



**Universitat de Girona**  
**Escola Politècnica Superior**



MEMORIA TRABAJO FINAL DE GRADO

TÍTULO DEL TRABAJO:

FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA  
FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS  
PROPIEDADES

SAMUEL JOSÉ MONTERO COEDO  
GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

TUTOR: JOAQUIM DE CIURANA GAY

DEPARTAMENTO: INGENIERÍA MECÁNICA Y DE LA CONSTRUCCIÓN INDUSTRIAL

ÁREA DE CONOCIMIENTO: INGENIERÍA DE LOS PROCESOS DE FABRICACIÓN

CONVOCATORIA: 06/2023

FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

# ÍNDICE

## AGRADECIMIENTOS

## INTRODUCCIÓN

## CONCEPTOS PREVIOS

1. FABRICACIÓN ADITIVA
  - 1.1 MODELADO POR DEPOSICIÓN FUNDIDA
  - 1.2 SINTERIZACIÓN SELECTIVA POR LÁSER (SLS)
  - 1.3 ESTEREOLITOGRAFÍA (SLA)
  - 1.4 INK JETTING
2. DIRECT INK WRITING (DIW)
  - 2.1 TINTAS PARA EL DIW
  - 2.2 ALCOHOL POLIVINÍLICO (PVA)
3. STENTS

## ESTADO DEL ARTE

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. ACONDICIONAMIENTO DE LA IMPRESORA
2. DISEÑO DE MORFOLOGÍAS
3. DISEÑO DE CÓDIGO G
4. OPTIMIZACIÓN DE LA TINTA
5. MÉTODOS DE ESTERILIZACIÓN Y POST TRATAMIENTO
6. OPTIMIZACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE IMPRESIÓN
7. PRODUCCIÓN DE STENTS PARA ENSAYOS

## MATERIALES Y MÉTODOS

1. ACONDICIONAMIENTO DE LA IMPRESORA
2. DISEÑO DE CÓDIGO G
3. DISEÑO DE MORFOLOGÍAS
4. OPTIMIZACIÓN DE LA TINTA
  - 4.1 FORMULACIÓN
  - 4.2 FABRICACIÓN
5. MÉTODOS DE ESTERILIZACIÓN Y POST TRATAMIENTO
6. OPTIMIZACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE IMPRESIÓN

FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

7. ENSAYOS REALIZADOS

7.1 ENSAYO DE EXPANSIÓN

7.2 ENSAYO DE COMPRESIÓN

7.3 ENSAYO DE DEGRADACIÓN

7.4 DMA

**RESULTADOS**

1. RESULTADOS ENSAYO EXPANSIÓN
2. RESULTADOS ENSAYO COMPRESIÓN
3. RESULTADOS ENSAYO DEGRADACIÓN
4. RESULTADOS DMA

**DISCUSIÓN**

1. PARÁMETROS DE LOS STENTS
2. PERSPECTIVAS Y POTENCIAL DEL PVA

**CONCLUSIONES**

**REFERENCIAS**

**ANEXOS**

1. ANEXO A. PLANIFICACIÓN

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han brindado su apoyo incondicional a lo largo de esta emocionante etapa de mi vida.

En primer lugar, quiero agradecer a mi amada familia. A mis padres, quienes han sido mi mayor fuente de inspiración y me han dado todo su amor y apoyo en cada paso que he dado. Su confianza en mí y su constante aliento han sido fundamentales para alcanzar este logro. Grazas Pa, grazas, Ma, este logro é tanto meu coma voso. Quérovos moito. También quiero agradecer a mi hermano, quien ha sido mi compañero de aventuras desde que tengo memoria. Siempre ha estado ahí para escucharme, motivarme y brindarme su ayuda cuando la he necesitado. Sempre xuntos Meu.

Mi gratitud también se extiende a mi tutor del trabajo de fin de grado, Quim. Su guía y experiencia han sido claves para el desarrollo de este proyecto. Gracias por confiar en mí para este proyecto, por prestarme las instalaciones del GREP y por sus correcciones, sin las cuales no habría sido posible.

Además, quiero expresar mi reconocimiento a Enric, el cual siempre me ha brindado ayuda cuando la he necesitado y me ha aconsejado a lo largo de este proyecto. Ha sido fundamental para enfrentar los desafíos y superar las dificultades que surgieron durante el mismo.

En definitiva, este logro no habría sido posible sin el apoyo incondicional de todas esas personas que han estado conmigo durante esta etapa de mi vida. Las que llevan conmigo desde la cuna y aquellas que fueron apareciendo en el camino, animándome a alcanzar mis metas y dar mi mejor versión. Haciéndome ver que es tan importante llegar a la meta como disfrutar del camino hacia ella. A pesar de estar muy lejos de mi hogar puedo decir que hay personas que se han convertido en familia. Estoy profundamente agradecido por su presencia en mi vida y por el impacto positivo que han tenido en mi formación académica y personal.

¡Gracias de todo corazón!

FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

## INTRODUCCIÓN

Vivimos en un mundo en el que los avances médicos que la sociedad es capaz de alcanzar son innegables. La innovación y el desarrollo son factores fundamentales en el día a día de cualquier sector, y el sector médico no iba a quedarse atrás.

Existen un gran número de técnicas y nuevos dispositivos que han contribuido al desarrollo de la medicina y que siguen generando avances. En los últimos tiempos, destaca la aparición de la fabricación aditiva (FA).

La FA denominada también como fabricación aditiva o impresión 3D, es uno de los pilares de la conocida como cuarta revolución industrial. Consiste en la creación de objetos tridimensionales a partir de un diseño digital. Se diferencia de la fabricación tradicional en que, en lugar de fabricar objetos a partir de la eliminación del material sobrante, esta los crea a partir de la deposición capa a capa del material hasta que se completa el objeto deseado [1].

Características como esta, aportan una gran serie de ventajas, como pueden ser la personalización de todos estos prototipos, además de presentar una alta precisión, lo cual hace que esta técnica sea muy atractiva en un campo tan amplio y complejo como es el de la medicina; donde cada día se busca más el tratamiento individualizado y personalizado.

Gracias a la FA, se han comenzado a imprimir en 3D toda una gama de dispositivos médicos que abarcan diversas áreas de la medicina como la cirugía reconstructiva, la ortopedia, la odontología, la cardiología y la neurocirugía, entre otras [2]. La técnica de Direct Ink Writing destaca por su versatilidad en este tipo de aplicaciones.

Adicionalmente, la personalización que proporciona la FA posibilitará que todos estos dispositivos se ajusten perfectamente a la anatomía única de cada paciente, lo que aportará grandes ventajas tanto en la obtención de un tratamiento más eficaz como en la reducción de posibles riesgos y complicaciones.

En concreto, este trabajo de fin de carrera se centra en el área de la cardiología y más concretamente en una serie de dispositivos conocidos como stents cardiovasculares.

Los stents cardiovasculares son pequeños dispositivos en forma de tubo que se instalan en las arterias coronarias, las cuales suministran sangre al corazón, con el fin de mantenerlas abiertas en el tratamiento de una enfermedad coronaria. Se utilizan en un procedimiento

## FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

denominado intervención coronaria percutánea. Actualmente se utilizan en más del 90% de los casos.

En un comienzo, los stents eran metálicos, conocidos en inglés como bare metal stents (BMS), los cuales realizaban correctamente su función, pero a menudo generaban hiperplasia a largo plazo. Dentro del mundo de los stents se han ido realizando avances que supusieron la aparición de una nueva generación de stents recubiertos de fármacos para evitar este tipo de problemas, de esta forma nacieron los stents liberadores de fármacos (DES). Este tipo de stent es el más implantado actualmente por su gran mejora respecto a los BMS. Sin embargo, aún seguían presentando una serie de complicaciones debido a que son prótesis vasculares permanentes en el cuerpo. Entre otros factores, los DES causan restenosis, lo que provocaba que el paciente requiriese de una terapia antiplaquetaria continua a lo largo de su vida.

Con el objetivo de atacar los problemas que presentan los DES, el Grup de Recerca de 'Enginyeria Producte Procés i Producció (GREP) trabaja en un nuevo concepto de stents, los stents bioreabsorbibles (BRS).

El concepto existente detrás de esta idea es el siguiente:

La arteria coronaria debe de mantenerse abierta durante un periodo de tiempo suficiente para que remita la patología. Una vez curada la arteria, el stent se debe de degradar hasta su final desaparición.

Por todo lo comentado, el objetivo final de este trabajo consistirá en la fabricación de BRS de alcohol polivinílico (PVA) y el estudio de sus propiedades mecánicas mediante diferentes ensayos.

## CONCEPTOS PREVIOS

En este apartado se darán una serie de pautas para que el seguimiento de este trabajo sea sencillo y ameno para el lector, a la vez que se amplían ciertos conceptos mencionados durante la introducción. Por ello, se pone en contexto el marco en el cual se ha desarrollado este trabajo.

Como se ha mencionado anteriormente, la fabricación aditiva ha traído consigo toda una nueva metodología de trabajo y nuevas técnicas, que se ampliarán a continuación.

### 1. Fabricación Aditiva (FA)

La fabricación aditiva, también conocida como impresión 3D, es un proceso de fabricación revolucionario que permite la creación de objetos tridimensionales a partir de modelos digitales. La fabricación aditiva construye el objeto capa por capa, depositando material de forma sucesiva hasta obtener la forma deseada.

La FA ha ganado popularidad en los últimos años debido a su capacidad para crear objetos altamente personalizados, prototipos rápidos y geometrías complejas que serían difíciles o imposibles de lograr con métodos convencionales. Este proceso utiliza una amplia variedad de materiales, incluyendo plásticos, metales, cerámicas e incluso materiales biológicos, lo que le confiere una versatilidad única.

El proceso básico de FA implica la creación de un modelo digital en 3D utilizando software de diseño asistido por computadora (CAD). Este modelo se divide en capas ultradelgadas y se envía a una impresora 3D, que utiliza diferentes tecnologías para construir el objeto capa por capa. Algunas de las técnicas más comunes incluyen la deposición de material fundido (FDM), la sinterización láser selectiva (SLS), la estereolitografía (SLA), el Inkjetting o el Direct Ink Writing (DIW).

#### 1.1 Modelado por Deposición Fundida

El modelado por deposición fundida (FDM) es un proceso de fabricación aditiva en el que un fino filamento de un polímero alimenta una máquina donde un cabezal de impresión lo funde y lo extruye, con una boquilla, normalmente de diámetro de 0.25mm. Las principales ventajas de este proceso son que no se requiere un procesamiento posterior químico, no hay resinas para curar, una máquina menos costosa y materiales que dan como resultado un proceso más rentable. Las desventajas son que la resolución

sobre el eje Z, es baja en comparación con otros procesos de fabricación aditiva (0.25 mm), por lo que se necesita una superficie lisa, se requiere un proceso de acabado y es un proceso lento que a veces lleva días para construir piezas grandes y complejas. Para ahorrar tiempo, algunos modelos permiten dos modos; un modo completamente denso y un modo disperso que ahorran tiempo, pero obviamente reducen las propiedades mecánicas.

### 1.2 Sinterización Selectiva por Láser (SLS)

Este es un proceso de impresión tridimensional en el que se sinteriza o fusiona un polvo mediante la aplicación de un rayo láser de dióxido de carbono. La cámara se calienta hasta casi el punto de fusión del material. El láser fusiona el polvo en una ubicación específica para cada capa especificada por el diseño. Las partículas yacen sueltas en un lecho, que está controlado por un pistón, que desciende la misma cantidad de espesor de capa cada vez que se termina una capa.

