



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0611552-7 A2**

(22) Data de Depósito: 13/02/2006
(43) Data da Publicação: 23/11/2010
(RPI 2081)



(51) *Int.Cl.:*

A61L 27/54
A61L 29/16
A61L 31/16
A61K 31/785
A61L 29/08

(54) Título: **DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO INTRAVASCULAR, INTERSTICIAL OU INTRA-ÓRGÃOS, PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO INTRAVASCULAR, INTERSTICIAL OU INTRA-ÓRGÃOS, USO DE UM POLÍMERO ELUENTE DE ÓXIDO NÍTRICO (NO) E MÉTODO TERAPÊUTICO DE PREVENÇÃO DE INFECÇÃO E/OU OBTENÇÃO DE EFEITO ANTITROMBÓTICO**

(30) Prioridade Unionista: 24/03/2005 EP 05006489.8, 23/08/2005 EP 05018269.0, 30/03/2005 US 60/666,502, 24/08/2005 US 60/711,006

(73) Titular(es): Nolabs AB

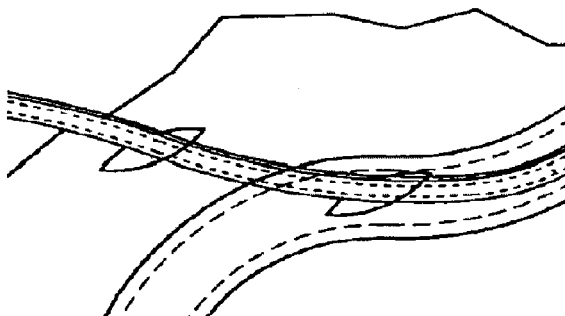
(72) Inventor(es): Tor Peters

(74) Procurador(es): Alexandre Fukuda Yamashita

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006050896 de 13/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/100156 de 28/09/2006

(57) Resumo: DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO INTRAVASCULAR, INTERSTICIAL OU INTRA-ÓRGÃOS, PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO INTRAVASCULAR, INTERSTICIAL OU INTRA-ÓRGÃOS, USO DE UM POLÍMERO ELUENTE DE ÓXIDO NÍTRICO (NO) E MÉTODO TERAPÊUTICO DE PREVENÇÃO DE INFECÇÃO E/OU OBTENÇÃO DE EFEITO ANTITROMBÓTICO. A presente invenção refere-se ao dispositivo médico intravascular, intersticial ou intra-órgãos fornecido e ao processo de fabricação do mencionado dispositivo médico, que permite a prevenção de infecção e a obtenção de efeito antitrombótico. O dispositivo médico compreende um polímero eluente de óxido nítrico (NO) disposto ao lado de um tecido de mamíferos, de tal forma que a dose terapêutica de óxido nítrico seja eluída do mencionado polímero eluente de óxido nítrico para o mencionado tecido de mamífero. O polímero eluente de óxido nítrico (NO) é integrado com material veículo, de tal forma que o mencionado material veículo, durante o uso, regule e controle a eluição da mencionada dosagem terapêutica de óxido nítrico (NO). Além disso, é descrito um método de fabricação do mencionado dispositivo.





PI0611552-7

**“DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO INTRAVASCULAR, INTERSTICIAL
OU INTRA-ÓRGÃOS, PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM DISPOSITIVO
DE ACESSO MÉDICO INTRAVASCULAR, INTERSTICIAL OU INTRA-
ÓRGÃOS, USO DE UM POLÍMERO ELUENTE DE ÓXIDO NÍTRICO (NO) E
5 MÉTODO TERAPÊUTICO DE PREVENÇÃO DE INFECÇÃO E/OU
OBTENÇÃO DE EFEITO ANTITROMBÓTICO”**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se, de forma geral, ao campo de um
dispositivo médico, que envolve o uso de óxido nítrico (NO). Mais
10 especificamente, a presente invenção refere-se a um dispositivo de acesso
médico intravascular, intersticial ou intra-órgãos e a um processo de fabricação
do mencionado dispositivo, que envolve o uso de óxido nítrico (NO).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

No campo da medicina, muitos dispositivos médicos são
15 inseridos, implantados ou fixados ao corpo de um mamífero, tais como seres
humanos. Estes dispositivos são destinados a atender propósitos médicos
diferentes, tais como o fechamento de feridas ou feridas de cirurgia, drenagem
de diferentes tipos de fluidos do corpo, por exemplo, intra-órgãos, tais como a
pleura, a bexiga urinária, o ouvido interno ou o sistema circulatório, etc., tal
20 como por meio do auxílio de cateteres, e injeção de medicamentos, drogas,
solução salina, etc. Alguns dispositivos médicos encontram-se simplesmente
em contato com o corpo do mamífero, tal como sacos de colostomia, etc., ou
destinam-se à supervisão da pressão sanguínea, gases do sangue, etc.
Quando esses dispositivos médicos são inseridos, implantados ou fixados ao
25 corpo do mamífero, o risco de infecção é seriamente aumentado.

Cateteres são tubos flexíveis de borracha ou plástico que são
inseridos em diferentes partes do corpo para fornecer um canal de passagem
de fluidos ou outro dispositivo médico. O cateter pode remover, por exemplo,

fluidos de descarte do corpo após ressecção transuretral ou operações cirúrgicas no pulmão.

Um cateter urinário, tal como um cateter de Foley ou cateter de balão, é inserido na bexiga urinária para drenar urina. Como ele pode ser mantido no lugar na bexiga urinária por um período de tempo, também é denominado cateter residente. Ele é mantido no lugar com um balão na extremidade, que é cheio de água ou ar estéril, a fim de manter o cateter no lugar. Como o cateter encontra-se no lugar por um período de tempo, pode ocorrer uma série de efeitos colaterais, tais como infecções de bactérias, febre, urosepsia, etc. As bactérias presentes no cateter e nas suas proximidades podem também ser bactérias formadoras de pedras, que podem resultar no bloqueio do cateter. Estas disfunções atualmente são tratadas com antibióticos, mas atualmente é de conhecimento comum que o tratamento com antibióticos resulte no desenvolvimento de resistência bacteriológica contra antibióticos, gerando complicações severas no caso de infecções.

Um cateter intravenoso é inserido em um vaso sanguíneo venoso para possibilitar injeções repetidas, infusões, transfusões e amostragens de sangue, e incluem cateteres de veias centrais (CVC), cateteres de veias periféricas (PVC) e portas de veias subcutâneas (SVP). Além disso, este tipo de cateter pode causar infecção, que atualmente é tratada com antibióticos que apresentam os efeitos colaterais conforme acima mencionado. É importante, entretanto, eliminar essas infecções, a fim de não gerar complicações infecciosas locais e sistêmicas, incluindo sítio de infecção local, tromboflebite séptica, endocardite e outras infecções metastáticas, tais como abscesso pulmonar, abscesso cerebral, osteomielite e endoftalmite.

Outro problema que pode surgir nos cateteres intravenosos de acordo com o estado da técnica é o bloqueio dos cateteres, devido à coagulação do sangue presente nos cateteres. Os cateteres de acordo com o

estado da técnica, portanto, necessitam sofrer um fluxo com solução salina antes e depois de cada injeção, infusão, transfusão e amostragem sangüínea, para garantir a infusão ou injeção sem falhas.

Com relação ao fechamento de feridas ou feridas de cirurgia, as
5 suturas e os grampos são os dispositivos médicos mais comumente utilizados, com relação a feridas internas e externas. Estes grampos e suturas destinam-se a manter as margens da pele ou do tecido fechadas. Estes grampos ou suturas devem ser removidos em até quatorze dias após a aplicação. Caso contrário, eles podem causar complicações na forma de infecções, que
10 atualmente são tratadas com antibióticos que apresentam os efeitos colaterais conforme acima mencionado.

Óxido nítrico (NO) é uma molécula altamente reativa que está envolvida em muitas funções celulares. De fato, óxido nítrico desempenha o papel crucial no sistema imunológico e é utilizado como uma molécula efetora
15 por macrófagos para proteger-se contra uma série de patógenos, tais como fungos, vírus, bactérias, etc. e invasões microbianas gerais. Esta melhoria da cura é parcialmente provocada pela inibição por NO da ativação ou agregação de plaquetas sangüíneas e também pelo fato de NO causar a redução de processos inflamatórios no local de implante.

