. 11