Este proceso ofrece una gran variedad de materiales que se pueden utilizar: plásticos, metales, combinación de metales, combinaciones de metales y polímeros, y combinaciones de metales y cerámicas.

### 1.3 Estereolitografía (SLA)

La estereolitografía (SLA) es una de las tecnologías de impresión 3D más antiguas. Se originó en la década de 1980. En el proceso SLA, se utiliza un láser para solidificar capas de resina fotosensible líquida, que se curan bajo la luz ultravioleta. La tecnología SLA es especialmente adecuada para la producción de piezas de alta precisión y detalles finos, ya que las capas de resina se pueden solidificar con una precisión de hasta 0.1 mm. Además, la resina utilizada en el proceso SLA puede ser formulada para producir propiedades mecánicas específicas, lo que permite la fabricación de piezas con diferentes características físicas.

Aunque la tecnología SLA es muy precisa y eficiente, su principal limitación es la velocidad de impresión, ya que el proceso de solidificación de capa por capa puede ser lento en comparación con otras tecnologías de impresión 3D. Sin embargo, la tecnología SLA sigue siendo una opción popular para la producción de piezas de alta calidad y detalles finos en la industria de la fabricación aditiva.

#### 1.4 Ink Jetting

El Ink jetting es una técnica de fabricación aditiva que utiliza una impresora 3D para depositar pequeñas gotas de material fundido o líquido en capas muy finas, para construir objetos tridimensionales.

En el proceso de ink jetting, se utiliza una impresora 3D especializada que cuenta con cabezales de impresión que pueden controlar la dirección, velocidad y cantidad de material que se deposita en la plataforma de construcción. El material puede ser cualquier tipo de líquido o material fundido, como polímeros, cerámicas, metales y otros materiales.

El proceso de ink jetting comienza con la creación de un modelo 3D en un software de diseño asistido por computadora (CAD), que se divide en capas horizontales muy finas. Estas capas se envían a la impresora 3D, que utiliza los cabezales de impresión para depositar el material en la plataforma de construcción, capa por capa, hasta que se completa el objeto final.

#### 2. Direct Ink Writing (DIW)

El Direct Ink Writing (DIW) es una técnica que se basa en la deposición controlada de material, líquido o viscoso a través de una boquilla, en este caso concreto, se utilizará una boquilla especializada, la cual es capaz de extruir el material en forma de hilo o filamento. Esta, puede ser controlada mediante diferentes métodos, como el movimiento de la plataforma o la modificación de la velocidad de flujo del material.

Una de las ventajas del DIW, es que permite la impresión de objetos con una gran variedad de materiales, incluyendo polímeros, cerámicas, hidrogeles, materiales biocompatibles y otros materiales compuestos. Además, puede imprimir objetos con diferentes propiedades físicas, mecánicas, químicas y ópticas, lo que lo convierte en una técnica muy versátil [3].

Con relación a la fabricación de stents, permite la producción de estas estructuras tubulares con diferentes diámetros, longitudes y diseños, que potencialmente se podrían ajustar a las necesidades de cada paciente. Además, el DIW permite la producción de stents con diferentes propiedades mecánicas, como la flexibilidad y la resistencia a la tracción, simplemente ajustando los parámetros de impresión o la tinta que se utilice para dicha impresión.

Otra ventaja del DIW en la fabricación de stents es que se puede controlar la porosidad de la estructura del stent, lo que puede mejorar la biocompatibilidad y la permeabilidad

del dispositivo. La porosidad también puede permitir la liberación controlada de medicamentos, que puede ayudar a prevenir la formación de coágulos y la recurrencia de la obstrucción arterial.

El DIW ha sido la técnica utilizada para la fabricación de los stents que se presentarán a lo largo de este trabajo.

## 2.1 Tintas para el DIW

Tinta es el nombre que va a recibir la solución de material o materiales utilizados para la impresión. A diferencia de las tintas convencionales usadas típicamente en otros procesos de impresión, las utilizadas para el DIW, pueden estar compuestas por una gran variedad de materiales, como polímeros, metales, cerámicas o compuestos biológicos. Su composición variará en función de la aplicación y de las propiedades que se esperen obtener [4]. En función del origen de los componentes se pueden diferenciar tintas de origen natural y sintético:

-Naturales:

- Origen natural o derivados de la propia matriz extracelular.
- Altamente biocompatibles.
- Degradadas a través de procesos enzimáticos o químicos naturales.
- Contienen ligaduras naturales que favorecen las adhesiones celulares.
- No requieren modificaciones adicionales para favorecer el crecimiento ni la migración celular.

-Sintéticos:

- Son personalizables, adaptación de la bioquímica y de la mecánica a medida que se van haciendo pequeñas modificaciones.
- Mejores propiedades mecánicas.
- Más fáciles de procesar y de incluir en tecnologías de fabricación 3D.
- Se pueden fusionar con proteínas de la matriz extracelular.

Alternativamente, este tipo de tintas pueden ser complementadas con células en el campo de la ingeniería de tejidos. De esta forma nacen las biotintas, que a diferencia de las tintas convencionales utilizadas en la impresión en 3D, contienen células vivas y se utilizan para imprimir estructuras complejas de tejidos, órganos o dispositivos implantables en una estructura tridimensional precisa.

Este tipo de compuestos presentan un gran potencial para poder revolucionar todo el campo de la medicina regenerativa y de la ingeniería biomédica, gracias a la gran cantidad de prestaciones que ofrecen y todo ello en un entorno controlado y reproducible [5].

## 2.2 Alcohol Polivinílico (PVA)

El material del cual van a estar formados mayoritariamente los stents en este trabajo se trata del alcohol Polivinílico (PVA), el cual es un compuesto sintético. Es un polímero de alto grado de polimerización que se utiliza en una amplia variedad de aplicaciones en la industria como, por ejemplo: lentes de contacto blandas, gotas para los ojos, partículas de embolización, barreras de adhesión de tejidos y cartílago y menisco artificiales, así como su uso para la fabricación de dispositivos implantables como es el caso de los stents [6].

El grado de polimerización es una medida de la longitud de la cadena del polímero, y afecta las propiedades físicas del material. El PVA se puede producir en diferentes grados de polimerización, que van desde unos pocos cientos hasta varios miles de unidades de acetato de vinilo.

Una de las propiedades más destacables de este material es su solubilidad en agua lo que lo hace ideal para este tipo de aplicaciones, destacar que es un material no tóxico y seguro para la salud humana. Es un polímero biocompatible a la vez que biodegradable lo que lo ha convertido en un compuesto muy utilizado en las industrias farmacéutica, biomédica y alimentaria.

En cuanto a sus propiedades destacan también su alta adhesión, su capacidad de emulsión y de formación de películas, baja adsorción de proteínas que dan como resultado una baja adhesión celular. Presenta también alta resistencia y flexibilidad [7]. Estas propiedades mecánicas pueden ser potenciadas con un tratamiento térmico que cataliza los enlaces entre las cadenas del material. Este post tratamiento puede ser usado, por ejemplo, en los stents fabricados para incrementar sus propiedades para posteriormente compararlos con aquellos que no son tratados.

## 3. Stents

Ampliando la historia que han tenido los stents, se pueden apreciar, como ya se ha mencionado anteriormente, 3 cambios o fases de evolución [8].

Como ya se ha comentado, los stents son implantes tubulares para dar a las arterias estenóticas u otros conductos no vasculares, una resistencia mecánica hasta que se elimine el riesgo de cierre total o parcial provocado por una enfermedad coronaria.

Existen dos grupos de stents: los autoexpandibles y los stents expandibles con balón. Los BMS solían estar hechos de acero inoxidable y aleaciones de cobalto-cromo (CoCr) en el caso de los stents expandibles con balón [9]. Para los autoexpandibles se solía utilizar aleaciones de níquel-titanio (nitinol) [10]. Su implantación, se consideró un punto de inflexión en el campo de la cirugía, ya que tenía una serie de desventajas, como un mayor riesgo de trombosis y restenosis. Durante los procedimientos de colocación del stent, es muy probable que ocurran lesiones intravasculares que conduzcan a una reestenosis intra-stent (ISR).

La ISR es la principal causa de obstrucción arterial con el tiempo, y la pérdida de permeabilidad de la arteria provoca posteriormente el fallo del stent. Los eventos en cascada que conducen a la pérdida de la permeabilidad de la arteria son los siguientes:

El endotelio vascular disfuncional causa directamente la ISR, y esto comienza a ocurrir cuando hay una falta de propiedades antitrombóticas y antiaterogénicas. La disfunción de la arteria en la supresión de la proliferación de las células del músculo liso vascular (VSMC) hace que las VSMC crezcan demasiado hacia el interior del vaso sanguíneo. Esto da como resultado el bloqueo del vaso con el tiempo.

El uso temprano de DES fue un método eficaz para disminuir la tasa de reintervención, que se debió a la liberación de fármacos antiproliferativos o inmunosupresores en el sitio de la lesión vascular. Esta técnica ha superado a los BMS en la reducción de la proliferación neointimal y la reestenosis según los estudios clínicos. A pesar de todos los hechos anteriores, los DES de primera generación se desvían de los estándares médicos actuales. Los eventos clínicos graves ponen en duda la eficacia de los DES en términos de seguridad a largo plazo, con mayores riesgos de trombosis tardía. Se han investigado algunos problemas técnicos de los DES entre los que destacan:

1. La endotelización retardada provocada por los fármacos administrados localmente.
2. La trombogenicidad inherente del stent como dispositivo extraño al sistema inmunitario.
3. La hipersensibilidad y reacciones inflamatorias como resultado, ya sea debido a la estructura a base de metal y/o revestimientos poliméricos decorados en la superficie del stent para transportar agentes terapéuticos.

## FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

4. Cantidad insuficiente de fármaco además de falta de liberación sostenida del fármaco.
5. Posible desplazamiento del stent.

Como último avance en la fabricación de estos dispositivos, se está trabajando en los stents bioreabsorbibles (BRS). Son capaces de solucionar la gran mayoría de complicaciones que presentaban sus predecesores, a la vez que una vez realizado su cometido se diluyen en la sangre para su posterior eliminación de nuestro organismo.

## ESTADO DEL ARTE

Los stents cardiovasculares se implantan a menudo durante intervenciones coronarias percutáneas, procedimiento estándar para el tratamiento de patologías cardíacas [11]. La finalidad de los stents cardiovasculares es abrir y ensanchar las arterias obstruidas. En la actualidad, el estándar de referencia son los stents liberadores de fármacos (DES) [12].

Estos stents son metálicos recubiertos de polímeros liberadores de fármacos.

Sin embargo, está surgiendo una nueva tendencia que busca la disolución del stent coronario una vez cicatrizada la arteria. Se denominan stents biorreabsorbibles (BRS) [13]. Hasta la fecha, la fabricación de stents se ha realizado normalmente mediante corte por láser [14]. Sin embargo, con la aparición de la fabricación aditiva y la transición a los stents biorreabsorbibles, el futuro de los stents podría hacer una nueva transición hacia la impresión 3D.

Las tecnologías de fabricación aditiva ofrecen un sistema de fabricación sencillo, sin post procesamiento adicional, con gran eficacia para adaptarse a geometrías complejas [15]. Además, con la inminente llegada de la medicina personalizada en un futuro reciente, la impresión 3D podría ser fundamental para la industria farmacéutica.