20 NO também é conhecido por possuir um efeito antipatogênico, especialmente antiviral e, adicionalmente, NO possui um efeito anticancerígeno, pois é citotóxico e citostático em concentrações terapêuticas, ou seja, possui, entre outros efeitos, efeitos tumorídeos e bactericidas. NO possui, por exemplo, efeitos citotóxicos sobre células malignas hematológicas
25 humanas de pacientes com leucemia ou linfoma, através do qual NO pode ser utilizado como agente quimioterapêutico para o tratamento destas disfunções hematológicas, mesmo quando as células tenham se tornado resistentes a drogas anticancerígenas convencionais. Este efeito antipatogênico e

antitumoral de NO é aproveitado pela presente invenção, sem que apresente efeitos adversos.

Devido, entretanto, à curta meia vida de NO, foi até agora muito difícil o tratamento de infecções virais, bacterianas, fúngicas ou de leveduras com NO. Isso ocorre porque NO é realmente tóxico em altas concentrações e possui efeitos negativos quando aplicado em quantidades muito grandes ao corpo.

NO também é realmente vasodilatador e quantidades muito grandes de NO introduzidas no corpo provocam colapso completo do sistema circulatório. Por outro lado, NO possui meia vida muito curta de frações de segundo até poucos segundos após a sua liberação. Desta forma, as limitações de administração devido à meia vida curta e toxicidade de NO são fatores limitadores no uso de NO no campo de tratamento antipatogênico e anticanceroso até o presente.

Nos últimos anos, as pesquisas têm sido dirigidas a polímeros com a capacidade de liberação de óxido de nitrogênio ao entrarem em contato com água. Esses polímeros são, por exemplo, polialquilenoiminas, tais como polímeros L-PEI (polietilenoimina linear) e B-PEI (polietilenoimina ramificada), que possuem a vantagem de serem biocompatíveis com produtos naturais, após a liberação de óxido de nitrogênio.

Outro exemplo de polímeros eluentes de NO é fornecido em US 5.770.645, na qual são descritos polímeros derivados com pelo menos um grupo $-NO_x$ por 1200 unidades de massa atômica do polímero, em que X é um ou dois. Um exemplo é o polímero N-nitrosilado e é preparado por meio de uma reação de polímero politiolado com agente nitrosilante sob condições apropriadas para a nitrosilação de grupos tiol livres.

A Universidade de Akron desenvolveu uma molécula de L-PEI eluente de NO que pode ser nanofiada sobre a superfície de dispositivos

médicos implantados permanentemente, tais como enxertos implantados, que exibem melhoria significativa do processo de cura e inflamações reduzidas ao implantar-se esses dispositivos. De acordo com US 6.737.447, um revestimento para dispositivos médicos proporciona fornecimento de óxido nítrico utilizando nanofibras de poli(etilenoimina)-diazeniodiolato linear. Diazeniodiolato de poli(etilenoimina) linear libera óxido nítrico (NO) de maneira controlada para tecidos e órgãos, auxiliando o processo de cura e evita lesões a tecidos em risco de lesão.

O significado de “controlado” no contexto de US 6.737.447, entretanto, somente é conduzido pelo fato de que óxido nítrico é eluído do revestimento durante um período de tempo. A interpretação de “controlado” com relação a US 6.737.447, portanto, é diferente do significado de “regulador” na presente invenção. “Regular”, de acordo com a presente invenção, destina-se a ser interpretado como a possibilidade de variação da eluição de óxido nítrico para atingir, desta forma, diferentes perfis de eluição.

Nanofibras eletrofiadas de diazeniodiolato de poli(etilenoimina) linear fornecem níveis terapêuticos de NO aos tecidos em volta de um dispositivo médico, minimizando ao mesmo tempo a alteração das propriedades do dispositivo. Revestimento de nanofibras, devido ao pequeno tamanho e grande extensão por unidade de massa das nanofibras, fornece uma extensão por unidade de massa muito maior, minimizando ao mesmo tempo as alterações em outras propriedades do dispositivo.

O pedido de patente US 2001/041184 descreve dispositivos médicos metálicos biocompatíveis capazes de uma liberação sustentada de óxido nítrico. Estes dispositivos metálicos são silanizados com compostos que contêm resíduos de nucleófilos integrais, tais como silanos amino-funcionalizados. Este procedimento é equipado com uma etapa de ligação preliminar de resíduo de nucleófilos à superfície metálica, o que também torna

o revestimento de acordo com US 2001/041184 restrito a dispositivos metálicos. Além disso, a eluição de óxido nítrico a partir do dispositivo de acordo com US 2001/041184 não é regulada de nenhuma forma.

O pedido de patente US 2004/0131753 descreve um revestimento para dispositivos médicos, que fornece a liberação de NO utilizando nanofibras de L-PEI. É incerto como a eluição de óxido nítrico de acordo com US 2004/0131753 é iniciada. Na realidade, US 2004/0131753 indica e ressalta que o revestimento é insolúvel em água. Isso pode ser interpretado como a liberação de NO sendo iniciada por algo diferente de água. Além disso, a eluição de óxido nítrico a partir do revestimento de acordo com US 2004/0131753 não é regulada de nenhuma forma.

O pedido de patente WO 02/17880 descreve hidrogéis que liberam ou produzem óxido nítrico. Os hidrogéis podem ser fabricados na forma de filmes, revestimentos ou micro-partículas, que podem ser aplicadas sobre dispositivos médicos, tais como pontes de safena, enxertos vasculares e cateteres. Desta forma, a eluição de óxido nítrico a partir do hidrogel de acordo com WO 02/17880 não é regulada de nenhuma forma.

O pedido de patente US 2004/0259840 descreve moléculas de lipídios liberadoras de óxido nítrico. Estes lipídios podem ser integrados a uma matriz polimérica. São as moléculas de lipídios que eluem óxido nítrico e não a matriz polimérica. Além disso, a eluição de óxido nítrico a partir dos lipídios de acordo com US 2004/0259840 não é regulada de nenhuma forma.

A patente US 6.261.594 descreve uma composição doadora de óxido nítrico com base em quitosana, que compreende polímero modificado de quitosana para curativos de feridas. A eluição de óxido nítrico a partir da composição de acordo com US 6.261.594 não é regulada de nenhuma forma.

O relatório descritivo, entretanto, é omissivo com relação à melhoria da tecnologia atual com respeito a dispositivos médicos para prevenir infecção

e obter efeito antitrombótico utilizando NO. Desta forma, um dispositivo de acesso médico intravascular, intersticial ou intra-órgãos aprimorado ou mais vantajoso, bem como seu processo de fabricação, para prevenir infecção, sendo que esse dispositivo apresenta efeito promotor da cura de feridas e
5 anti-infeccioso, antimicrobiano, anti-inflamatório, antitrombótico e/ou antiviral, seria vantajoso.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

Conseqüentemente, a presente invenção busca preferencialmente reduzir, aliviar ou eliminar uma ou mais das deficiências identificadas acima no
10 estado da técnica, e desvantagens, tais como as identificadas acima, isoladamente ou em qualquer combinação, e soluciona, entre outros, pelo menos alguns dos problemas mencionados acima, por meio do fornecimento de um dispositivo médico para prevenir infecção e obter efeito antitrombótico, um método de fabricação deste último e uso de óxido nítrico de acordo com as
15 reivindicações de patente anexadas.

Segundo um aspecto da presente invenção, é fornecido um dispositivo médico que permite a prevenção de infecção e a obtenção de efeito antitrombótico. O dispositivo compreende um polímero eluente de óxido nítrico (NO) adjacente à área de tecido ou fluido do corpo do mamífero, de tal forma
20 que seja eluída dose terapêutica de óxido nítrico a partir do mencionado polímero eluente de óxido nítrico para a mencionada área.

Segundo outro aspecto da presente invenção, é fornecido um processo de fabricação desse dispositivo médico, em que o processo é um processo de formação de dispositivo que permite a prevenção de infecção e
25 obtenção de efeito antitrombótico. O processo compreende a seleção de uma série de partículas poliméricas eluentes de óxido nítrico, tais como nanofibras, fibras, nanopartículas ou microesferas, e o desenvolvimento das mencionadas partículas eluentes de óxido nítrico no mencionado dispositivo médico ou sobre

ele.

A presente invenção possui pelo menos uma vantagem sobre o estado da técnica, que é o fornecimento de um dispositivo médico com exposição do alvo a NO, através do qual pode-se atingir a prevenção de infecção e a obtenção de efeito antitrombótico, simultaneamente como terapia antiviral, antiinflamatória e antimicrobiana.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Estes e outros aspectos, características e vantagens de que a presente invenção é capaz serão evidentes e elucidados a partir do relatório descritivo de realizações da presente invenção, em que se faz referência às figuras anexas, as quais:

- A Figura 1 é uma ilustração esquemática de um cateter de acordo com realização da presente invenção; e

- A Figura 2 é uma ilustração de dois perfis de eluição diferentes para duas misturas diferentes de polímero eluente de óxido nítrico e um material veículo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O relatório descritivo a seguir concentra-se em realizações da presente invenção aplicáveis a um dispositivo médico intravascular, intersticial ou intra-órgãos, que permite a exposição alvo de NO, por meio do qual, pode ser fornecida a prevenção de infecção e obtenção de efeito antitrombótico, simultaneamente como terapia antiviral, antiinflamatória e antimicrobiana.

Com relação a óxido nítrico (monóxido de nitrogênio, NO), os seus papéis fisiológicos e farmacológicos atraíram muita atenção e, portanto, vêm sendo estudados. NO é sintetizado a partir de arginina como substrato por meio de óxido nítrico sintase (NOS). NOS é classificada como uma enzima constitutiva, cNOS, que está presente mesmo no estado normal de corpo vivo e em uma enzima induzida, iNOS, que é produzida em grande escala em resposta a certos estímulos. Sabe-se que, em comparação com a

concentração de NO produzida por cNOS, a concentração de NO produzida por iNOS é duas a três vezes mais alta, e que iNOS produz quantidade extremamente grande de NO.

No caso da geração de grande quantidade de NO como no caso da produção por iNOS, sabe-se que NO reage com oxigênio ativo para atacar microorganismos exógenos e células cancerosas, mas também para causar inflamações e lesões dos tecidos. Por outro lado, no caso da geração de pequena quantidade de NO como no caso de produção por cNOS, considera-se que NO realiza várias ações protetoras para o corpo vivo, por meio de GMP cíclico (cGMP), tais como ação vasodilatadora, aumento da circulação sangüínea, ação antiagregante de plaquetas, ação antibactericida, ação antiviral, ação antiinflamatória, ação anticancerígena, aceleração da absorção no trato digestivo, regulação da função renal, ação neurotransmissora, ereção (reprodução), aprendizado, apetite e similares. Até aqui, inibidores da atividade enzimática de NOS foram examinados com o propósito de evitar inflamações e lesão de tecidos, que são considerados por ser atribuíveis a NO gerado em grande quantidade em um corpo vivo. Entretanto, a promoção da atividade enzimática (ou quantidade expressa) de NOS (particularmente, cNOS), não foi examinada com o propósito de exibir várias ações protetoras para um corpo vivo por meio de promoção da atividade enzimática de NOS e produção de NO adequadamente.

Nos últimos anos, a pesquisa dirigiu-se a polímeros com a capacidade de liberação de óxido de nitrogênio ao entrar em contato com água. Esses polímeros são, por exemplo, polialquilenioiminas, tais como L-PEI (polietilenoimina linear) e B-PEI (polietilenoimina ramificada), polímeros que possuem a vantagem de serem biocompatíveis. Outra vantagem é que NO é liberado sem nenhum produto secundário que pudesse gerar efeitos colaterais indesejados.

Os polímeros de acordo com a presente invenção podem ser

fabricados por meio de eletrofiação, fiação a gás, fiação a ar, fiação úmida, fiação seca, fiação por fusão e fiação a gel. Eletrofiação é um processo por meio do qual um polímero suspenso é carregado. Em voltagem característica, um jato fino de polímero é liberado da superfície em
5 resposta às forças de tensão geradas por meio de interação por campo elétrico aplicado com a carga elétrica conduzida pelo jato. Este processo gera um feixe de fibras de polímero, tais como nanofibras. Este jato de fibras de polímero pode ser conduzido na superfície a ser tratada.

Além disso, os documentos US 6.382.526, US 6.520.425 e US
10 6.695.992 descrevem processos e aparelhos de produção dessas fibras poliméricas. Estes métodos baseiam-se geralmente na fiação de fluxo de gás, também conhecida na indústria formadora de fibras como fiação a ar, de líquidos e/ou soluções capazes de formar fibras.

Outro exemplo de polímeros de eluição de NO são fornecidos no
15 documento US 5.770.645, no qual são descritos polímeros derivados com pelo menos um grupo -NOX por 1200 unidades de massa atômica do polímero, em que X é um ou dois. Um exemplo é um polímero S-nitrosilado e é preparado por meio de reação de polímero politiolado com agente nitrosilante sob condições apropriadas para a nitrosilação de grupos tiol livres.

20 A Universidade de Akron desenvolveu uma molécula de L-PEI eluente de NO que pode ser nanofiada sobre a superfície de dispositivos médicos implantados permanentemente, tais como enxertos implantados, que exibem melhoria significativa do processo de cura e inflamação reduzida ao implantar esses dispositivos. Segundo o documento US 6.737.447, um
25 revestimento para dispositivos médicos gera o fornecimento de óxido nítrico utilizando nanofibras de diazeniodiolato de poli(etilenoimina) linear. Diazeniodiolato de poli(etilenoimina) libera óxido nítrico (NO) de maneira controlada.

O significado de “controlado” no contexto de US 6.737.447, entretanto, somente é dirigido pelo fato de que óxido nítrico é eluído do revestimento durante um período de tempo, ou seja, que o óxido nítrico não é eluído todo de uma vez. A interpretação de “controlado” com relação a US 6.737.447, portanto, é diferente do significado de “regulado” na presente invenção. “Regular ou controlar”, de acordo com a presente invenção, destina-se a ser interpretado como a possibilidade de variação da eluição de óxido nítrico de forma a atingir diferentes perfis de eluição.

Um polímero que compreende um grupo O-nitrosilado também é um possível polímero eluente de óxido nítrico. Desta forma, em uma realização da presente invenção, o polímero eluente de óxido nítrico compreende grupos diazeniodiolato, grupos S-nitrosilados e O-nitrosilados ou qualquer de suas combinações.

Em ainda outra realização da presente invenção, o mencionado polímero eluente de óxido nítrico é um diazeniodiolato de poli(alquilenimina), tal como L-PEI-NO (diazeniodiolato de poli(etilenoimina) linear), em que o mencionado polímero eluente de óxido nítrico é carregado com um óxido nítrico através dos grupos de diazeniodiolato e disposto para liberar óxido nítrico em um local de tratamento.

Alguns outros exemplos de polímero eluente de óxido nítrico são selecionados a partir do grupo que compreende amino celulose, amino dextranos, quitosana, quitosana aminada, polietilenoimina, PEI-celulose, polipropilenoimina, polibutilenoimina, poliuretano, poli(iminocarbonato), polipeptídeo, carbóxi metil celulose (CMC), poliestireno, poli(cloreto de vinila) e polidimetilsiloxano, ou qualquer de suas combinações, e estes mencionados polímeros enxertados para a cadeia principal inerte, tal como cadeia principal de polissacarídeos ou cadeia principal celulósica.

Em ainda outra realização da presente invenção, o polímero

eluyente de óxido nítrico pode ser um NONOato O-derivado. Este tipo de polímero freqüentemente necessita de uma reação enzimática para liberar óxido nítrico.

Outras formas de descrição de polímeros que podem ser
5 apropriados como polímero eluyente de óxido nítrico são polímeros que compreendem grupos de amina secundária ($=N-H$), tais como L-PEI, ou possuem amina secundária ($=N-H$) como um pendente, tais como aminocelulose.

O polímero eluyente de óxido nítrico pode compreender amina
10 secundária, na cadeia principal ou como pendente, conforme descrito anteriormente. Isso fabricará um bom polímero eluyente de óxido nítrico. A amina secundária deverá possuir uma forte carga negativa para que seja de fácil carregamento com óxido nítrico. Caso exista um ligante próximo à amina secundária, tal como sobre um átomo vizinho, como átomo de carbono ao
15 átomo de nitrogênio, com eletronegatividade mais alta que nitrogênio (N), é muito difícil carregar o polímero com óxido nítrico. Por outro lado, caso exista um ligante eletropositivo perto da amina secundária, tal como sobre um átomo vizinho, como um átomo de carbono ao átomo de nitrogênio, a eletronegatividade da amina aumentará e, desta forma, aumenta a
20 possibilidade de carregar o polímero eluyente de óxido nítrico com óxido nítrico.

Em uma realização da presente invenção, o polímero de óxido nítrico pode ser estabilizado com sal. Como o grupo eluyente de óxido nítrico, tal como grupo diazeniodiolato, normalmente é negativo, um contra-íon positivo, tal como cátion, pode ser utilizado para estabilizar o grupo eluyente de óxido
25 nítrico. Este cátion pode ser selecionado, por exemplo, a partir do grupo que compreende qualquer cátion do grupo 1 ou grupo 2 da tabela periódica, tal como Na^+ , K^+ , Li^+ , Be^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} e/ou Sr^{2+} . Diferentes sais do mesmo polímero eluyente de óxido nítrico possuem diferentes propriedades. Desta

forma, sal apropriado (ou cátion) pode ser selecionado para diferentes propósitos. Exemplos de polímeros estabilizados catiônicos são L-PEI-NO-Na, ou seja, diazeniodiolato de L-PEI estabilizado com sódio, e L-PEI-NO-Ca, ou seja, diazeniodiolato de L-PEI estabilizado com cálcio.

5 Outra realização da presente invenção compreende a mistura do polímero eluente de óxido nítrico ou mistura do polímero eluente de óxido nítrico e material veículo, com agente absorvente. Esta realização fornece a vantagem de eluição acelerada de óxido nítrico, pois o polímero, ou mistura de polímeros, por meio do agente absorvente, pode absorver o fluido ativador, tal
10 como água ou fluido do corpo, muito mais rapidamente. Em um exemplo, 80% (p/p) de agente absorvente são misturados com o polímero eluente de óxido nítrico, ou mistura de polímero eluente de óxido nítrico e material veículo, e, em outra realização, 10 a 50% (p/p) de agente absorvente são misturados com o polímero eluente de óxido nítrico ou mistura de polímero eluente de óxido
15 nítrico e material veículo.

 Como a eluição de óxido nítrico é ativada por doador de prótons, tal como água, pode ser vantajoso manter o polímero eluente de óxido nítrico ou a mistura de polímero eluente de óxido nítrico e material veículo, em contato com o mencionado doador de prótons. Caso indicação necessite de eluição de
20 óxido nítrico durante período de tempo prolongado, é vantajoso um sistema que apresente a possibilidade de manter o doador de prótons em contato com o polímero eluente de óxido nítrico ou mistura de polímero eluente de óxido nítrico e material veículo. Portanto, em ainda outra realização da presente invenção, a eluição de óxido nítrico pode ser regulada por meio da adição de
25 agente absorvente. O agente absorvente absorve o doador de prótons, tal como água, e mantém o doador de prótons em contato íntimo com o polímero eluente de óxido nítrico durante períodos de tempo prolongados. O mencionado agente absorvente pode ser selecionado a partir do grupo que compreende

poliacrilatos, óxido de polietileno, carbóxi metil celulose, celulose microcristalina, algodão e amido. Este agente absorvente pode também ser utilizado como agente de carga. Neste caso, o mencionado agente de carga pode fornecer ao polímero eluente de óxido nítrico ou à mistura do mencionado polímero eluente de óxido nítrico e material veículo, uma textura desejada.

Em uma realização, o dispositivo encontra-se na forma de cateter, de acordo com a Figura 1, que é apropriado para uso para a drenagem de diferentes tipos de fluidos do corpo, tal como da pleura, bexiga urinária, sistema sangüíneo, ouvido, etc., com auxílio de cateteres e injeção de medicamentos, drogas, solução salina, etc.

O material de núcleo do cateter de acordo com a presente invenção pode ser qualquer material apropriado segundo o estado da técnica, tal como polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, polivinilacetatos, ácidos polilácticos, amido, celulose, poli-hidroxialcanoatos, poliésteres, policaprolactona, álcool polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poli(ácido acrílico), carbóxi metil celulose (CMC), polímeros com base em proteínas, gelatina, polímeros biodegradáveis, algodão, látex, silicone, politetrafluoroeteno, cloreto de polivinila, policarbonato, acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), poliacrilato, poliolefinas, poliestireno, borrachas e/ou quaisquer de suas combinações.

A superfície do mencionado material de núcleo é coberta em seguida com os polímeros eluentes de NO de acordo com a presente invenção. Isso é obtido por meio de eletrofiação, fiação a gás, fiação úmida, fiação seca, fiação por fusão ou fiação a gel do mencionado polímero eluente de NO sobre o mencionado material de núcleo.

Em outra realização da presente invenção, o polímero eluente de NO de acordo com a presente invenção é integrado ao material de núcleo. Esta realização possui a vantagem de apresentação mais fácil de polímero eluente

de NO sobre a superfície do cateter frontal ao fluido do corpo, tal como sangue, de forma a obter efeito antitrombótico sobre este lado do cateter.

Isso pode ser conseguido por meio da integração de fibras, nanopartículas ou microesferas do polímero eluente de NO de acordo com a presente invenção no material de núcleo antes da moldagem do mencionado cateter.

Estas fibras, nanopartículas ou microesferas podem ser formadas a partir dos polímeros eluentes de NO de acordo com a presente invenção, tais como polialquilenoinimas, como L-PEI (polietilenoimina linear) e B-PEI (polietilenoimina ramificada), que possuem a vantagem de serem biocompatíveis, após a liberação de óxido de nitrogênio.

Elas podem também ser encapsuladas em qualquer material apropriado, tal como polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, polivinilacetatos, ácidos polilácticos, amido, celulose, poli-hidroxialcanoatos, poliésteres, policaprolactona, álcool polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poliolefinas, poli(ácido acrílico), carbóxi metil celulose (CMC), polímeros com base em proteínas, gelatina, polímeros biodegradáveis, algodão e látex, ou quaisquer de suas combinações. Esta encapsulação é realizada se, por qualquer motivo, a eluição de NO necessitar ser regulada com relação ao tempo.

No contexto da presente invenção, o termo "encapsulação" destina-se a ser interpretado como fixação do polímero eluente de óxido nítrico em matriz tridimensional, tal como uma espuma, um filme, uma esteira não-tecida de nanofibras ou fibras, outros materiais com a capacidade de fixar o polímero eluente de NO ou englobar o polímero eluente de óxido nítrico em qualquer material apropriado.

Três fatores importantes no controle e regulação da eluição de óxido nítrico a partir de um polímero eluente de óxido nítrico são a rapidez com

que um doador de prótons, tal como água ou fluido do corpo, entra em contato com o polímero liberador de óxido nítrico, tal como grupo diazodiolato, a acidez do ambiente em volta do polímero eluente de óxido nítrico e a temperatura do ambiente em volta do polímero liberador de óxido nítrico (temperatura mais alta promove a eluição de óxido nítrico).

Em realização da presente invenção, polímero eluente de óxido nítrico, tal como L-PEI-NO, é misturado com polímero veículo para reduzir a velocidade ou prolongar a eluição de óxido nítrico. Além disso, em outra realização, o polímero eluente de óxido nítrico pode ser misturado com mais de um polímero veículo, através do qual a eluição ou liberação pode ser realizada especificamente para atender a necessidades específicas. Essa necessidade pode ser, por exemplo, uma baixa eluição durante um primeiro período de tempo, quando o ambiente do polímero eluente de óxido nítrico for hidrofóbico, e uma eluição mais rápida durante um segundo período de tempo, quando o ambiente do polímero eluente de óxido nítrico houver sido alterado para que seja mais hidrofílico. Isso pode ser conseguido, por exemplo, utilizando polímeros biodegradáveis, através do qual é obtida uma baixa eluição durante um primeiro período de tempo, depois da qual, quando o polímero hidrofóbico houver se dissolvido, o polímero hidrofílico fornece eluição mais alta de óxido nítrico. Desta forma, polímero veículo mais hidrofóbico gerará eluição mais lenta de óxido nítrico, pois o doador de prótons ativador, tal como água ou fluido do corpo, penetrará no polímero veículo mais lentamente. Por outro lado, polímero hidrofílico age da forma oposta. Um exemplo de polímero hidrofílico é óxido de polietileno e um exemplo de polímero hidrofóbico é poliestireno. Estes polímeros veículos podem ser misturados com o polímero eluente de óxido nítrico e, em seguida, eletrofiados em fibras apropriadas. Os técnicos no assunto sabem quais outros polímeros podem ser utilizados para propósitos similares. A Figura 2 ilustra dois perfis de eluição (concentração de NO vs.

tempo) para duas misturas de polímeros diferentes; polímero eluente de óxido nítrico misturado com polímero veículo hidrofílico em um ambiente ácido (A) e polímero eluente de óxido nítrico misturado com polímero veículo hidrofóbico em um ambiente neutro (B).

5 Em uma realização, este polímero veículo é substituído por outro material com propriedades hidrofóbicas ou hidrofílicas. A expressão “material veículo” no contexto do presente deverá ser interpretada, portanto, como incluindo polímeros veículos e outros materiais com propriedades hidrofílicas ou hidrofóbicas.

10 Em outra realização da presente invenção, a eluição de óxido nítrico a partir de polímero eluente de óxido nítrico, tal como L-PEI-NO, é influenciada pela presença de prótons. Isso significa que um ambiente mais ácido fornece eluição mais rápida de óxido nítrico. Ativando-se o polímero eluente de óxido nítrico ou a mistura de polímero eluente de óxido nítrico e
15 material veículo, com fluido ácido, tal como solução de ácido ascórbico, a eluição de óxido nítrico pode ser acelerada.

Os polímeros veículos e materiais veículos mencionados acima podem afetar características diferentes da regulação da eluição de óxido nítrico. Exemplo dessa característica é a resistência mecânica.

20 Com relação aos polímeros veículos ou materiais veículos, o polímero eluente de NO pode ser integrado, fiado junto ou fiado sobre qualquer desses materiais em todas as realizações da presente invenção. Esta fiação inclui eletrofiação, fiação a ar, fiação seca, fiação úmida, fiação por fusão e fiação a gel. Desta forma, pode-se fabricar fibras de mistura polimérica, que
25 compreende polímero eluente de óxido nítrico e polímero veículo ou material veículo, com características de eluição de óxido nítrico previamente definidas. Estas características podem ser realizadas especificamente para diferentes perfis de eluição em diferentes aplicações.

Em ainda outra realização, o polímero eluente de óxido nítrico, tal como pó, nanopartículas ou microesferas, pode ser incorporado em espuma. A espuma pode possuir estrutura de células abertas, que possibilita o transporte do doador de prótons para o polímero eluente de óxido nítrico. A espuma pode ser de qualquer polímero apropriado tal como polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, polivinilacetatos, ácidos polilácticos, amido, celulose, poli-hidroxialcanoatos, poliésteres, policaprolactona, álcool polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poli(ácido acrílico), carbóxi metil celulose (CMC), polímeros com base em proteínas, gelatina, polímeros biodegradáveis, algodão, poliolefinas e látex, ou quaisquer de suas combinações, ou látex.

O dispositivo é aplicado sobre a área pretendida, tal como uretra, fluxo sangüíneo, pleura, faringe, traquéia, etc.

Após a aplicação do dispositivo, inicia-se eluição de NO quando o dispositivo, incluindo o polímero eluente de NO de acordo com a presente invenção, entrar em contato com a umidade ou água no tecido adjacente do corpo do mamífero.

É obtido efeito terapêutico da área de aplicação, à medida que o polímero eluente de NO elui NO sobre a área de aplicação, através do qual atinge-se efeito antimicrobiano, antiinflamatório, antitrombótico ou antiviral do tecido de interesse.

O aumento da perfusão sangüínea e vasodilatação pode, em outra realização da presente invenção, resultar em efeito aprimorado quando combinado com outros componentes ativos. Desta forma, o efeito sinérgico de NO e outros componentes ativos encontra-se dentro do escopo da presente invenção.

O método de Seldinger é um método de punção percutânea e cateterização do sistema arterial, também denominado cateterização vascular percutânea. Seu nome vem de Sven-Ivar Seldinger, radiologista sueco. O método baseia-se no fato de que, após anestesia local e pequena incisão na

pele, a artéria é puncionada utilizando agulha com paredes finas, tal como com diâmetro externo de 1,0 a 1,2 mm, com ou sem mandril central. A agulha avança na artéria em ângulo de cerca de 45°. Após a remoção do mandril, a agulha é puxada de volta até observar-se contra-fluxo pulsante. Em seguida, um fio guia com extremidade flexível (normalmente fio guia J) avança no vaso. Sob compressão manual, a agulha é retirada e cateter avança sobre o fio guia na artéria e é posicionada no local desejado. O fio guia é puxado de volta em seguida e o cateter é verificado para determinar o contra-fluxo e cuidadosamente enxaguado com solução salina. O método de Seldinger compreende as etapas a seguir: (1) punção de vaso, tal como artéria com agulha de entrada percutânea com paredes finas; (2) remoção do mandril, passagem de fio guia através do lúmen da agulha de entrada, avanço de parte do comprimento do fio guia no vaso; (3) retirada da agulha; (4) aumento opcional do local de punção com bisturi; (5) avanço de cateter ao longo do fio guia no vaso, tal como com movimento de torção; e (6) com o cateter posicionado, remoção do fio guia; agora, o cateter está pronto para uso.

O mesmo método pode também ser utilizado para cateterização de outras estruturas tubulares, tais como os dutos biliares, sistema de coleta do rim, drenagem de abscessos, etc.

Segundo certas realizações do dispositivo de acesso de acordo com a presente invenção, os cateteres utilizados para o método de Seldinger incorporam polímeros eluentes de NO conforme descrito no presente.

Em realizações da presente invenção, o dispositivo pode ser selecionado a partir do grupo que consiste de “*venflones*”; cateteres, tais como cateteres urinários, cateteres de veias centrais (CVC), cateteres de veias periféricas (PVC) e portas de veias subcutâneas (SVP); tubos de drenagem, tais como tubos para drenagem da pleura e outras drenagens de feridas; artigos destinados à supervisão de pressão e/ou gases sangüíneos; e curativos

intravenosos.

Quando o dispositivo apresentar-se na forma de cateter urinário, o mencionado cateter urinário é equipado com um efeito antimicrobiano, antiinflamatório, antitrombótico e antiviral. Desta forma, o cateter urinário pode
5 estar no lugar por um longo período de tempo, ainda vencendo ao mesmo tempo a maior parte dos efeitos colaterais de acordo com o estado da técnica, tais como infecções bacterianas, febre, urosepsia e/ou formação de pedras bacteriológicas. Além disso, não há necessidade, portanto, de tratamento com antibióticos.

Quando o dispositivo apresentar-se na forma de *venflone*, cateter
10 de veias centrais, cateter de veias periféricas e porta de veias subcutâneas, os mencionados dispositivos apresentam efeito antimicrobiano, antiinflamatório, antitrombótico e antiviral. Desta forma, os mencionados dispositivos podem estar no lugar por um longo período de tempo, ao mesmo tempo em que ainda vencem a maior parte dos efeitos colaterais de acordo com o estado da
15 técnica, tais como infecções de bactérias e bloqueio dos dispositivos, devido à coagulação de sangue presente nos cateteres. Não existe, portanto, necessidade de enxágüe dos dispositivos de acordo com a presente invenção antes e depois de cada injeção, infusão, transfusão e amostragem de sangue, para garantir a infusão ou injeção sem falhas.

20 Quando o dispositivo encontrar-se na forma de tubo de drenagem, o mencionado tubo de drenagem possui efeito antimicrobiano, antiinflamatório, antitrombótico e antiviral. Os mencionados dispositivos podem estar no lugar, portanto por um longo período de tempo, ainda vencendo ao mesmo tempo a maior parte dos efeitos colaterais de acordo com o estado da técnica, tais como
25 infecções de bactérias, e bloqueio do tubo de drenagem, devido à coagulação de sangue presente no tubo de drenagem.

Quando o dispositivo encontrar-se na forma de artigo para supervisão de pressão sangüínea ou gases sangüíneos, o mencionado dispositivo apresenta

efeito antimicrobiano, antiinflamatório, antitrombótico e antiviral. Desta forma, o mencionado dispositivo pode estar no lugar por um longo período de tempo, ainda vencendo ao mesmo tempo a maior parte dos efeitos colaterais de acordo com o estado da técnica, tais como infecções de bactérias e bloqueio dos dispositivos,
5 devido à coagulação de sangue presente nos cateteres.

Em outra realização, o dispositivo encontra-se na forma de suturas ou grampos. As suturas e grampos de acordo com a presente invenção possuem efeito antimicrobiano, antiinflamatório e antiviral. Portanto, as mencionadas suturas e grampos podem estar no lugar por um longo período de
10 tempo, ainda vencendo ao mesmo tempo a maior parte dos efeitos colaterais de acordo com o estado da técnica, tais como infecções de bactérias. Portanto, os grampos ou suturas de acordo com a presente invenção não necessitam ser removidos em até quatorze dias após a aplicação, que é o caso com as suturas e grampos de acordo com o estado da técnica. Como as suturas e grampos de
15 acordo com a presente invenção fornecem efeito antiinflamatório, o risco de necessidade de tratamento com antibióticos é significativamente reduzido.

Quando o dispositivo encontrar-se na forma de curativo intravenoso, a área em volta do cateter intravenoso possui um efeito antimicrobiano, antiinflamatório, antitrombótico e antiviral. Esta realização
20 possui a vantagem de proteger uma área que, de outra forma, é exposta a alta possibilidade de entrar em contato com material infeccioso.

O polímero eluente de NO pode ser integrado, fiado junto ou fiado sobre quaisquer destes dispositivos em todas as realizações da presente invenção.

Preferencialmente, as realizações mencionadas acima empregam
25 material de L-PEI carregado com NO. Ativação sobre a liberação de NO será atingida quando os dispositivos de acordo com todas as realizações da presente invenção entrarem em contato com a umidade e/ou água do tecido adjacente do mamífero.

Em outra realização, as fibras, nanopartículas ou microesferas, podem ser integradas em filme solúvel que se desintegra sobre o lado interno dos dispositivos de acordo com a presente invenção, a fim de eluir NO na área de interesse quando o filme solúvel entrar em contato com a umidade ou água no tecido adjacente do mamífero.

Em outra realização da presente invenção, o dispositivo somente permite a eluição de NO em uma direção. Neste tipo de realização, um lado do dispositivo de acordo com a presente invenção é impermeável a NO. Isso pode ser conseguido aplicando-se material sobre um lado do dispositivo de acordo com a presente invenção que possui baixa permeabilidade, substancialmente nenhuma permeabilidade ou nenhuma permeabilidade ao óxido nítrico. Esses materiais podem ser selecionados a partir do grupo que compreende plásticos comuns, tais como fluoropolímeros, polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, polivinilacetatos, ácidos polilácticos, amido, celulose, polihidroxialcanoatos, poliésteres, policaprolactona, álcool polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poliolefinas, poli(ácido acrílico), carbóxi metil celulose (CMC), polímeros com base em proteínas, gelatina, polímeros biodegradáveis, algodão e látex, ou quaisquer de suas combinações. Esta realização também é de fácil fabricação, pois o polímero eluente de NO, tal como nanofibras de L-PEI, pode ser eletrofiado ou fiado a jato de gás sobre a superfície do dispositivo de acordo com a presente invenção, tal como do plástico mencionado, látex ou algodão. Isso pode proteger o polímero eluente de NO durante a embalagem, transporte e antes do uso contra influências externas, sendo, por exemplo, mecânico (desgaste do polímero), químico (umidade que desativa o dispositivo antes do uso), etc.

Em ainda outra realização da presente invenção, o dispositivo eluente de NO age como amplificador de medicações e produtos farmacêuticos. Esta realização apresenta dispositivo com a vantagem de

combinar dois tratamentos, de valor significativo, em um tratamento.

Desta forma, esses dispositivos podem atingir efeito sinérgico, quando NO é eluído dos dispositivos. NO possui efeito vasodilatador. Tecido vasodilatado é mais suscetível a certas medicações e produtos farmacêuticos e, desta forma, mais facilmente tratado pelas preparações médicas e NO ainda possui o efeito antiinflamatório, antibacteriano, antitrombótico e antiviral. Portanto, é fornecido um tratamento surpreendentemente eficaz e inesperado.

Os cateteres são normalmente fabricados por meio de extrusão. Ao fabricar-se cateteres e *venflones* de acordo com a presente invenção, o polímero eluente de NO pode ser integrado à mistura de polímeros que será extrudada. Este processo de fabricação fornece cateteres e *venflones* com a capacidade de eluir NO para o fluido ou fluido do corpo, que passa através dos mencionados cateteres/*venflones*.

Em outro processo de fabricação de acordo com a presente invenção, os cateteres e *venflones* são fabricados em processo de duas etapas. Na primeira etapa, os cateteres/*venflones* são extrudados. Na segunda etapa, os cateteres/*venflones* são cobertos no lado interno e externo com polímero eluente de NO por meio de eletrofiação, fiação a ar, fiação a gás, fiação úmida, fiação seca, fiação por fusão ou fiação a gel.

O dispositivo elui óxido nítrico (NO) a partir do mencionado polímero eluente em dosagem terapêutica, tal como de 0,001 a 5000 ppm, tal como de 0,01 a 3000 ppm, tal como de 0,1 a 1000 ppm, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20; 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40; 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60; 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80; 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100 ppm. A concentração pode variar amplamente, dependendo do local de medição da concentração. Caso a concentração seja medida perto do polímero

eluyente de NO real, a concentração pode ser de até milhares de ppm, enquanto a concentração no interior do tecido neste caso é consideravelmente mais baixa, tal como de 1 a 1000 ppm.

Os polímeros eluentes de NO nos dispositivos de acordo com a presente invenção podem ser combinados com prata, tal como prata hidroativada. A integração de prata nos dispositivos de acordo com a presente invenção fornece ao tratamento terapêutico um incentivo adicional. Preferencialmente, a prata pode ser liberada dos dispositivos na forma de íons de prata. A integração de prata no dispositivo pode apresentar diversas vantagens. Um exemplo dessa vantagem é que a prata pode manter o próprio dispositivo livre de bactérias ou vírus, enquanto o polímero eluyente de óxido nítrico elui a dosagem terapêutica de óxido nítrico para o local alvo.

O dispositivo pode ser fabricado, por exemplo, por meio de eletrofição de L-PEI ou outros polímeros que compreendem L-PEI ou são dispostos em combinação com L-PEI. L-PEI é carregado em voltagem característica e um jato fino de L-PEI é liberado na forma de feixe de fibras de polímero L-PEI. Este jato de fibras de polímero pode ser dirigido à superfície a ser tratada. A superfície a ser tratada pode ser, por exemplo, qualquer material apropriado. As fibras eletrofiadas de L-PEI fixam-se em seguida ao mencionado material e formam revestimento/camada de L-PEI sobre o dispositivo de acordo com a presente invenção.

Naturalmente, é possível eletrofiar os demais polímeros eluentes de NO de acordo com o acima, no dispositivo de acordo com a presente invenção, ainda permanecendo dentro do escopo da presente invenção.

Em uma realização, os polímeros eluentes de NO de acordo com a presente invenção são eletrofiados de forma que possam ser obtidas fibras de polímero eluyente de NO puro.

Também se encontra dentro do escopo da presente invenção

a eletrofiação de polímero eluente de NO junto com outro(s) polímero(s) apropriado(s).

Fiação de fluxo de gás, fiação a ar, fiação úmida, fiação seca, fiação por fusão e fiação a gel dos mencionados polímeros eluentes de NO no dispositivo também se encontra dentro do escopo da presente invenção.

O processo de fabricação de acordo com a presente invenção apresenta as vantagens de grande superfície de contato das fibras de polímero eluente de NO com a área a ser tratada, o uso eficaz de polímero eluente de NO e forma eficiente para o custo de produção do dispositivo.

A presente invenção pode ser implementada de qualquer forma apropriada. Os elementos e componentes das realizações de acordo com a presente invenção podem ser implementados física, funcional e logicamente de qualquer forma apropriada. Na realidade, a funcionalidade pode ser implementada em uma única unidade, em uma série de unidades ou como parte de outras unidades funcionais.

Embora a presente invenção tenha sido descrita acima com referência a realizações específicas, ela não se destina a limitar-se à forma específica descrita no presente. Ao contrário, a presente invenção somente é limitada pelas reivindicações anexas e outras realizações além da específica acima são igualmente possíveis dentro do escopo das reivindicações anexas.

Nas reivindicações, a expressão "compreende/que compreende" não exclui a presença de outros elementos ou etapas. Além disso, embora individualmente relacionados, pode-se implementar uma série de meios, elementos ou etapas de método. Adicionalmente, embora características individuais possam ser incluídas em diferentes reivindicações, estas podem ser possivelmente combinadas convenientemente e a inclusão em diferentes reivindicações não indica que a combinação de características não é viável e/ou vantajosa. Além disso, referências no singular não excluem pluralidade.

Os termos “um”, “uma”, “primeiro”, “segundo”, etc. não excluem pluralidade. Sinais de referência nas reivindicações são fornecidos unicamente como exemplo esclarecedor e não deverão ser interpretados como limitadores do escopo das reivindicações de nenhuma forma.

REIVINDICAÇÕES

1. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO INTRAVASCULAR, INTERSTICIAL OU INTRA-ÓRGÃOS que permite a prevenção de uma infecção e/ou a obtenção de um efeito antitrombótico, em que:

5 - o mencionado dispositivo de acesso compreende um polímero eluente de óxido nítrico (NO) configurado para eluir uma dosagem terapêutica de óxido nítrico (NO); e

 - em que o mencionado dispositivo de acesso é configurado para expor uma área adjacente de tecido de mamífero ao mencionado óxido
10 nítrico quando o mencionado polímero, durante a utilização, eluir óxido nítrico (NO);

 - caracterizado pelo fato de que:

 - o mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO) é integrado com um material veículo, de tal forma que o mencionado material
15 veículo, durante o uso, regule e controle a eluição da mencionada dosagem terapêutica de óxido nítrico (NO) a partir do mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO);

 - em que a mencionada área adjacente de tecido de mamífero encontra-se em um local que entra em um corpo de mamífero que
20 compreende o mencionado tecido de mamífero, de tal forma que o mencionado dispositivo de acesso médico intravascular, intersticial ou intra-órgãos, durante o uso, forneça a prevenção das mencionadas infecção e/ou obtenção do mencionado efeito antitrombótico no mencionado local que entra no mencionado corpo de mamífero.

25 2. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende um material de núcleo cuja superfície é coberta com o mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO) em uma posição do mencionado dispositivo de acesso médico que, durante o uso

do mencionado dispositivo de acesso médico, deve ser posicionado no mencionado local que entra no mencionado corpo de mamífero.

3. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende um material de núcleo e em que o mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO) é integrado ao mencionado material de núcleo, de tal forma que o polímero eluente de óxido nítrico (NO) esteja presente sobre uma superfície interna do dispositivo de acesso médico.

4. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que é um cateter residente.

5. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é um cateter de drenagem de fluidos de corpo a ser utilizado para drenar os fluidos do corpo.

6. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o mencionado cateter de drenagem de fluidos de corpo permite adicionalmente a injeção de fluido no mencionado corpo de mamífero.

7. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que um lado do dispositivo médico é substancialmente impermeável a óxido nítrico (NO), de tal forma que a mencionada eluição de óxido nítrico (NO) do mencionado dispositivo de acesso médico substancialmente em uso é dirigida para uma direção do mencionado dispositivo de acesso médico.

8. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO) compreende grupos diazeniodiolatos, grupos S-nitrosilados e grupos O-nitrosilados, ou quaisquer de suas combinações.

9. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO) é L-PEI (polietilenoimina linear), carregada com óxido nítrico (NO) por meio dos mencionados grupos diazeniodiolatos, grupos S-nitrosilados ou grupos O-nitrosilados, ou qualquer
5 uma de suas combinações, disposto para liberação do óxido nítrico (NO) para a mencionada área adjacente de tecido de mamífero.

10. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o mencionado polímero eluente de óxido nítrico é selecionado a partir do grupo que compreende amino
10 celulose, amino dextranos, quitosana, quitosana aminada, polietilenoimina, PEI-celulose, polipropilenoimina, polibutilenoimina, poliuretano, poli(butanodiol espermato), poli(iminocarbonato), polipeptídeo, carbóxi metil celulose (CMC), poliestireno, poli(cloreto de vinila) e polidimetilsiloxano, ou quaisquer de suas
15 combinações, e esses mencionados polímeros enxertados a uma cadeia principal inerte, tal como uma cadeia principal de polissacarídeos ou cadeia principal celulósica.

11. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que
20 consiste de *venflones*; cateteres urinários, cateteres de veias centrais (CVC), cateteres de veias periféricas (PVC) e portas de veias subcutâneas (SVP); tubos de drenagem, incluindo tubos para drenagem da pleura e outras drenagens de feridas ou órgãos; artigos destinados à supervisão de pressão e/ou gases do sangue; vedantes para sacos de colostomia; tubos para a faringe e a traquéia; e curativos
25 intravenosos.

12. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que inclui o mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO) misturado com um material de núcleo, em que o

mencionado material de núcleo compreende polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, polivinilacetatos, ácidos polilácticos, amido, celulose, poli-hidroxicarboxilatos, poliésteres, policaprolactona, álcool polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poli(ácido
 5 acrílico), carbóxi metil celulose (CMC), polímeros com base em proteínas, gelatina, polímeros biodegradáveis, algodão, látex, silicone, politetrafluoroeteno, cloreto de polivinila, policarbonato, acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), poliacrilato, poliolefinas, poliestireno, borrachas e/ou quaisquer de suas combinações.

10 13. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é parcialmente desintegrável quando submetido à umidade ou água.

 14. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que compreende prata,
 15 configurada para o tratamento terapêutico do mencionado tecido de mamífero.

 15. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o mencionado polímero é compreendido no dispositivo de acesso médico na forma de um pó, fibras, nanopartículas ou microesferas.

20 16. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o mencionado pó, nanopartículas ou microesferas são integradas com, preferencialmente encapsuladas em, um material selecionado a partir do grupo que consiste de polietileno, polipropileno, poliacrilonitrilo, poliuretano, polivinilacetatos, ácidos
 25 polilácticos, amido, celulose, poli-hidroxicarboxilatos, poliésteres, policaprolactona, álcool polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poliolefinas, poli(ácido acrílico), carbóxi metil celulose (CMC), polímeros com base em proteínas, gelatina, polímeros biodegradáveis, algodão

e látex, ou quaisquer de suas combinações.

17. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o mencionado material veículo é selecionado a partir do grupo que compreende polietileno, polipropileno, 5 poliacrilonitrilo, poliuretano, polivinilacetatos, ácidos polilácticos, amido, celulose, poli-hidroxicarboxilatos, poliésteres, policaprolactona, álcool polivinílico, poliestireno, poliéteres, policarbonatos, poliamidas, poliolefinas, poli(ácido acrílico), carbóxi metil celulose (CMC), polímeros com base em proteínas, gelatina, polímeros biodegradáveis, algodão e látex, ou quaisquer de 10 suas combinações.

18. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o mencionado polímero eluente de óxido nítrico compreende uma amina secundária na cadeia principal ou uma amina secundária como um pendente.

19. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que um ligante positivo está localizado em um átomo vizinho à amina secundária.

20. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 18, caracterizado pelo fato de que compreende um 20 agente absorvente.

21. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o mencionado agente absorvente é selecionado a partir do grupo que compreende poliacrilato, óxido de polietileno, carbóxi metil celulose (CMC), celulose microcristalina, algodão ou amido, ou 25 quaisquer de suas combinações.

22. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com uma das reivindicações 1, 18 ou 20, caracterizado pelo fato de que compreende um cátion, em que o mencionado cátion estabiliza o polímero eluente de óxido

nítrico.

23. DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o mencionado cátion é selecionado a partir do grupo que compreende Na^+ , K^+ , Li^+ , Be^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} e/ou Sr^{2+} , ou quaisquer de suas combinações.

24. PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO INTRAVASCULAR, INTERSTICIAL OU INTRA-ÓRGÃOS, que permite a prevenção de uma infecção e/ou obtenção de um efeito antitrombótico em uma área adjacente de um tecido de mamífero em um local que entra em um corpo de mamífero que compreende o mencionado tecido de mamífero, conforme descrito na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende a:

- seleção de um polímero eluente de óxido nítrico (NO) configurado para eluir uma dosagem terapêutica de óxido nítrico (NO) quando utilizado para a mencionada prevenção de infecção e/ou obtenção do mencionado efeito antitrombótico;
- seleção de um material veículo, que é configurado para regular e controlar a eluição da mencionada dosagem terapêutica de óxido nítrico (NO) do mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO);
- incorporação do polímero eluente de óxido nítrico (NO) com o mencionado material veículo em um material eluente de óxido nítrico (NO), de tal forma que o mencionado material veículo, ao utilizar o mencionado dispositivo de acesso médico, regule e controle a eluição da mencionada dosagem terapêutica de óxido nítrico (NO); e
- aplicação do mencionado material eluente de óxido nítrico em uma forma apropriada, ou como um revestimento sobre um veículo, para formar pelo menos uma parte do mencionado dispositivo de acesso médico em uma posição do mencionado dispositivo de acesso médico que, durante o uso do mencionado dispositivo de acesso médico, deve ser posicionado no

mencionado local que entra no mencionado corpo de mamífero, de tal forma que o mencionado dispositivo de acesso médico seja configurado para expor o mencionado local adjacente ao mencionado dispositivo no seu uso ao mencionado óxido nítrico quando o mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO) em uso para eluir o óxido nítrico (NO), através do qual o mencionado dispositivo de acesso médico intravascular, intersticial ou intra-órgãos em uso fornece uma prevenção de infecção e/ou obtenção de efeito antitrombótico no mencionado local que entra no mencionado corpo de mamífero.

10 25. PROCESSO DE FABRICAÇÃO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a mencionada aplicação compreende uma eletrofiação, fiação a ar, fiação a gás, fiação úmida, fiação seca, fiação por fusão ou fiação a gel de polímero eluente de óxido nítrico (NO).

15 26. PROCESSO DE FABRICAÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que a mencionada seleção do mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO) compreende a seleção de uma série de partículas poliméricas eluentes de óxido nítrico (NO), preferencialmente pó, nanofibras, nanopartículas ou microesferas.

20 27. PROCESSO DE FABRICAÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 24 ou 25, caracterizado pelo fato de que a mencionada incorporação do mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO) com o mencionado material veículo compreende a integração do mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO) no mencionado material veículo, a fiação
25 do mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO) junto com o mencionado material veículo ou a fiação do mencionado polímero eluente de óxido nítrico (NO) sobre o mencionado material veículo, a fim de definir previamente características de uma eluição de óxido nítrico do mencionado dispositivo.

28. PROCESSO DE FABRICAÇÃO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que compreende adicionalmente a integração de prata ao mencionado dispositivo.

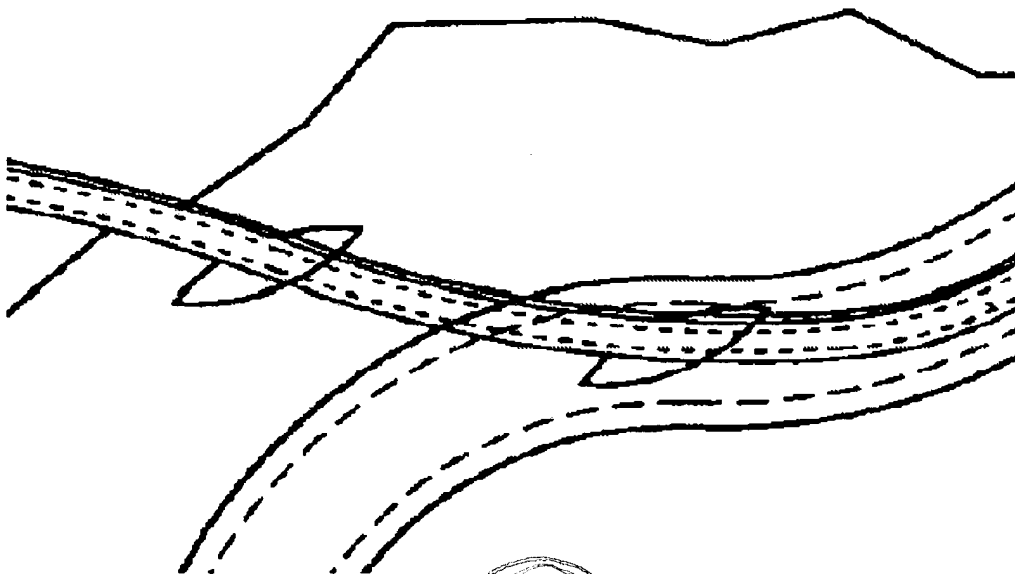
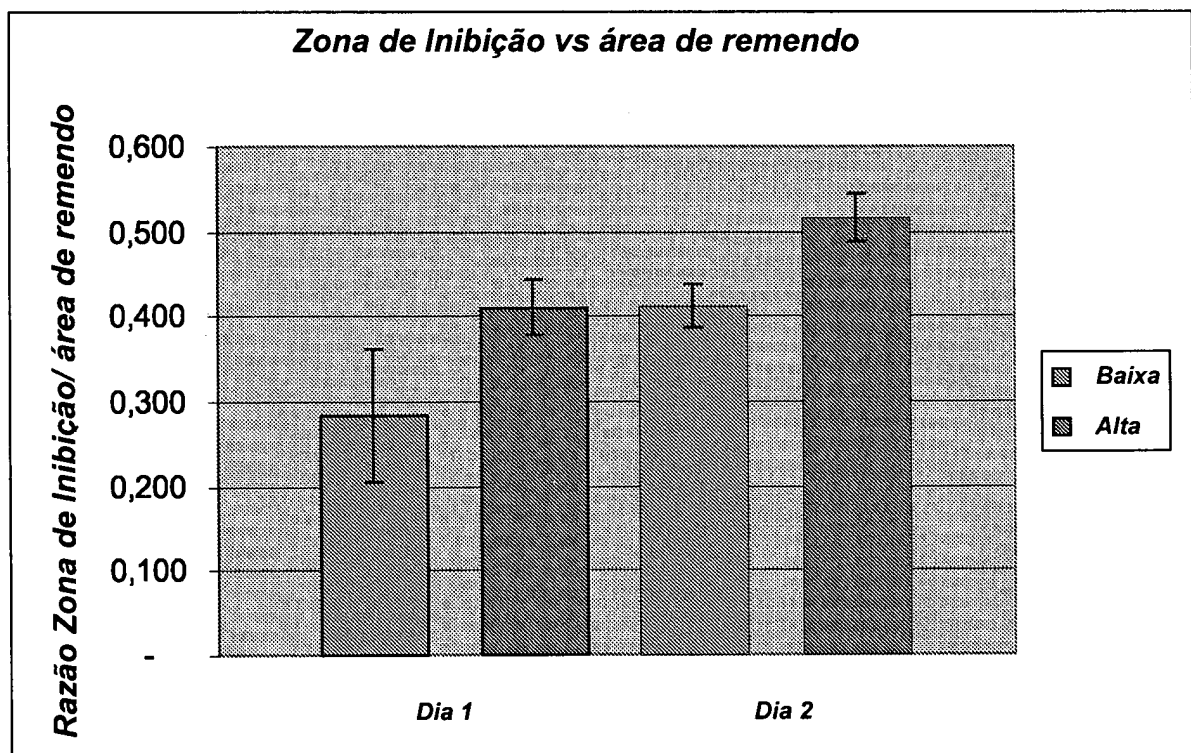
29. USO DE UM POLÍMERO ELUENTE DE ÓXIDO NÍTRICO (NO), caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um dispositivo de acesso médico intravascular, intersticial ou intra-órgãos, conforme descrito nas reivindicações 1 a 23, em que o óxido nítrico (NO) é carregado ao mencionado dispositivo, de tal forma que o mencionado dispositivo elua o óxido nítrico (NO) para tecido de mamífero adjacente a partir do mencionado polímero eluente em uma dose terapêutica em uma posição do mencionado dispositivo de acesso médico que, durante o uso do dispositivo de acesso médico, deve ser posicionado em um local que entra em um corpo de mamífero que compreende o mencionado tecido de mamífero.

30. USO, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a mencionada dose terapêutica é de 0,001 a 5000 ppm, tal como de 0,01 a 3000 ppm, tal como de 0,1 a 1000 ppm, tal como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20; 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40; 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60; 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80; 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100 ppm.

31. MÉTODO TERAPÊUTICO DE PREVENÇÃO DE INFECÇÃO E/OU OBTENÇÃO DE EFEITO ANTITROMBÓTICO, ao utilizar um dispositivo de acesso médico intravascular, intersticial ou intra-órgãos, caracterizado pelo fato de que compreende a aplicação de um dispositivo de acesso médico intravascular, intersticial ou intra-órgãos, conforme descrito nas reivindicações 1 a 23, a um local que entra em um corpo de mamífero; e

- exposição de uma área adjacente de tecido de mamífero

no mencionado local que entra no mencionado corpo de mamífero a óxido nítrico eluído a partir de um polímero do mencionado dispositivo de acesso médico durante o seu uso.

**Fig. 1****Fig. 2**

RESUMO

**“DISPOSITIVO DE ACESSO MÉDICO INTRAVASCULAR, INTERSTICIAL
OU INTRA-ÓRGÃOS, PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UM DISPOSITIVO
DE ACESSO MÉDICO INTRAVASCULAR, INTERSTICIAL OU INTRA-
5 ÓRGÃOS, USO DE UM POLÍMERO ELUENTE DE ÓXIDO NÍTRICO (NO) E
MÉTODO TERAPÊUTICO DE PREVENÇÃO DE INFECÇÃO E/OU
OBTENÇÃO DE EFEITO ANTITROMBÓTICO”**

A presente invenção refere-se ao dispositivo médico intravascular,
intersticial ou intra-órgãos fornecido e ao processo de fabricação do
10 mencionado dispositivo médico, que permite a prevenção de infecção e a
obtenção de efeito antitrombótico. O dispositivo médico compreende um
polímero eluente de óxido nítrico (NO) disposto ao lado de um tecido de
mamíferos, de tal forma que a dose terapêutica de óxido nítrico seja eluída do
mencionado polímero eluente de óxido nítrico para o mencionado tecido de
15 mamífero. O polímero eluente de óxido nítrico (NO) é integrado com material
veículo, de tal forma que o mencionado material veículo, durante o uso, regule
e controle a eluição da mencionada dosagem terapêutica de óxido nítrico (NO).
Além disso, é descrito um método de fabricação do mencionado dispositivo.