Guerra et al. fueron pioneros en la impresión 3D de stents tubulares mediante la tecnología de modelado por deposición fundida [16]. A partir de aquí, la impresión 3D de stents se ha diversificado desde la estereolitografía, el sinterizado láser, la deposición de tinta, etc [17],[19]. Entre estas tecnologías, la deposición de tinta ofrece una solución atractiva debido a la flexibilidad que ofrece en términos de personalización de la tinta.

El único requisito es encontrar un disolvente para los polímeros que se vayan a utilizar. Una vez disueltos en la tinta, pueden añadirse factores radiopacos o fármacos, para la liberación de fármacos o para añadir valor a los stents [18]. En la actualidad, los stents fabricados mediante la técnica de DIW por colada con disolvente utilizan copolímeros como PLLA y PCL.

Sin embargo, el disolvente utilizado para la disolución del polímero es el cloroformo. Aunque este compuesto se elimina mediante tratamiento térmico, la necesidad de encontrar alternativas más biocompatibles es alta.

El PVA es un biomaterial hidrosoluble cuya solubilidad ha sido estudiada por diferentes autores. Normalmente, su solubilidad depende del peso molecular. Sin embargo, a largo plazo se pueden conseguir estructuras estables aumentando el grado de cristalinidad [20]. Estos métodos de reticulación pueden llevarse a cabo por métodos químicos, comúnmente

reticulados con formaldehído o glutaraldehído [21]. Además, también se pueden utilizar métodos físicos, como la congelación-descongelación o el tratamiento térmico [22]. Estos métodos dan lugar a estructuras temporales insolubles en agua que se han estudiado anteriormente para aplicaciones biomédicas [23].

Más concretamente, se han utilizado en aplicaciones en el campo de los dispositivos médicos debido a su biocompatibilidad y a sus especiales características de biodegradación [24].

Además, como el PVA ofrece un perfil de tensión-deformación no lineal notablemente similar al de las arterias porcinas, se ha utilizado ampliamente en el campo cardiovascular [25].

Partiendo de esta propiedad, otros grupos de investigación intentaron fabricar stents cardiovasculares trenzando hilos de PVA. Concluyeron en una proliferación positiva de fibroblastos a las 72h [26]. Se realizaron otros estudios utilizando los stents de PVA incrustados subcutáneamente en ensayos in vivo.

El estudio sugirió que los stents de PVA no eran tóxicos y eran biocompatibles, ya que a los 28 días mantenían su forma, lo que indicaba una buena respuesta biológica [24].

Por lo comentado anteriormente, el PVA podría ser un candidato prometedor para la fabricación de estos dispositivos, ya que, si se consigue un alto nivel de cristalinidad, ofrece un UTS dos veces mayor que el PLA [27].

Este factor podría ser crucial porque un inconveniente clave de los BRS son las bajas propiedades mecánicas de los polímeros utilizados.

Esto significa que puede soportar una tensión dos veces superior a la del polímero más utilizado para la fabricación de BRS. Además, se puede aumentar por ciclos de temperatura repetidos. Por ejemplo, la congelación a  $-20^{\circ}\text{C}$  seguida de descongelación a  $23^{\circ}\text{C}$  [25].

Además, el PVA es un polímero sujeto a hidrólisis dentro del cuerpo, por lo que podría utilizarse con fines de liberación de fármacos. Ensayos de liberación de fármacos con películas de PVA han descubierto que la liberación del fármaco se puede controlar mediante el grado de reticulación del polímero [28].

Este trabajo presenta la fabricación de stents con el fin de proporcionar una alternativa al cloroformo con la técnica de Direct Ink Writing. A la vez, presenta la fabricación de stents de PVA a partir de una solución acuosa.

Se estudiaron también las propiedades mecánicas y de degradación del material por este método.

## FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

Al mismo tiempo, se ha optimizado la impresión de diferentes geometrías y se han evaluado diferentes parámetros de expansión o resistencia a la compresión. Por último, el material se ha esterilizado de 2 métodos diferentes para su posterior estudio y comparación.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 1. Acondicionamiento de la impresora

Se requiere adaptar la impresora a una nueva jeringa compatible con el uso de puntas Luer Lock G20. De esta manera, se hipotetiza que la presión que podrá ejercer el émbolo a la aguja será mayor y podrá extruir una tinta en base de PVA para la fabricación de stents cardiovasculares.

### 2. Diseño de morfologías

Se diseñarán stents con la geometría Diamond Cell, con variaciones de 6, 8 y 10 celdas, con su posterior traducción a código G. La hipótesis es que las diferentes geometrías resultarán en diferentes resultados experimentales en los ensayos de los stents (compresión y expansión).

### 3. Diseño de código G

Se ha de programar todo un código en un lenguaje que la impresora comprenda en el que se le irán indicando todos los parámetros para la impresión. Por ello, se debe de programar 3 códigos para las diferentes morfologías de 6, 8 y 10 celdas. Se espera que al introducir mayor cantidad de recorrido en el código G, los stents quedaran más compactos.

### 4. Optimización de la tinta

Se ha de conseguir una tinta con un porcentaje de PVA óptimo para la fabricación de stents. Siguiendo la hipótesis de que se puede encontrar una tinta favorable para la fabricación de stents con el sistema del GREP.

### 5. Métodos de esterilización y post tratamiento

Los stents se han de esterilizar de 2 formas diferentes: utilizando Etanol o con el método autoclave. Se estudiará el impacto del método de esterilización en la degradación y absorción de agua, ya que se espera que se obtengan cambios significativos en el material.

### 6. Optimización de los parámetros de impresión

Se han de encontrar los parámetros de impresión más favorables para nuestra aplicación. Se hipotetiza que se puedan conseguir unos parámetros de impresión para la fabricación de stents de las medidas seleccionadas en la tabla 1.

## FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

### 7. Producción de stents para ensayos

Se deberán de producir un total de 5 stents para cada uno de los ensayos a los que serán finalmente sometidos: expansión y compresión. Por lo tanto, la hipótesis final es que el sistema diseñado a lo largo del trabajo (impresora, tinta y parámetros) será capaz de fabricar stents cardiovasculares con las geometrías diseñadas para el ensayo de los stents a diferentes pruebas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### 1. Acondicionamiento de la impresora

El modelo anterior no era capaz de extruir PVA a las concentraciones deseadas. La tecnología DIW requiere soluciones muy viscosas para mantener la forma, sobre todo en superficies tubulares. Una de las primeras adaptaciones fue la creación de un nuevo émbolo adaptable capaz de soportar y ejercer una presión suficiente para extruir el material (Figura 1). Para ello, se diseñó un nuevo extrusor que permitiera la incorporación de jeringas con punta LUER LOCK. El modelo de extrusor se adaptó para poder imprimir con el modelo de jeringa LUER LOCK TIP de 1 ml de BD (BD, EE. UU.). Su diseño fue realizado mediante el software de SolidWorks para su posterior impresión y adaptación en la impresora.

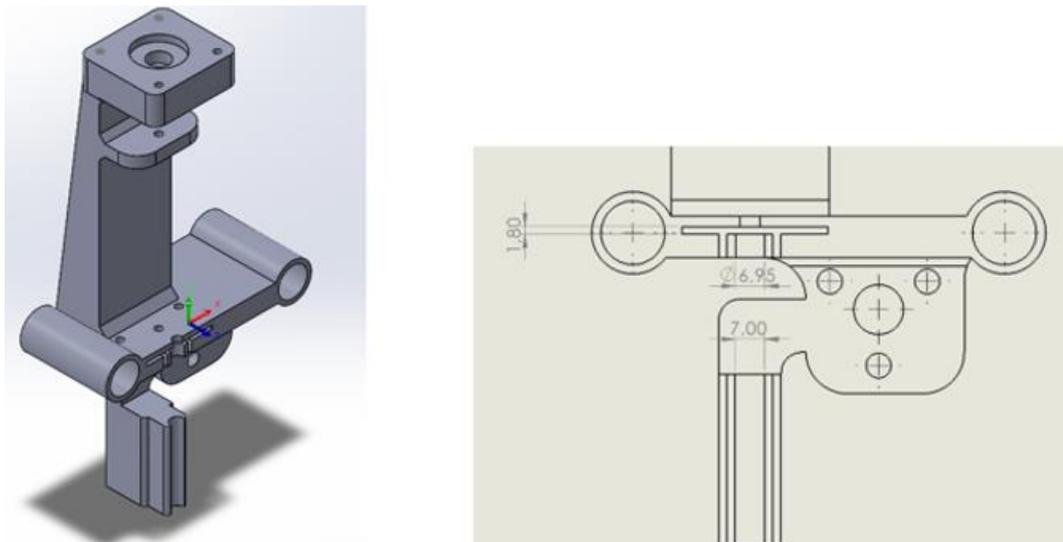


Figura 1 Plano y diseño 3D del nuevo émbolo

Esta modificación, permitió la transición hacia una nueva serie de jeringas y agujas, las cuales aportaban una mayor precisión a la hora de depositar el material. Inicialmente, se utilizaban agujas del tipo LUER, con las que como ya se ha comentado, la extrusión de PVA era prácticamente imposible y con una precisión nula. Se hizo una transición hacia agujas de tipo LUER LOCK, las cuales se podían ajustar mejor a la jeringa gracias a su mecanismo de enrosque.

Estas nuevas agujas si eran capaces de soportar la extrusión del PVA, además aportaban otro beneficio, al presentar una punta de menor diámetro permitían una mayor precisión y

## FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

aportaban mayor estabilidad mientras la impresión estaba en curso.



Figura 2 Evolución de las agujas utilizadas en la impresión

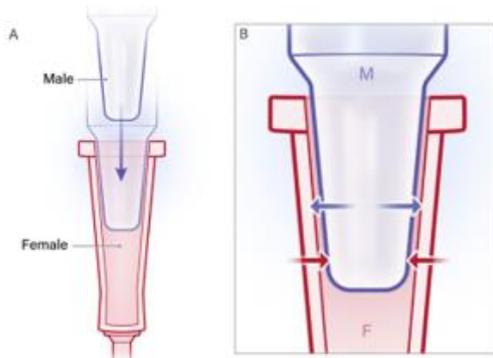


Figura 3 Manipulación agujas LUER

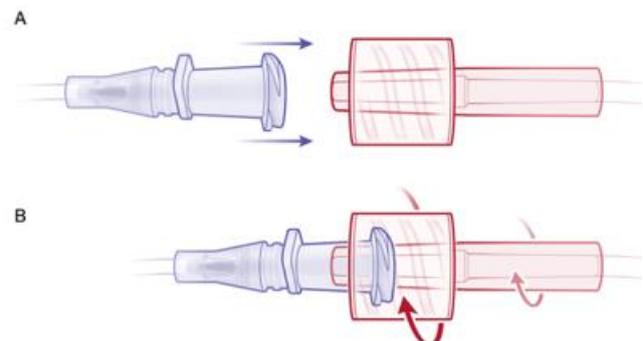


Figura 4 Manipulación agujas LUER LOCK

Otra de las adaptaciones realizadas ha sido la modificación del soporte en el eje W (Figura 6). Este se trata del eje correspondiente a la base donde se extrude el material para la fabricación de stents. Este eje va a estar sometido a un movimiento de rotación a medida que la impresión avanza, permitiendo así la deposición correcta del material y facilitando el proceso de construcción de la geometría del stent.

## FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

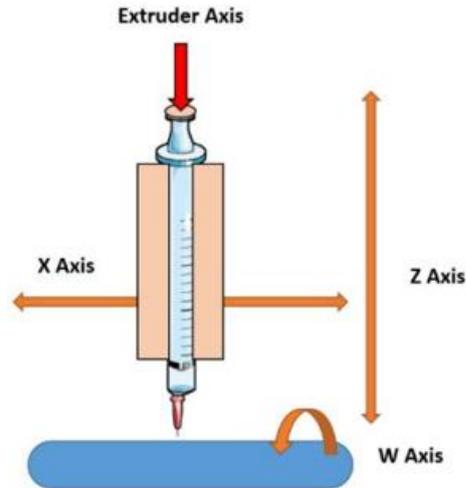


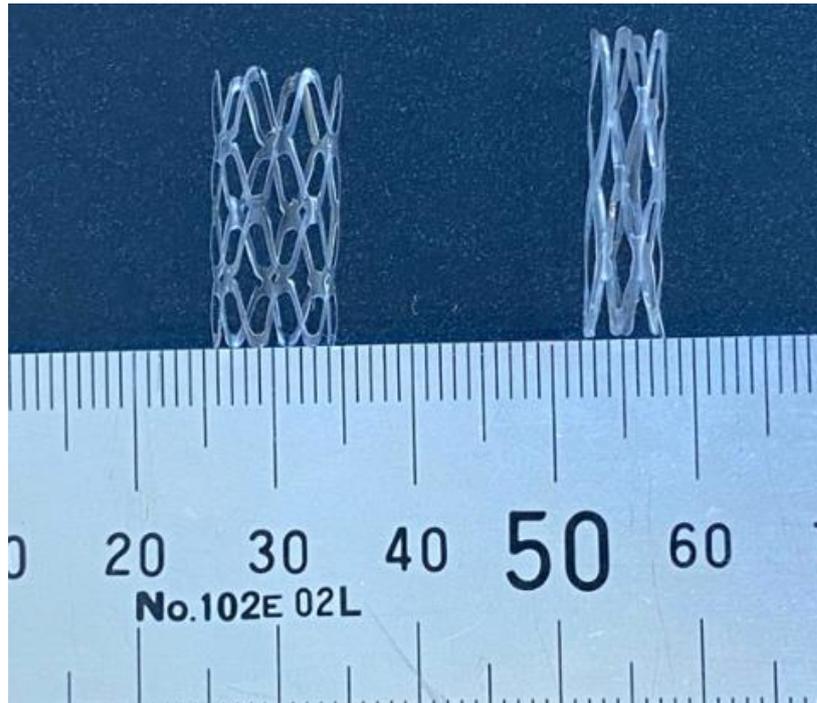
Figura 5 Metodología conceptual de la impresora



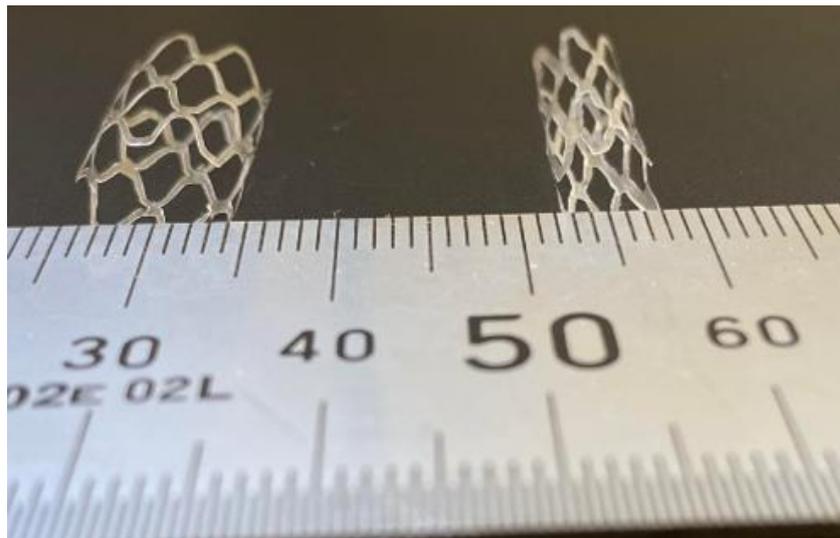
Figura 6 Detalle del eje W de la impresora

El modelo anterior de la impresora estaba adaptado para imprimir stents con 8 mm de diámetro. No obstante, los stents cardiovasculares comerciales tienen un diámetro inferior (3-5 mm). En busca de recrear y mejorar estos prototipos y adaptarlos en mayor medida a lo que existe en el mercado, se ha hecho una adaptación de la impresora que permite la creación de stents de 5 mm de diámetro.

FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES



*Figura 7 Comparativa stents 8 vs 5 mm*



*Figura 8 Comparativa stents 8 vs 5 mm*

Este cambio traía asociado la modificación de toda la base de la impresora, y para ello se diseñó de nuevo con SolidWorks un nuevo soporte, figura 9. Con esta modificación se buscó también que este eje presentase una mayor estabilidad y que las barras en las cuales se deposita el material oscilasen lo menos posible.

# FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

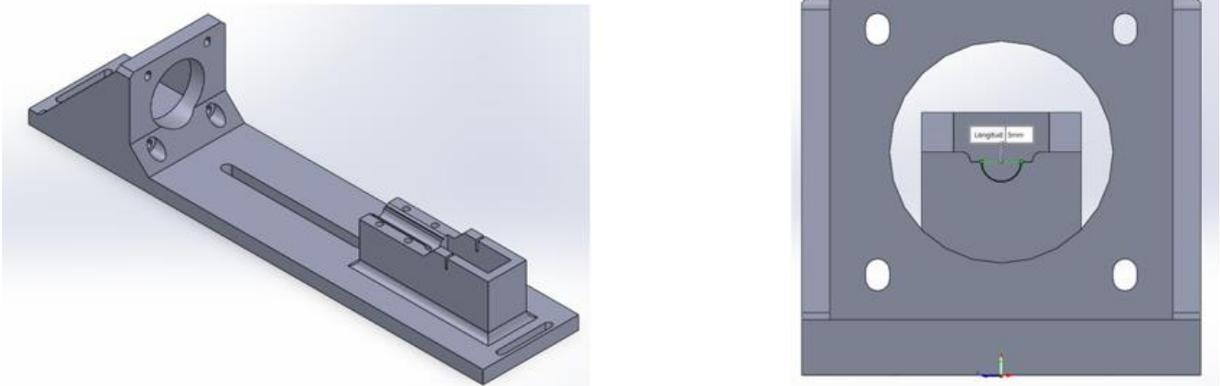


Figura 9 Diseño 3D del nuevo soporte

## 2. Diseño de código G

Una vez adaptada físicamente la impresora para la extrusión de PVA, fue necesario desarrollar un software que soportara todos estos nuevos cambios. Se diseñó un nuevo código G con las nuevas medidas y distancias de las modificaciones mencionadas en el apartado anterior. A lo largo del código se buscó la integración de las morfologías de los diferentes modelos de stents con los cambios implementados en el mecanismo de impresión.



Figura 10 Comparativa de la diferencia entre las barras utilizadas en el eje W antes y después de la modificación

## 3. Diseño de morfologías

El modelo de stent de referencia seleccionado para este trabajo fue el de stent de celda cerrada en forma de diamante, a partir del cual se obtuvieron un total de 3 geometrías diferentes: 6, 8 y 10 celdas.

FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

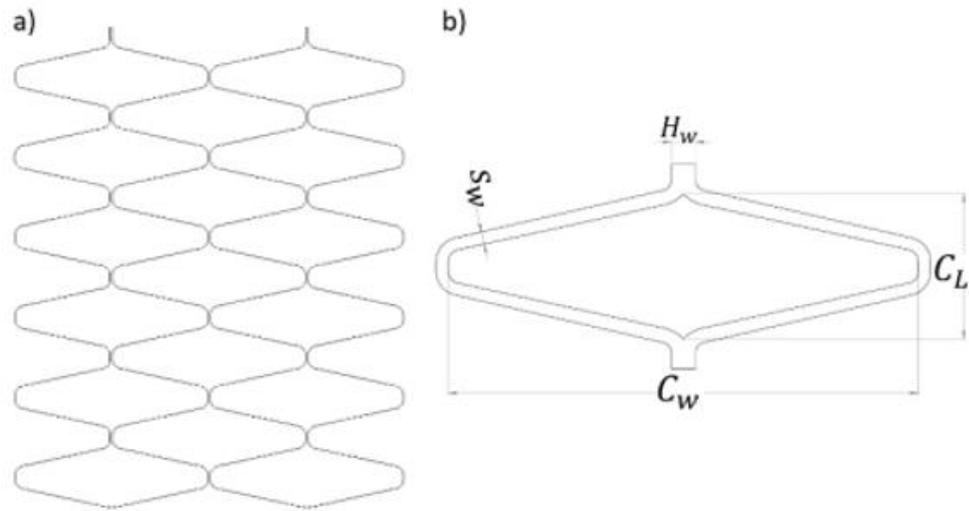


Figura 11 a) Diseño completo de la forma de la geometría del stent b) Geometría de la celda del stent



Figura 12

Además, la Tabla 1 muestra los parámetros detallados de diámetro interior ( $I\phi$ ), número de celdas (NC), ancho del puntal (SW), ancho de la bisagra (HW), ancho de la celda (CW) y longitud de la celda (CL).

**Tabla 1:** Parámetros teóricos de los stents

$I\phi$ (mm)	NC	$S_w$ ( $\mu\text{m}$ )	$H_w$ ( $\mu\text{m}$ )	$C_w$ ( $\mu\text{m}$ )	$C_L$ ( $\mu\text{m}$ )
5	6	473.51 $\pm$ 91	1671.21 $\pm$ 111	8648.79 $\pm$ 177	1565.65 $\pm$ 199
5	8	617.60 $\pm$ 83	2684.01 $\pm$ 328	4302.10 $\pm$ 393	801.82 $\pm$ 132
5	10	641.15 $\pm$ 65	3263.70 $\pm$ 367	3135.78 $\pm$ 311	753.10 $\pm$ 105

#### 4. Optimización de la tinta

##### 4.1 Formulación

La obtención de una solución en base PVA (datos del PVA, Tabla 2) con características óptimas que permitiera fabricar stents y facilitara la extrusión era un factor determinante.

Para ello se ha seguido un proceso de acotación hasta encontrar la concentración definitiva de la tinta. Tras consultar la bibliografía, se observó que las concentraciones de PVA con mayor porcentaje de material daban lugar a las mejores propiedades mecánicas. Las concentraciones de hidrogeles de PVA duro se situaron entre el 50 y el 80 %. Por esta razón se prepararon estas soluciones y se analizó su estabilidad a temperatura ambiente. En esta primera serie de experimentos se observó que la concentración debía reducirse, por lo que se repitió el proceso del 30 al 50 %. Después del screening se obtuvo que la que tenía unas características más interesantes para nuestra aplicación era la del 30 % pero la diferencia entre ellas era menor que en el caso anterior.

Finalmente se acotó aún más el abanico de concentraciones y se hicieron 2 disoluciones: 25 y 28%.

##### 4.2 Fabricación

Para la producción de la tinta, se disolvió PVA (Sigma-Aldrich, USA), figura 13, con Agua Mili-Q (Sigma-Aldrich, USA), ambos compuestos con la cantidad precisa para obtener la concentración deseada. Una vez efectuada la disolución, se depositó en un agitador magnético (LabBox H20, ES), figura 14, a una temperatura aproximada de 170°C.

# FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

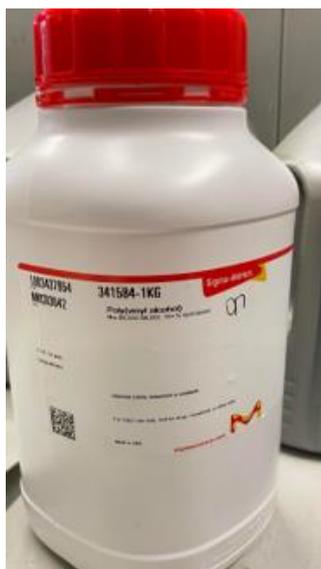


Figura 13 PVA



Figura 14 Agitador magnético

**Tabla 2:** Propiedades PVA

Densidad del material	Temperatura de transición vítrea	Módulo de elasticidad a la tracción	Esfuerzo de tracción a la rotura
1,19 g/cm <sup>3</sup>	85 °C	3860 MPa	78 MPa

## 5. Métodos de esterilización y post tratamiento

Una vez fabricados los stents, han sido sometidos a un tratamiento de esterilización. Se ha decidido realizar 2 tipos diferentes de este tratamiento:

1. Etanol: Se utilizó el protocolo estandarizado de esterilización del laboratorio de biología molecular. Este consiste en la inmersión del stent durante 24 h en etanol puro (Sigma Aldrich, USA) y subsiguendo tratamiento a la luz UV 30'.

2. Autoclavado: Es uno de los métodos más utilizados para la esterilización en entornos médicos, de investigación y de la industria alimentaria. Este método utiliza vapor de agua a alta presión y temperatura para matar microorganismos presentes en los objetos a esterilizar.

Este proceso presenta diferentes etapas que se deben seguir rigurosamente para obtener el resultado deseado. Estas etapas son las siguientes:

## FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

1.Preparación: Los objetos a esterilizar se colocan en una cámara de autoclave previamente limpiada y verificada.

2.Carga: Una vez que los objetos están en la cámara, se cierra la puerta y se inicia el ciclo de autoclavado. El autoclavado se carga con agua hasta el nivel indicado en el manual del equipo.

3.Ciclo de vacío: Antes de comenzar el ciclo de autoclavado, se realiza un ciclo de vacío para eliminar el aire de la cámara y asegurarse de que el vapor de agua penetre adecuadamente en los objetos.

4.Calentamiento: Una vez que se ha completado el ciclo de vacío, se inicia el calentamiento. La temperatura dentro de la cámara aumenta gradualmente.

5.Tiempo de esterilización: Una vez que se alcanza la temperatura deseada, se mantiene durante un tiempo de esterilización específico para asegurar que los microorganismos sean eliminados

6.Enfriamiento: Una vez que se completa el tiempo de esterilización, se reduce la temperatura de la cámara mediante la liberación de vapor o agua fría. Este proceso de enfriamiento es importante para evitar la deformación de los objetos y permitir su manejo seguro.

7.Descarga: Una vez que la cámara se ha enfriado lo suficiente, se abre la puerta y se retiran los objetos esterilizados. Es importante manejarlos con cuidado y verificar que estén secos antes de su uso o almacenamiento.

En este caso concreto se alcanzó una temperatura de 121 grados centígrados seguido de un ciclo de esterilización de 15 minutos para finalizar con un ciclo de secado de 30 minutos.

FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES



Figura 15 Máquina de autoclavado

Otro tratamiento al cual fueron sometidos una parte de los stents, fue un tratamiento térmico, el cual potencia las propiedades mecánicas [29] de los mismos, para de este modo poder compararlos con los que no han pasado por este tipo de tratamiento. El tratamiento térmico consistirá en un total de 120 minutos a 80 grados centígrados en un horno de cocción programable (Formlabs,USA), figura 16.



Figura 16 Horno Formlabs

## 6. Optimización de los parámetros de impresión

Los parámetros a tener en cuenta a la hora de imprimir, en este caso fueron la velocidad a la que se movería la aguja a lo largo del eje W y la cantidad de material extruido por la misma.

Para encontrar los parámetros óptimos, se realizó un diseño de experimentos (DOE) mediante la realización un script en código G, en el que se ordenaba a la impresora realizar un total de 4 líneas. Cada una de ellas con una variación de velocidad, proceso que debía repetirse en 4 ocasiones, aunque en cada una de ellas también se modificaba el nivel de extrusión, con el fin de evaluar la relación entre los parámetros de impresión y las características morfológicas de los stents. Se utilizaron los siguientes parámetros: velocidad de impresión (PS: 100 – 400 mm/min) y caudal (FR: 100 - 200 mm/min).

Para analizar estos datos, se diseñó una plataforma con Solidworks desde la que se fotografiaría cada una de las líneas desde una posición fija para su posterior análisis mediante técnicas de imagen con la plataforma Matlab.

## 7. Ensayos realizados

### 7.1 Ensayo de Expansión

Se diseñó una herramienta que aumentaba progresivamente el diámetro del stent para visualizar la capacidad de expansión de los stents. La herramienta comenzó en el diámetro de fabricación del stent. (5 mm) y aumenta gradualmente, 0.5 mm por cada paso. Todos los stents fueron insertados en el lado proximal y por un movimiento de rotación se movieron a los diámetros superiores. Estos se ampliaron al paso anterior al fallo. Un ejemplo del procedimiento es mostrado en la figura 17.

Luego se retiró el stent y al cabo después de 30 y 300 segundos se midió el retroceso con un micrómetro Micromar 40EWV (Mahr, Alemania), figura 20.

FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES



Figura 17 Ensayo de Expansión



Figura 18



Figura 19

## FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES



Figura 20 Micrómetro utilizado para medir la expansión



Figura 21 Medición de la expansión utilizando el micrómetro

### 7.2 Ensayo de compresión

La resistencia radial de los stents tras la carga de everolimus se analizó mediante un ensayo de resistencia a la compresión en placa paralela. Los stents se comprimieron utilizando un reómetro (Discovery HR-2, TA instruments, EE. UU.) equipado con una célula de carga de 50 N, haciendo avanzar la placa superior hacia la inferior a una velocidad de 1 mm/min siguiendo la norma ISO 25539- 2. La fuerza radial se anotó al 50% de reducción del diámetro y se normalizó por la longitud del stent (N/mm). Utilizando el diámetro final y el inicial, se calculó la recuperación elástica de los stents como su relación, en porcentaje.

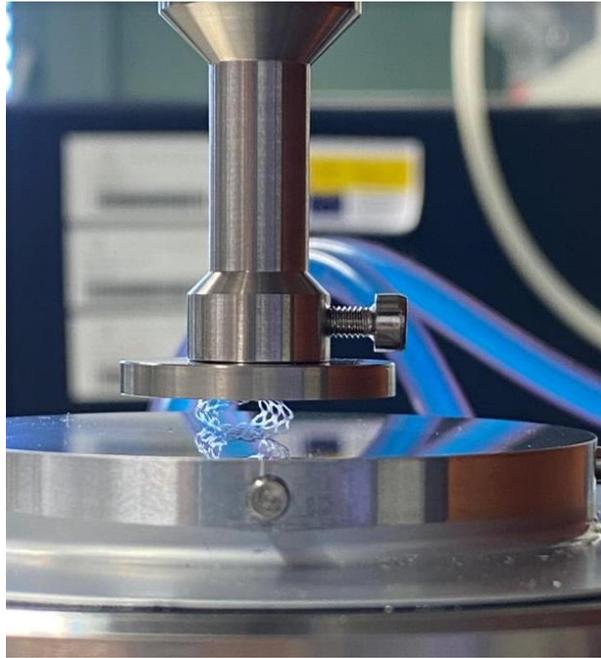


Figura 22 Ensayo Compresión

### 7.3 Ensayo de degradación

Se fabricaron probetas de 8 x 2 mm. Las muestras se pesaron con una balanza analítica ED224S de Sartorius (Sartorius, Göttingen, Alemania), y se transfirieron a placas de cultivo celular (Fig 24) no adherente de 24 pocillos (Sarstedt, Alemania). Se añadió 1 mL de PBS en cada pocillo y se mantuvieron en la incubadora durante 1h, 3 h 30 min, 1 día, 4 días y 7 días. La absorción de agua y la pérdida de peso se evaluó pesando las muestras en una balanza de pesaje (Mettler Toledo Sartorius 2 MP Scale, USA) teniendo en cuenta el peso original de la muestra tras el proceso de postratamiento ( $W_0$ ), el peso de la muestra húmeda/seca ( $p/p$ ), y el peso residual tras la degradación una vez secada completamente ( $W_d$ ) en un horno (Formlabs, USA) a 80°C durante 120 minutos . La tasa de absorción de agua,  $W_a\%$ , se evaluó con la ecuación, ecuación 1:

$$\text{Ecuación 1} \quad W_a \% = \frac{W_w - W_d}{W_d} * 100$$

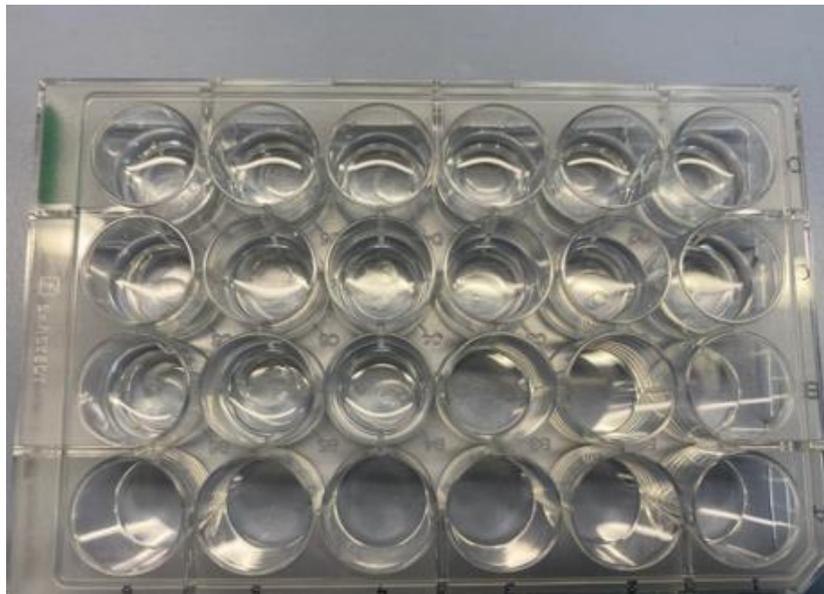
El porcentaje de pérdida de peso,  $W_L\%$ , se estimó mediante la ecuación, ecuación 2:

$$\text{Ecuación 2} \quad W_L \% = \frac{W_0 - W_d}{W_0} * 100$$

## FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES



*Figura 23 Probetas PVA para ensayo degradación*



*Figura 24 Placa de cultivo con las probetas*

### 7.4 DMA

Para realizar el análisis DMA se utilizó un Mettler Toledo DMA/SDTA 861 equipado con herramientas de doble voladizo. La prueba se realizó con una precarga de 1 N y una frecuencia de 1 Hz. Las muestras se calentaron de 0 a 230 °C o ruptura de la probeta a 5 °C/min en atmósfera de aire.

## RESULTADOS

### 1. Resultados ensayo expansión

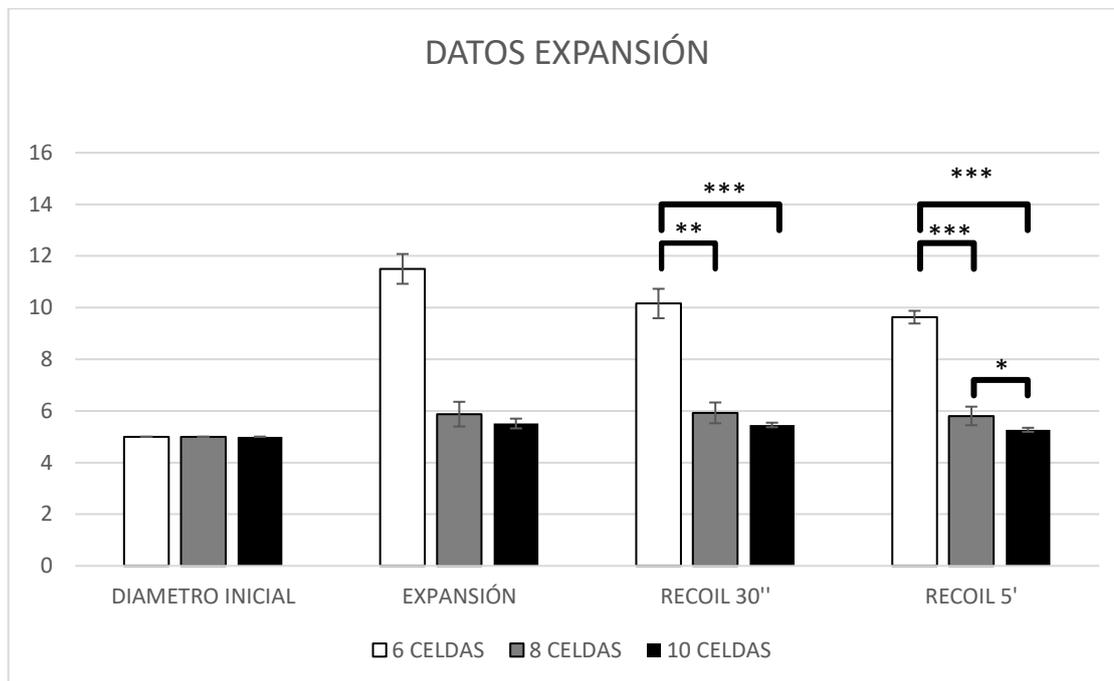


Figura 25 Gráfico del ensayo de expansión

Todos los stents se sometieron con éxito a la prueba de expansión radial. En algunos casos, incluso se llegó a alcanzar el máximo nivel de expansión de la prueba por lo que tuvo que diseñarse un nuevo instrumento con un diámetro inicial de 8 mm y uno final de 13 mm que permitiese seguir expandiendo los stents. Se observó que los stents con la morfología de 6 celdas fueron los que mayor expansión alcanzaron, llegando a un incremento del 120 % con respecto al diámetro original. También se apreció que esta misma morfología era la que mayor recoil presentaba tanto a los 30 segundos como a los 5 minutos. Los stents de 8 y 10 celdas presentaron valores menores de expansión con unas medias respectivas de 5.875 y 5.513 mm de promedio, pero a su vez un menor recoil a los 30 segundos y a los 5 minutos, lo que sugiere que mantendrán su forma a medida que pase el tiempo.

### 2. Resultados ensayo compresión

El ensayo de compresión al que fueron sometidos los stents se desarrolló siguiendo la normativa de laboratorio. A pesar de no obtener diferencias significativas los resultados obtenidos muestran que los que mejor resistencia a este tipo de ensayo presentaban eran los de 8 celdas, seguidos de los de 2 capas con una morfología de 6 celdas.

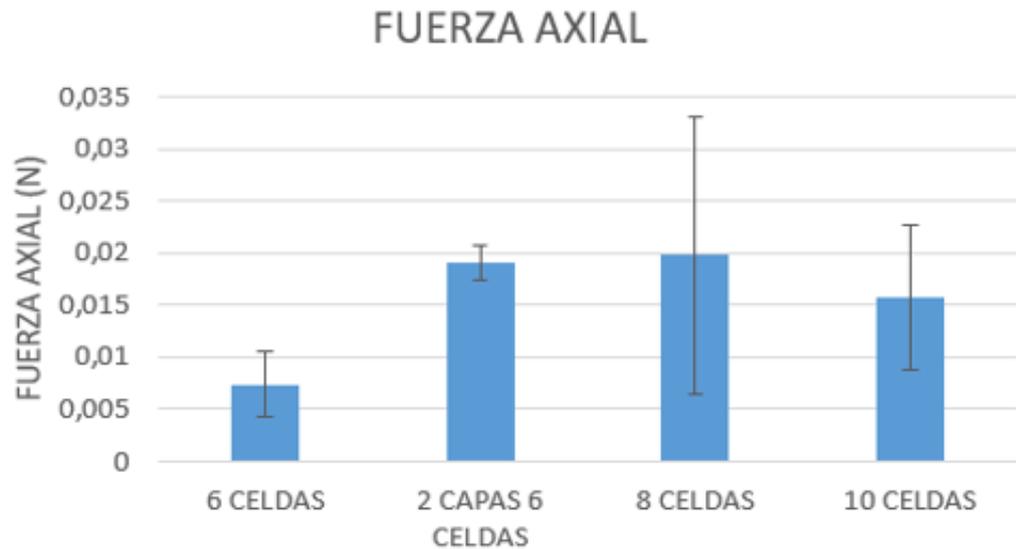


Figura 26 Gráfico de fuerza axial del ensayo de compresión

Otro de los parámetros estudiados ha sido el porcentaje de recuperación elástica de los stents fabricados. Estos resultados no muestran diferencias significativas, no obstante, en la Figura 27 se puede observar que tanto los de 8 como 10 celdas presentan un porcentaje en torno al 80%, los de 2 capas con morfología de 6 celdas un valor mayor alcanzando un máximo del 85%, mientras que los de 1 sola capa se convirtieron en los que presentaban un menor porcentaje cuyo valor es del 66%.

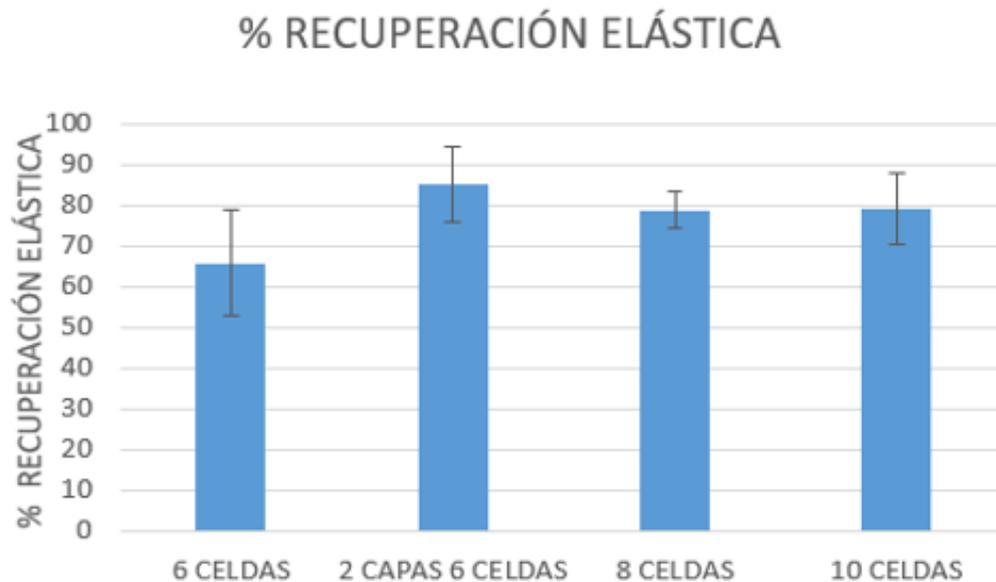


Figura 27 Gráfico recuperación elástica ensayo compresión

### 3. Resultados ensayo degradación

A las probetas utilizadas para este ensayo una vez esterilizadas, se procedió a retirarles el exceso de PBS no absorbido por las mismas, para posteriormente realizar el estudio de los siguientes parámetros: Tasa de absorción de agua  $W_A$  (%) y el porcentaje de pérdida de peso.

Del primer gráfico, se puede apreciar que los stents esterilizados con etanol, presentan un mayor porcentaje de absorción de PBS en comparación a los esterilizados con el método de autoclave ( $p=0.012$  a 4 días). Tras las 24 primeras horas los stents tratados con etanol desarrollan una tendencia lineal en la que no absorben más PBS y se estabilizan los valores. Caso contrario a los tratados con el método de autoclave, los cuales tras las primeras 24 horas presentan un incremento de la absorción. Sobre todo, es durante las primeras horas donde se observan diferencias significativas entre 1h y 3,5 h tanto en las muestras esterilizadas con etanol como con autoclave ( $p<0,05$ ).

En líneas generales se puede concluir que las probetas esterilizadas con etanol tienen un mayor porcentaje de absorción que las esterilizadas con el método de autoclave.

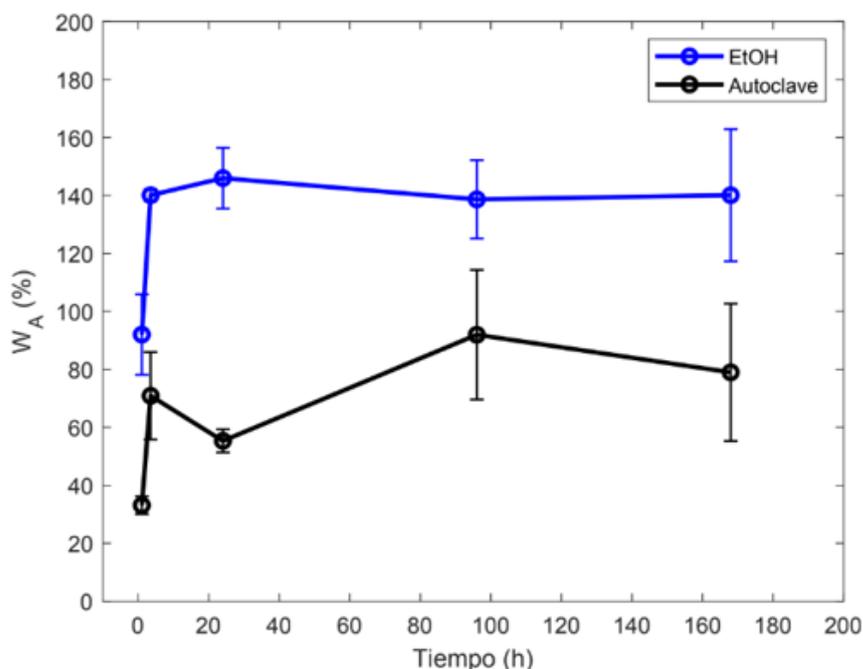


Figura 28 Gráfico % Absorción

El otro parámetro estudiado se trataba del porcentaje de pérdida de peso. Se puede concluir en que existe una ligera degradación, la cual puede ser observada en la figura 29 con un decremento de los valores, aunque ambos métodos presentaron resultados muy similares.

## FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

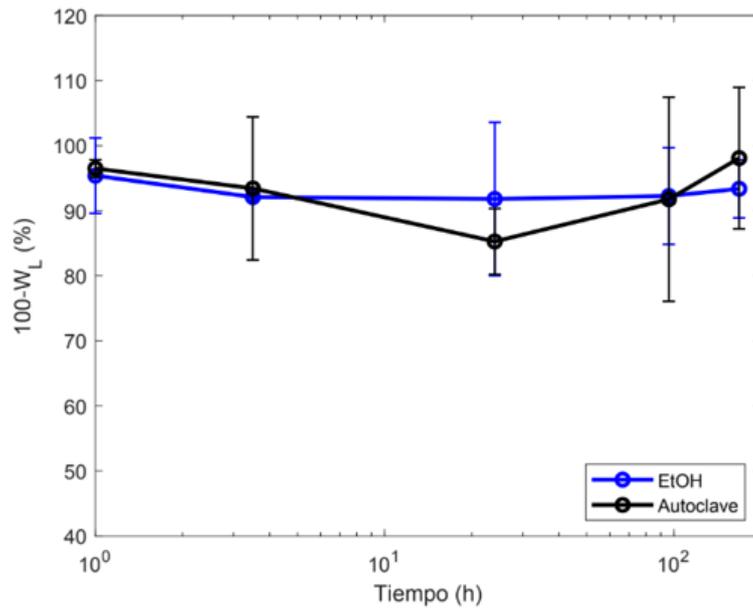


Figura 29 Gráfico % Pérdida de peso

### 4. Resultados DMA

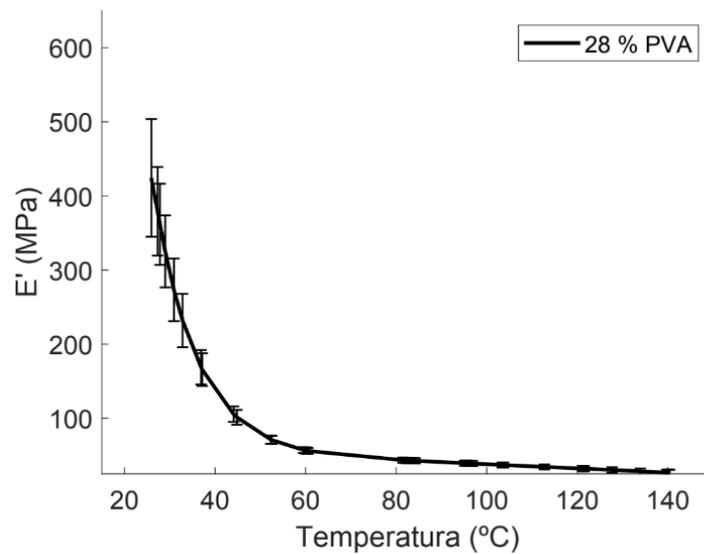


Figura 30 Gráfico DMA

Para este ensayo se utilizaron probetas con una concentración del 28% de PVA, para analizar cómo sería el comportamiento mecánico de los stents. Se imprimieron y probaron láminas simples de PVA dejando de lado el efecto que tendría la geometría de los stents. Se observó que a medida que aumentaba la temperatura, la  $E'$  (Storage Modulus) disminuye, teniendo un máximo en la temperatura inicial de 432.21MPa.

## DISCUSIÓN

### 1. Parámetros de los stents

Tras la obtención de los resultados de los diferentes ensayos se procederá a la discusión de estos.

Del ensayo de expansión, se puede apreciar que los stents de 6 celdas son los que más se expanden, con un incremento del 120% con respecto al diámetro inicial siendo también estos los que un mayor recoil presentan. Por otro lado, los de 8 y 10 celdas, apenas presentan recoil tras 5 minutos, siendo los de 8 los que mejores prestaciones ofrecen.

En cuanto al ensayo de compresión, se observa que el valor de fuerza que son capaces de soportar es 10 veces menor comparado con stents poliméricos, fabricados por la misma técnica de FA de otros estudios; en los que someten a estos dispositivos al mismo tipo de ensayo. No obstante, el espesor de los stents desarrollados a lo largo de este trabajo es significativamente menor comparado con el de estos estudios [16],[30]. Apreciamos que la geometría de 8 celdas es la que mejores resultados presenta, aunque por el contrario la desviación estándar de los mismos es elevada en comparación a las demás geometrías lo que sugiere que se deben seguir tecnificando y mejorando los stents para garantizar una mejor reproducibilidad en los resultados. Además, el porcentaje de recuperación elástica de todas las geometrías está en torno a valores del 80-85%, valores que son similares a stents que están en fase de pruebas in vivo [30]. A excepción de la geometría de 6 celdas, la cual presenta valores inferiores.

Se observa que el factor de añadir una capa extra a la geometría de 6 celdas incrementa en un factor 3 la fuerza a compresión que son capaces de soportar los stents. Esto induce a pensar que la adición de material en el espesor del stent no es directamente proporcional a la capacidad de este a ser sometido a fuerzas de compresión. Esta hipótesis hace pensar que una adicción extra en las otras geometrías podría resultar en una resistencia de la fuerza axial 3 veces superior a los resultados presentados. Además, se observa que la adición de una capa adicional resulta en mejores propiedades de % de recuperación elástica, parámetro que ya es notable en estos stents de 8 y 10 celdas. Este factor hace pensar que este parámetro podría llegar a valores superiores al 90 % si se combinan estas geometrías con 2 capas.

## 2. Perspectivas y potencial del PVA

Tras el ensayo de degradación, se obtuvo que para los stents tratados con etanol, son las primeras 24 h en las que se produce un mayor incremento en la absorción de PBS llegando a su punto de saturación. En el caso de los tratados con el método de autoclave esto sucede alrededor de las 100 h.

En cuanto a los resultados obtenidos de pérdida de peso, se concluye en que apenas hay diferencias entre un método de esterilización y el otro. El método con etanol tiene un porcentaje de degradación medio a 7 días de un 7.83% mientras que el método de autoclave de un 4.25%.

En comparación con otros stents poliméricos (PLLA, PLCL, PLA, PCL) podemos concluir que en los que se presentan a lo largo de este trabajo tienen una degradación ligeramente superior, lo cual es un factor favorable. Estos polímeros presentados en los estudios [18],[31] tienen un tiempo aproximado de degradación en el cuerpo superior a 2 años para la aplicación stent. Según otros estudios [32] está demostrado que el tiempo que necesita la arteria con el stent es de alrededor de 1 año lo que convierte al PVA en un firme candidato a conseguir este factor.

Del ensayo de DMA, se parte de un valor inicial de 432.21 MPa, el cual es ligeramente bajo para la fabricación de stents. Este valor podría verse incrementado gracias a un post tratamiento térmico el cual provoca un incremento del crosslinking de las cadenas de PVA aumentando de esta manera la cristalinidad del material [29].

- Limitaciones

A pesar de haber alcanzado el objetivo del trabajo, se han presentado una serie de limitaciones que se mencionarán a continuación:

1. Máquina de impresión: La impresora con la que se contaba para la fabricación de dispositivos se tuvo que adaptar en varias ocasiones y realizarle modificaciones con respecto a su diseño original. Además, el método de calibrado era prácticamente manual, lo que siempre induce a pequeñas variaciones. Los motores también podrían presentar una precisión mayor, lo que traería asociado una deposición más precisa de la tinta. El método de sujeción podría ser mejorado y que fuese estándar para cada una de las impresiones.

## FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

2. Tinta: La concentración de PVA utilizada es de un 28%, pero si se fuese capaz de calentar la aguja durante el transcurso de la impresión de modo que se mantenga la tinta líquida y se pueda extruir con facilidad, se podría haber aumentado este porcentaje. Esto provocaría una serie de nuevos resultados para su posterior análisis.
  3. Problemas de reproducibilidad en las geometrías: Se convertía en una tarea complicada, debido en gran parte a lo comentado en el punto 1 de este apartado.
  4. Material: A pesar de su correcto funcionamiento y cumplir su función, si hubiese materiales más actuales como, por ejemplo, los sensores en la impresora, permitiría calibrar mejor la impresión y quizás solucionar en gran medida el punto 3 de este apartado. Otra limitación la cual estuvo presente fue la cantidad de barras con las que se contaban para la impresión, lo que en varias ocasiones provocaba tener que esperar a que acabasen los posts tratamientos para poder reutilizarlas. Una limitación de estas barras era también el material del cual estaban fabricadas, ya que era muy adherente y dificultaba la extracción de los stents haciendo que alguno se rompiese.
- Contribuciones a los objetivos de desarrollo sostenible (ODS) de las Naciones Unidas

Dentro de la variedad de objetivos de desarrollo sostenible (ODS) de las Naciones Unidas, este trabajo cumpliría el número 3 de salud y bienestar.

Este objetivo habla de garantizar una vida sana y promueve el bienestar en todas las edades, siendo todo esto esencial para un desarrollo sostenible. A lo largo de este trabajo se desarrolla la fabricación de stents cardiovasculares desde la obtención y fabricación del material hasta la obtención un prototipo final, siendo estos uno de los dispositivos implantables más utilizados en la actualidad y utilizados en más del 90% de intervenciones quirúrgicas de este tipo.

## CONCLUSIONES

En conclusión, este trabajo de fin de grado ha abordado de manera exhaustiva la fabricación de stents bioreabsorbibles utilizando alcohol polivinílico como material principal. A lo largo de este estudio, se ha investigado y analizado en detalle las propiedades mecánicas de este polímero, así como su viabilidad para ser utilizado en dispositivos médicos como los stents. Los resultados obtenidos han demostrado que el alcohol polivinílico presenta características prometedoras para la fabricación de stents bioreabsorbibles, proporcionando una alternativa segura y eficaz frente a los stents tradicionales.

Durante el proceso de fabricación, se ha utilizado la técnica de DIW con diferentes parámetros, tales como la extrusión y la velocidad de impresión, y diferentes métodos de esterilización, con el objetivo de obtener stents de alta calidad y rendimiento. Se han optimizado por otro lado variables clave, como la temperatura, la concentración del polímero y el tiempo de procesamiento, para garantizar la adecuada conformidad y propiedades mecánicas de los stents fabricados. Además, se ha llevado a cabo un estudio de la degradabilidad del alcohol polivinílico, utilizando 2 métodos de esterilización diferentes con el objetivo de asegurar que los stents sean potencial y completamente reabsorbidos por el organismo sin generar efectos secundarios adversos.

Las expectativas de futuro para esta investigación son muy prometedoras. La utilización de stents bioreabsorbibles fabricados con alcohol polivinílico presenta numerosas ventajas clínicas y potenciales aplicaciones. En primer lugar, al ser completamente reabsorbidos, eliminan la necesidad de realizar una segunda intervención quirúrgica para retirar los stents una vez cumplida su función. Esto reduce significativamente el riesgo de complicaciones y mejora la calidad de vida del paciente.

Además, se espera que los stents bioreabsorbibles presenten una menor incidencia de trombosis y reestenosis en comparación con los stents metálicos convencionales. Al no quedar ningún residuo permanente en el vaso sanguíneo, se minimiza el riesgo de que se formen coágulos o se produzca una obstrucción en la arteria. Esto podría conducir a una disminución en el número de eventos adversos y a una mejora en la eficacia del tratamiento.

Por otro lado, también habrá oportunidades para la mejora continua de estos stents bioreabsorbibles mediante la incorporación de fármacos o agentes terapéuticos que puedan ser liberados de manera controlada durante la degradación del polímero. Esto permitiría una acción localizada en la zona de implantación, evitando la necesidad de administrar medicamentos sistémicos y mejorando la eficacia del tratamiento.

## FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES

En resumen, este trabajo es un buen punto de inicio para la fabricación de stents bioreabsorbibles utilizando alcohol polivinílico, destacando su potencial como una alternativa prometedora a los stents convencionales. Las expectativas de futuro son alentadoras, y se espera que esta tecnología evolucione y se implemente en la práctica clínica.

## REFERENCIAS

- [1] T. D. Ngo, A. Kashani, G. Imbalzano, K. T. Q. Nguyen, and D. Hui, "Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges," *Compos B Eng*, vol. 143, pp. 172–196, Jun. 2018, doi: 10.1016/J.COMPOSITESB.2018.02.012.
- [2] Q. Yan *et al.*, "A Review of 3D Printing Technology for Medical Applications," *Engineering*, vol. 4, no. 5, pp. 729–742, Oct. 2018, doi: 10.1016/J.ENG.2018.07.021.
- [3] M. A. S R Saadi *et al.*, "2108855 (1 of 57) Direct Ink Writing: A 3D Printing Technology for Diverse Materials," 2022, doi: 10.1002/adma.202108855.
- [4] A. B. Fontes and R. F. Marcomini, "3D Bioprinting: a review of materials, processes and bioink properties," *The Journal of Engineering and Exact Sciences*, vol. 6, no. 5, pp. 0617–0639, Dec. 2020, doi: 10.18540/jcecvl6iss5pp0617-0639.
- [5] J. Nulty, R. Schipani, R. Burdis, and D. J. Kelly, "Bioinks and Their Applications in Tissue Engineering," *Polymer-Based Additive Manufacturing*, pp. 187–218, 2019, doi: 10.1007/978-3-030-24532-0\_9.
- [6] M. Teodorescu, M. Bercea, and S. Morariu, "Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: Perspectives and challenges," *Biotechnol Adv*, vol. 37, no. 1, pp. 109–131, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.BIOTECHADV.2018.11.008.
- [7] T. S. Gaaz *et al.*, "Properties and Applications of Polyvinyl Alcohol, Halloysite Nanotubes and Their Nanocomposites," *Molecules 2015, Vol. 20, Pages 22833-22847*, vol. 20, no. 12, pp. 22833–22847, Dec. 2015, doi: 10.3390/MOLECULES201219884.
- [8] M.-Y. Ho *et al.*, "metals The Development of Coronary Artery Stents: From Bare-Metal to Bio-Resorbable Types," vol. 6, p. 168, 2016, doi: 10.3390/met6070168.
- [9] G.-R. Pandelea-Dobrovicescu, M. Prodana, F. Golgovici, D. Ionita, M. Sajin, and I. Demetrescu, "metals Surface Morphology and Histopathological Aspects of Metallic Used Cardiovascular CoCr Stents", doi: 10.3390/met10091112.
- [10] D. Stoeckel, A. Pelton, and T. Duerig, "Self-expanding nitinol stents: material and design considerations," *Eur Radiol*, vol. 14, pp. 292–301, 2004, doi: 10.1007/s00330-003-2022-5.
- [11] P. W. Serruys, M. J. B. Kutryk, and A. T. L. Ong, "Coronary-Artery Stents," <https://doi.org/10.1056/NEJMra051091>, vol. 354, no. 5, pp. 483–495, Feb. 2006, doi: 10.1056/NEJMRA051091.
- [12] A. Colombo and I. Iakovou, "Drug-eluting stents: the new gold standard for percutaneous coronary revascularisation", doi: 10.1016/j.ehj.2004.03.023.
- [13] H. Y. Ang, H. Bulluck, P. Wong, S. S. Venkatraman, Y. Huang, and N. Foin, "Bioresorbable stents: Current and upcoming bioresorbable technologies," 2016, doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.258.
- [14] N. Muhammad *et al.*, "A review on additive manufacturing in bioresorbable stent manufacture Articles You May Be Interested In Bioresorbable Ca-phosphate-polymer/metal and Fe-Ag nanocomposites for macro-porous scaffolds with tunable degradation and drug release The fabrication of bioresorbable implants for bone defects replacement using computer tomogram and 3D printing A Review on Additive Manufacturing in Bioresorbable Stent Manufacture," 2018, doi: 10.1063/5.0051941.

- [15] L. Yang *et al.*, “Additive Manufacturing in Vascular Stent Fabrication,” *MATEC Web of Conferences*, vol. 253, p. 03003, 2019, doi: 10.1051/MATECCONF/201925303003.
- [16] A. Guerra, A. Roca, and J. de Ciurana, “A novel 3D additive manufacturing machine to biodegradable stents,” *Procedia Manuf*, vol. 13, pp. 718–723, 2017, doi: 10.1016/J.PROMFG.2017.09.118.
- [17] R. Van Lith *et al.*, “3D-Printing Strong High-Resolution Antioxidant Bioresorbable Vascular Stents,” 2016, doi: 10.1002/admt.201600138.
- [18] V. Chausse *et al.*, “Solvent-cast direct-writing as a fabrication strategy for radiopaque stents,” *Addit Manuf*, vol. 48, p. 102392, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.ADDMA.2021.102392.
- [19] L. C. Geng, X. L. Ruan, W. W. Wu, & R. Xia, and & D. N. Fang, “Mechanical Properties of Selective Laser Sintering (SLS) Additive Manufactured Chiral Auxetic Cylindrical Stent”, doi: 10.1007/s11340-019-00489-0.
- [20] C. M. Hassan, P. Trakampan, and N. A. Peppas, “Water Solubility Characteristics of Poly(vinyl alcohol) and Gels Prepared by Freezing/Thawing Processes,” *Water Soluble Polymers*, pp. 31–40, 2002, doi: 10.1007/0-306-46915-4\_3.
- [21] R. V. Gadhawe, P. A. Mahanwar, and P. T. Gadekar, “Effect of glutaraldehyde on thermal and mechanical properties of starch and polyvinyl alcohol blends,” <https://doi.org/10.1080/15685551.2019.1678222>, vol. 22, no. 1, pp. 164–170, Jan. 2019, doi: 10.1080/15685551.2019.1678222.
- [22] B. V. Di Carlo and A. C. Habert, “Membranas Compuestas: propiedades superficiales y estabilidad térmica,” *Matéria (Rio de Janeiro)*, vol. 23, no. 2, p. e12064, Jul. 2018, doi: 10.1590/S1517-707620180002.0400.
- [23] K. Pal, A. K. Banthia, and D. K. Majumdar, “Preparation and Characterization of Polyvinyl Alcohol-Gelatin Hydrogel Membranes for Biomedical Applications,” 2007, Accessed: May 15, 2023. [Online]. Available: <http://www.aapspharmscitech.org>
- [24] M. C. Lin, C. W. Lou, J. Y. Lin, T. A. Lin, Y. S. Chen, and J. H. Lin, “Biodegradable Polyvinyl Alcohol Vascular Stents: Structural Model and Mechanical and Biological Property Evaluation,” *Materials Science and Engineering: C*, vol. 91, pp. 404–413, Oct. 2018, doi: 10.1016/J.MSEC.2018.05.030.
- [25] W. K. Wan, G. Campbell, Z. F. Zhang, A. J. Hui, and D. R. Boughner, “Optimizing the Tensile Properties of Polyvinyl Alcohol Hydrogel for the Construction of a Bioprosthetic Heart Valve Stent”, doi: 10.1002/jbm.10333.
- [26] M.-C. Lin, C.-W. Lou, J.-Y. Lin, T. A. Lin, Y.-S. Chen, and J.-H. Lin, “Fabrication of a Biodegradable Multi-layered Polyvinyl Alcohol Stent,” *Fibers and Polymers*, vol. 19, no. 8, pp. 1596–1604, 2018, doi: 10.1007/s12221-018-8141-z.
- [27] “Determination of compressive strength of 3D polymeric lattice structure as template in powder metallurgy”, doi: 10.1088/1757-899X/541/1/012042.
- [28] J. C. Flores-Arriaga, D. Chavarría-Bolaños, A. de J. Pozos-Guillén, V. A. Escobar-Barrios, and B. I. Cerda-Cristerna, “Synthesis of a PVA drug delivery system for controlled release of a Tramadol–Dexketoprofen combination,” *J Mater Sci Mater Med*, vol. 32, no. 5, pp. 1–11, May 2021, doi: 10.1007/S10856-021-06529-3/FIGURES/7.

- [29] B. V. Di Carlo and A. C. Habert, "Membranas Compuestas: Propiedades superficiales y estabilidad térmica," *Revista Materia*, vol. 23, no. 2, 2020, doi: 10.1590/S1517-707620180002.0400.
- [30] Chausse V, Casanova-Batlle E, [...] Pegueroles M "Solvent-cast direct-writing and electrospinning as a dual fabrication strategy for drug-eluting polymeric bioresorbable stents" *Additive Manufacturing* (2023) 71 103568
- [31] Victor Chausse, Clàudia Iglesias, Elisabeth Bou-Petit , Maria-Pau Ginebra , Marta Pegueroles "Chemical vs thermal accelerated hydrolytic degradation of 3D-printed PLLA/PLCL bioresorbable stents: Characterization and influence of sterilization" *Polymer Testing* (2023) 117 107817
- [32] Javaid Iqbal, Yoshinobu Onuma, John Ormiston, Alexandre Abizaid, Ron Waksman, Patrick Serruys "Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future" (2013)

## ANEXOS

### ANEXO A. Planificación

La planificación seguida para la realización de este trabajo es la que se muestra en la figura 31, la cual se ha seguido con el objetivo de finalizarlo para la convocatoria de junio. A posteriori del proceso de selección del tema y la redacción del folio de TFG se comenzó a trabajar progresivamente en el desarrollo del trabajo.

Para ello, se iban proponiendo semanalmente objetivos a cumplir y adaptándose a las posibles complicaciones que iban surgiendo, siguiendo la metodología SCRUM lo que permitió optimizar el tiempo de trabajo y siempre tener una tarea a la cual dedicarse.

	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO
<b>ESTABLECER MATERIAL DE FABRICACIÓN</b>					
LEER LITERATURA RELACIONADA					
PRESENTAR DIFERENTES OPCIONES					
DECIDIR EL MATERIAL FINAL					
<b>FABRICACIÓN DE LA TINTA</b>					
FABRICACIÓN DE DIVERSAS DISOLUCIONES					
ACOTACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DESEADA					
ANÁLISIS DE LAS TINTAS					
<b>OPTIMIZACIÓN DE LA IMPRESIÓN</b>					
FABRICACIÓN EXTRUSOR					
ADAPTACIÓN EJE W IMPRESORA					
OBTENCIÓN DE LOS PARÁMETROS ÓPTIMOS DE IMPRESIÓN					
<b>DISEÑO DE MORFOLOGÍAS</b>					
DECIDIR MORFOLOGÍAS UTILIZADAS					
IMPLEMENTACIÓN CÓDIGO DE LAS MORFOLOGÍAS					
<b>FABRICACIÓN DE STENTS</b>					
REALIZACIÓN DE ENSAYOS					
<b>RECOPIRAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS</b>					
<b>REDACCIÓN DE LA MEMORIA</b>					

Figura 31 Diagrama de la planificación del proyecto

FABRICACIÓN DE STENTS CORONARIOS A PARTIR DE LA FORMULACIÓN DE BIOTINTAS Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES