



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

(21) BR 102016012105-1 A2

(22) Data do Depósito: 27/05/2016

(43) Data da Publicação: 12/12/2017



(54) Título: DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO; E DISPOSITIVO PROTÉTICO COM MATRIZ BIOLÓGICA DE SUPORTE PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS; COM OU SEM POLÍMEROS

(51) Int. Cl.: A61F 2/82; A61L 33/00; A61F 2/90

(73) Titular(es): CHRISTIANE DIAS MAUÉS

(72) Inventor(es): CHRISTIANE DIAS MAUÉS

(57) Resumo: DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO; E DISPOSITIVO PROTÉTICO COM MATRIZ BIOLÓGICA DE SUPORTE PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS; COM OU SEM POLÍMEROS Descreve-se um dispositivo protético 31, expansível, metálico ou em resina biocompatível, cuja estrutura espacial é disposta em células hexagonais, coaptadas umas às outras, dispostas em sentido longitudinal da prótese, em conjunto com sua matriz interna de liberação 32. Esta é representado por membrana biológica artificial, cuja disposição espacial se dá em células hexagonais 34, que advêm das próprias células que compõem o estentor propriamente dito, abertas, em toda superfície interna do mesmo. As microcápsulas ou lipossomas 33, contidos no interior das células hexagonais que formam a membrana biológica de sustentação 32, são agregados e sustentados em uma matriz intracelular. Neste sentido, as microcápsulas/lipossomas serão gradualmente e seletivamente liberados através de uma ação de combinação farmacológica, dissolvendo a matriz 35 de uma camada específica.



DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO; E DISPOSITIVO PROTÉTICO COM MATRIZ BIOLÓGICA DE SUPORTE PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS; COM OU SEM POLÍMEROS.

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a DISPOSITIVOS MÉDICOS IMPLANTÁVEIS NO CORPO HUMANO, e, mais precisamente, a DISPOSITIVOS PROTÉTICOS INTRAVASCULARES, expansíveis, de formato usual, de constituição metálica, com propriedades anatômicas, fisiológicas e mecânicas favoráveis, utilizados na correção de estenoses ou estreitamentos da parede vascular ou ductos corporais, objetivando manter a sustentação dos mesmos por mais prolongado período de tempo, além de promover um processo de remodelamento ideal em função de atividade de cicatrização equilibrada da parede vascular acometida.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

[002] Nos últimos vinte anos, vários dispositivos protéticos coronários têm sido produzidos e aplicados em larga escala, com o objetivo de promover uma razoável expansão ou dilatação de um estreitamento localizado no sistema vascular, ou de manter a esmerada patência em um ducto vascular, representando também uma possível alternativa à cirurgia de revascularização convencional. Em certas circunstâncias patológicas como a aterosclerose coronária, onde tem-se o crescimento de um tumor de células musculares lisas, associadas à impregnação de gorduras, colágeno, fibrina e células do sistema hematopoiético, acometendo várias camadas da parede arterial e produzindo uma restrição ao fluxo sanguíneo local, o emprego de técnicas terapêuticas intervencionistas percutâneas, representadas pela angioplastia coronária, associada a

outros métodos, tem sido assimilado receptiva e favoravelmente nas mais diversas instituições médico-científicas de todo o mundo.

[003] Nestas situações, a utilização de próteses metálicas coronárias expansíveis é de grande importância na complementação da técnica terapêutica inicial para a obtenção de um melhor resultado pós-procedimento, no controle do crescimento da placa aterosclerótica e restauração definitiva do fluxo sanguíneo vascular; assim como prevenir a reobstrução do vaso tratado ou descartar o perigo dos fenômenos de oclusão aguda ou tardia causados por dissecções da parede arterial durante o procedimento ou complicações inerentes à própria placa de gordura.

[004] Das diversas próteses aplicáveis atualmente, algumas sofrem diferenciação tanto quanto ao padrão geométrico espacial, visto que podem se apresentar com configuração em espiral, em treliça, em escamas de células interconectadas, em grupos de anéis circunferenciais unidos por articulações, entre outros; quanto à constituição de drogas e polímeros em sua superfície, tais como os stents farmacológicos; como também em relação às diversas formas de aplicabilidade médica, a saber: manter aberturas nos tratos urinário, respiratório e biliar, sustentar tónus de órgãos do aparelho digestivo, utilização de filtros na veia cava inferior como prevenção de episódios de embolia pulmonar, etc.

[005] Os pródromos da técnica de implante destes dispositivos protéticos reportam de 1.969, quando Dr. Charles Dotter e colaboradores investigaram o benefício da utilização experimental de um dispositivo protético vascular espiralado, constituído de aço inoxidável,

aplicado em artérias poplíteas de modelo experimental animal canino; o qual apresentou patência estrutural temporalmente compatível, porém com estreitamento inevitável do lúmen vascular. Conservando-se nesta mesma frente de pesquisa, conseguiu o desenvolvimento posterior de uma bioprótese espiralada, moldada em nitinol, uma liga metálica que apresenta propriedades de memória térmica. Tal dispositivo requiritava uma técnica de resfriamento prévia a sua inserção, e a administração posterior de calor local (aquecimento elétrico) até a sua expansão por completo, com recuperação da sua configuração inicial, diferentemente dos catéteres-balão atuais que são largamente utilizados para a sua insuflação; tal processo refletia-se em grande desvantagem, causando séria injúria aos tecidos circunjacentes vasculares e aumentando o potencial trombogênico sanguíneo.

[006] A aquisição do estado da arte teve seus primórdios com a divulgação da endoprótese precursora de Cesare Gianturco, referenciada na Patente U.S. No 4.580.568, de 1.986, cujo aperfeiçoamento deu-se três anos mais tarde, pormenorizado na Patente U.S. No 4.800.882, onde a configuração inicial em zigue-zague, constituída de aço inoxidável e monofilamentar, foi substituída por outra de configuração espiralada, em serpentina, também monofilamentar, constituída por aço inoxidável, de baixo perfil e baixa radiopacidade. A primeira era deliberada por uma bainha de retração e apresentava dimensões compatíveis de utilização em grandes vasos de cães, a ponto que a última necessitava de deformação de material plástico para a sua expansão (catéter-balão), e admitia extensões disponíveis em doze e vinte milímetros, com diâmetros

variáveis de 2.5 (dois e meio) a 4 (quatro) milímetros.

[007] Nesta nova geração, havia necessidade mandatória do uso de cateteres-guia 8F, de grande luz interna (maior que 0.86 polegadas), e uso de corda-guia metálica de 0.018 polegadas ou 0.014 com suporte interno reforçado, ao passo de que a endoprótese atualmente disponível sofreu, em 1.995, novos incrementos no que diz respeito a sua configuração, com a adição de uma barra longitudinal de aço inoxidável ao longo de toda a sua extensão, visando impedir deformação da prótese, afastamento ou acordeamento das hastes e a ocorrência de retração elástica após sua liberação. Ainda neste mais moderno padrão, os cateteres-balão de liberação são de menor perfil, o que propicia o uso de cateteres-guia menores, sendo capazes de atingir mais altas pressões, além do que se pode dispor de cordas-guia convencionais de angioplastia coronária, com 0.014 polegadas. Marcas douradas radiopacas foram adicionadas nas extremidades desta última geração de próteses de Gianturco, visando um posicionamento mais seguro e preciso.

[008] Entre uma grande variedade de dispositivos protéticos largamente utilizados, reporta-se a primariamente utilizada endoprótese de Palmaz-Schatz. Expansível através de deformação mecânica plástica, as Patentes U.S. No 4.776.337 e U.S. No 4.733.665, de Palmaz, datando de 1.988, demonstram uma prótese intraluminal tubular constituída de monofilamentos de aço inoxidável, ou tecido, em sua superfície, configurando uma pluralidade de constituintes alongados, em interseção uns com outros, até atingir as bordas-limite de começo e fim da endoprótese tubular. São observadas em duas formas distintas quanto ao

padrão de distribuição geométrica da malha, tanto na fase pré quanto na pós-expansão. Esta vindo a apresentar uma forma inicial não-expansível, o que possibilita a sua passagem através de tubos radiopacos de suporte e posição, denominados catéteres- guia, e uma forma final expandida, que é adquirida através da aplicação de uma pressão centrífuga e radialmente direcionada, cuja intensidade determinará diretamente o potencial de expansibilidade da endoprótese, localizada através do ducto corporal. Outra referência digna de observação é a Patente U.S. No 5.102.417, de Palmaz e Schatz, complementada pela Patente U.S. No 5.195.984, que determina uma diferenciação nos modelos anteriores, pois as junções tubulares expansíveis são conectadas por uma ponte (articulação) de 1 mm, flexível, geralmente helicoidal. As junções apresentam discreta rigidez, porém com a articulação flexível, a prótese pode vir a apresentar dobramentos, principalmente quando acoplada em vasos sanguíneos curvos. Tal articulação é algo limitada quanto à amplitude de movimento, mas a prótese possuía grande força radial, exibindo elevada resistência à retração elástica e proporcionando um bom suporte à estrutura vascular. A sua flexibilidade global e sua radiopacidade eram um tanto reduzidas, caracterizando uma desvantagem, assim como sua similaridade a outras próteses de aço inoxidável, pois somente através das técnicas fluoroscópicas, era permitida a visualização, a certeza de uma deliberação precisa da prótese através do ducto ou vaso, o que se faz vital para a obtenção de um resultado terapêutico bem sucedido.

[009] Da mesma forma, observamos a Patente U.S. No 4.886.062, de Wiktor, que demonstra um dispositivo

protético expansível por balão, constituído de aço inoxidável, liga de cobre, titânio ou ouro. Nesta era remota, outros vários exemplos de patentes de dispositivos protéticos intravasculares podem ser referenciados como a seguir: Patente U.S. No 5.019.090, de Pinchuk; Patente U.S. No 5.161.547, de Tower; Patente U.S. No 4.969.458, de Wiktor, Patente U.S. No 4.655.771, de Wallsten; Patente U.S. No 5.195.984, de Schatz; Patente PI 9508353-7 A, de Israel; entre outros.

[010] Até o início do século atual, apesar do soberbo esforço para criação e desenvolvimento industrial de todos estes tipos de próteses coronárias citadas anteriormente, a reestenose (estreitamento por placa de ateroma "de novo") do vaso tratado, com este tipo de advento, ainda se mostrava em taxas razoáveis, e, porque não se dizer, inaceitáveis, variando na faixa de 14% a 60%, nos primeiros seis meses após o implante da prótese, dependendo da população estudada, configuração e constituição do material, número de próteses implantadas, vaso tratado, localização da lesão, comprimento da lesão, diâmetro luminal mínimo do vaso após o procedimento e seu ganho luminal mínimo, etc. Tal fato se sustenta relevantemente sobre a ocorrência da hiperplasia ou hiperproliferação intimal da parede do vaso tratado, pois trivialmente existe uma proliferação endotelial que incorpora a prótese à parede vascular até de uma semana após o procedimento a três meses decorrentes do mesmo; fato que muitos afirmam reduzir a trombogenicidade da prótese.

[011] Na realidade, com o desenvolvimento primário das endopróteses coronárias, a partir de 1.986, buscava-se como objetivos relevantes a melhora dos

resultados a curto e longo prazos da angioplastia coronária com balão, reduzir a incidência de oclusão aguda e reestenose tardia. Vários estudos randomizados, entre os principais o STRESS e o BENESTENT, ao comparar a utilização deste tipo de prótese coronária ("stent") com a angioplastia convencional, demonstraram a eficácia da primeira alternativa, no caso a prótese de PALMAZ-SCHATZ, em reduzir os índices de reestenose pós-angioplastia coronária. A partir destes trabalhos, entre outros, abriu-se um campo para a investigação de diversos tipos de próteses coronárias, ou "stents".

[012] O sucesso imediato pós-procedimento mostrava-se em níveis satisfatórios (98%), e a trombose subaguda intra-prótese, de ocorrência nas três primeiras semanas, revelava-se em 3% dos casos. Apesar do reconhecimento deste fato, não há relatos formais sobre o tipo de lesão que responde às várias alternativas terapêuticas. Até esta época, a angioplastia por balão havia sido considerada a terapia de escolha para o tratamento de reestenose vascular nesta situação, com alta taxa de sucesso primário, mas também de reobstrução do vaso, apesar da literatura mundial já tivesse preconizado inovações tecnológicas, como a braquiterapia por radiação, laser e técnicas de replicação viral (terapêutica coadjuvante genética), vide o estudo multicêntrico ITALICS; ainda necessitando de maiores evidências científicas.

[013] Como dito anteriormente, a reestenose após a colocação do stent ainda se fazia presente em níveis consideráveis, nos idos de 1999 a 2000, pois tratavam-se de dispositivos metálicos com propriedades mecânicas que poderiam propiciar fluxo TIMI III (completa

revascularização), com total sucesso angiográfico imediato pós-procedimento, porém a longo prazo, havia diminuição do sucesso clínico, devido à reestenose vascular, em índices de 15%-20% naquele período.

[014] Tais dispositivos somente apresentavam uma característica estática, pois não interagem, modificando as propriedades da parede vascular afetada, o que somente seria possível com ação local de drogas, até o momento, testadas no controle do processo evolutivo aterosclerótico. Desde o início de sua utilização, em 1.987, os stents coronários vem sendo empregados crescentemente no tratamento de condições patológicas cada vez mais complexas, porém, frustrando as expectativas de que seriam capazes de coibir a proliferação neointimal da parede vascular. De sua aplicabilidade, os stents, por si só, podem prevenir o fenômeno de "recoil" elástico vascular pós-intervenção e parecem atuar também no remodelamento adverso, porém, na coibição da reestenose intra-stent, a utilização adicional de uma estratégia de liberação de agentes antiproliferativos do próprio stent, atuando na redução sinergicamente da lesão reestenótica se fazia necessária.

[015] A partir de 1.992, a aprovação de dois dos mais importantes stents até hoje empregados, Gianturco-Roubin (Cook) e Palmaz-Schatz, viabilizou universalmente, com grande credibilidade, a utilização deste tipo de endoprótese, visto que, só o modelo de Palmaz-Schatz, até 1.996, alcançou 1.000.000 de pacientes tratados, em todo o mundo.

[016] Quanto ao contexto clínico, as endopróteses apresentam aplicabilidade corrente tanto em síndromes

isquêmicas agudas (angina instável e infarto do miocárdio), como na coronariopatia crônica estável. No que tange ao infarto agudo do miocárdio, a sua utilização tem abrangido desde a condição intervencionista primária, como as circunstâncias de resgate após insucesso do tratamento com fibrinolítico, e ainda a indicação eletiva, quando se constata a vigência de estenose residual grave.

[017] Portanto, os primeiros stents foram desenvolvidos com o objetivo de incrementar os resultados de curto e longo prazos nos procedimentos de angioplastia coronária, porém, com a introdução dos primeiros stents farmacológicos, os resultados imediatos demonstraram uma significativa redução nas taxas de reestenose, mas estes concomitantemente causaram uma varredura química das camadas subendoteliais e neointimais da parede vascular, ao invés de prevenir uma balanceada neoformação tecidual. Efeitos mais tardios relacionados à biodegradação polimérica, envolvendo o fenômeno da trombose tardia, emergiram inevitavelmente.

[018] A nível acadêmico-científico, preconiza-se como o stent ideal aquele que ofereça uma plataforma biocompatível de material polimérico ou, este quando ausente, propiciar taxas e concentrações efetivas e seguras de liberação de fármacos no local acometido, além de propriedade eletroquímicas e biomoleculares, e alta capacidade de absorção da parede vascular. Como referência de registros acerca de stents farmacológicos, citam-se a PI 0317150-7 A (Data de Publicação: 01/11/2005); PI 0213279-6 A (Data da Publicação: 26/10/2004); PI 0503201-6 A (Data de Publicação: 13/03/2007); US 20100191323 A1 (Data de Publicação: 29/07/2010); US 20090182404 A1 (Data de

Publicação: 16/07/2009).

[019] Trata-se, portanto, de objetivo primordial da invenção o desenvolvimento de dispositivo intracoronário, biocompatível, não-polimérico, para a liberação de múltiplos fármacos, de forma gradual e controlada, através de fatores extrínsecos, como drogas administradas pelo próprio paciente ou liberadas via implantes orgânicos, com a análise de sua viabilidade científica e produção industrial, e que possua as seguintes peculiaridades:

[020] Propriedades mecânicas e fisiológicas:

- expansibilidade;
- flexibilidade;
- força radial;
- radiopacidade;
- complacência;
- alto perfil;
- adaptabilidade à anatomia vascular;
- baixo percentual de cobertura metálica.

[021] Propriedades eletroquímicas e biomoleculares:

- antitrombogenicidade;
- antiquimiotaxia;
- alta absorção pela parede vascular (bom coeficiente de difusão do sistema de envoltório);
- atividade antiproliferativa e antimitógena;
- alta biocompatibilidade.

[022] Na realidade, objetiva-se, através do controle da resposta proliferativa vascular ou hiperplasia intimal, a redução significativa das taxas de reestenose tardia e das complicações emergentes da era pós-stent

farmacológico, quer sejam as trombooses agudas tardias intra ou peri-stents. Como um projeto pioneiro, este privilégio detém uma matriz biológica não-polimérica constituindo um "coating" de liberação na sua parte interna, e que apresenta a função de eluição de biomoléculas de substâncias químicas, com propriedades antiaterogênicas, antiproliferativas e reestruturadoras da parede vascular, propiciando a função de armazenamento e multiliberação de fármacos, armazenados e agrupados em microcápsulas ou microesferas (lipossomas), envolvidas em uma rede (matriz) de composição proteica macromolecular, ou um filme biológico que tenha compatibilidade química reacional com os vários tipos de medicação a serem administrados por via extrínseca (oral ou outras). Tal mecanismo seria responsável por minimizar os efeitos tardios provenientes da degradação dos polímeros, visto que os primeiros stents foram introduzidos em 2001, com plataformas de liberação tipo monoterapia (um só fármaco), acabando por gerar as temíveis complicações de longo prazo, relacionadas à necessária e massiva profilaxia antitrombótica via oral (anticoagulação), assim como a trombose tardia intra-stent.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[023] O esqueleto do sistema protético de liberação de fármacos com matriz não-polimérica, diga-se dispositivo protético tubular cilíndrico ou dispositivo protético tipo estentor em si, é constituído por diagrama tubular fenestrado, de formato regular cilíndrico, multifilamentar, sem apresentar, no entanto, articulação mediana; caracterizado por ter um diâmetro inicial, que permita a sua liberação intravascular ou em qualquer ducto orgânico contendo um lúmen, e um diâmetro final, expandido,

através da aplicação de força radial e centrífuga, via catéter-balão, ou simplesmente ser auto-expansível. Esta força é conseguida pela insuflação do citado catéter, porção dilatada do catéter que envolve o guia, e sua intensidade vai determinar a sustentação do diâmetro final da prótese, e esta, expandida, então, determinará a dilatação permanente do lúmen vascular ou ducto orgânico. Pode ser moldado em ligas de aço inoxidável, nitinol, revestidas ou não de elementos químicos inorgânicos (polimento), como também de resinas orgânicas biocompatíveis, como a cartilagem artificial ou saponáceos. O nitinol é composto de uma liga metálica de níquel-titânio, com propriedades de memória térmica, usado frequentemente em próteses e órteses médicas; apresenta boa biocompatibilidade: mínima resposta inflamatória em tecidos adjacentes, sem corrosão do material. Os primeiros "stents" intravasculares descritos por Dotter e subsequentes autores eram de nitinol.

[024] No entanto, apesar de todas estas vantagens, terá de ser observada a possibilidade de utilização de material inorgânico como cobertura que aumente a biocompatibilidade da prótese, assim como sua antitrombogenicidade, o que será discutido a posteriori.

[025] Sua estrutura espacial dispõe-se em células hexagonais, coaptadas umas às outras, em conformação de casa de abelha, favo de mel, dispostas em sentido longitudinal da prótese. De maneira global, visualmente observando-se, obtemos uma estrutura com distribuição espacial de uma parede em favo de mel, com células que crescem em sentido axial da prótese.

[026] Inicialmente, a nível de produção

experimental, objetiva-se a elaboração das próteses em diâmetros de 4,0 mm e 5,0 mm, com comprimentos que variam de 12 mm, 18 mm e 24 mm, não descartando a posteriori a moldagem em menor diâmetro e maior comprimento. A espessura de suas hastes das células poderá oscilar entre 0,08 até 0,12 mm, de modo que sua área recoberta por metal alcance índices inferiores a 20%; fato importante para reduzir a tendência à trombose e o traumatismo da parede vascular, o que também é consequência do processo de acabamento da prótese, onde incluem-se o polimento químico das hastes e o corte a laser para a configuração do material e sua estrutura espacial.

[027] A matriz interna de liberação, "coating" interno, é representado por membrana biológica artificial, biocompatível, podendo ser constituída de fosfolipídeos, ou semelhante substrato, podendo ser microporosa, ou não, contanto que permita boa capacidade de difusão e liberação de drogas. O projeto geométrico espacial se dispõe em células também hexagonais que advêm do prolongamento da prótese de sustentação, ou seja, das próprias células que compõem a conformação espacial do stent propriamente dito, abertas, em toda superfície interna do estentor, ou seja, em direção à luz vascular.

[028] As microcápsulas ou lipossomas, contidos no interior das células hexagonais que formam a membrana biológica de sustentação, se dispõem agregadas e sustentadas, imersas em uma matriz que forma cadeias ou redes de macromoléculas de proteínas, ou estas conjugadas a outras moléculas orgânicas como fosfolipídeos, em forma de filme biológico ou gel, de forma que propiciem suficiente sustentabilidade e uma ideal taxa de fixação.

[029] Neste sentido, as microcápsulas/lipossomas serão gradualmente e seletivamente liberados através de uma ação de combinação e reação farmacológicas, pela ruptura das pontes de conexão e estabilização das cadeias de proteínas macromoleculares, processo ocorrido via degradação enzimática. Processo também conhecido por fixação de proteínas a resina biologicamente compatível, contida em superfície porosa ou não-porosa, tal qual a utilização de albumina, com o objetivo de incrementar o coeficiente de porosidade da matriz.

[030] A expressiva eficiência apresentada pelas macromoléculas biocompatíveis na seleção de reagentes e mecanismos de interação de alta especificidade nos sítios de reação química vem promovendo um crescente interesse no campo de pesquisa que envolve filmes de macromoléculas de mais baixa espessura em associação com materiais otimizados e depurados, assim como macromoléculas biológicas de proteínas.

[031] Na forma líquida ou de cristais, os fármacos liberados da estrutura encapsulada ou lipossomial serão gradual e protocolarmente submetidos a processo de investigação em modelo experimental, análise computacional, estudos pré-clínicos e clínicos, no intuito de avaliar com eficácia e certeza a concentração ideal a ser atingida na luz do vaso, o melhor coeficiente de difusão, a velocidade e os intervalos de liberação, meia-vida no locus vascular, metabolização e toxicidade, entre outros aspectos; ressaltando-se que, durante todas as fases do processo de elaboração, avaliação, produção, testes de viabilidade científica "in vitro" e "in vivo", poder-se-á modificar, eliminar, acrescentar ou fundir quaisquer que sejam os

tipos de drogas, de acordo com as formalidades necessárias, assim como obliterar ou reconstruir elementos pertinentes, desde que não haja alterações profundas no conjunto global idealizado anteriormente.

[032] A presente invenção vem estabelecer-se objetivamente para atenuar ou eliminar a ocorrência de reestenose (crescimento recorrente da placa de ateroma), mais tardiamente, e ainda prevenir a trombose aguda tardia, mesmo após a angioplastia por balão e/ou colocação de prótese tipo estentor da parede vascular, que advêm de uma variedade de fatores a saber:

1. A hiperplasia miointimal, ou proliferação de tecido neointimal vem a ser um dos principais mecanismos responsáveis pela reestenose intra-stent. (*)
2. Certas doenças crônicas como diabetes, angina instável, entre outras.
3. Em relação a aspectos da própria anatomia vascular: lesões crônicas reestenóticas, menores diâmetros de referência do vaso tratado, ou seja, o calibre basal vascular a partir do qual se otimiza um resultado pós-procedimento, extensão da placa abordada (placas maiores que 15 mm de comprimento cursam com risco mais elevado de reestenose pós-stent e trombose aguda tardia).
4. Mensuração do diâmetro mínimo da luz ao final da intervenção e o cálculo do ganho imediato do diâmetro do local tratado (diâmetro mínimo da luz pós-procedimento menos o diâmetro mínimo da luz pré-procedimento).

(*) Acredita-se que a presença da prótese farmacológica no interior do vaso sob tensão desencadeie uma reação

inflamatória em decorrência do confinamento de trombo plaquetário. A inflamação inerente ao processo estimula a migração de células musculares lisas que se dirigem para a região sub-intimal, proliferando-se com intensidade variável ao lado da secreção de células da matriz extracelular, no qual pode resultar na formação de uma nova íntima obstrutiva. Esta prótese "in situ", portanto, estimula a hiperplasia e a formação de uma nova íntima através da injúria do vaso, pois há acometimento da sua lâmina elástica interna.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[033] De acordo com as respectivas figuras apresentadas neste relatório, este privilégio de invenção será objeto de apreciação e entendimento, de um modo geral neste tópico, e de modo mais minucioso com as informações descritas adiante.

[034] A **FIGURA 1** é uma ilustração perspectiva de um dispositivo protético tubular cilíndrico, tipo estentor padronizado, expansível intraluminalmente, em suporte metálico ou em resina biocompatível, com sua estrutura espacial disposta em células hexagonais, coaptadas umas às outras, em conformação de casa de abelha, favo de mel, dispostas em sentido longitudinal da prótese. De maneira global, visualmente observando-se, obtemos uma estrutura com distribuição espacial de uma parede em favo de mel, com células que crescem em sentido axial da prótese, apresentando um diâmetro inicial pré-dilatação, que propicie seu posicionamento em lúmen intravascular ou ducto orgânico.

[035] A **FIGURA 2** e a **FIGURA 3** representam uma ilustração perspectiva do mesmo dispositivo protético da

FIGURA 1, em conjunto com sua matriz interna de liberação, "coating" interno descrito, que é representado por membrana biológica artificial, biocompatível, podendo ser constituída de fosfolipídeos e proteínas, ou semelhante substrato, podendo ser microporosa, ou não, contanto que permita boa capacidade de difusão e liberação de drogas. O projeto geométrico espacial se dispõe em células também hexagonais que advêm do prolongamento da prótese de sustentação, ou seja, das próprias células que compõem a conformação **espacial** do stent propriamente dito, abertas, em toda superfície interna do estentor, ou seja, em direção à luz vascular.

[036] A **FIGURA 4** evidencia, de um foco aproximado, as microcápsulas ou lipossomas, contidos no interior das células hexagonais que formam a membrana biológica de sustentação, e que se dispõem agregadas e sustentadas, imersas em uma matriz que forma cadeias ou redes de macromoléculas de proteínas, ou estas conjugadas a outras moléculas orgânicas como fosfolipídeos, em forma de filme biológico ou gel, de forma que propiciem suficiente sustentabilidade e uma ideal taxa de fixação.

[037] As **FIGURAS 5 e 6** são ilustrações perspectivas do referido dispositivo protético tubular cilíndrico, tipo estentor padronizado, expansível intraluminalmente, com sua matriz interna de liberação de fármacos, em um corte aproximado que mostra como esta matriz se dispõe, quer seja, em células também hexagonais, que advêm do prolongamento da prótese de sustentação, ou seja, das próprias células que compõem a conformação espacial da prótese, propriamente dita, abertas, em toda superfície interna do estentor, ou seja, em direção à luz

vascular. Vê-se que as microcápsulas ou lipossomas, contidos no interior das células hexagonais que formam a membrana biológica de sustentação se dispõem agregadas e sustentadas, em camadas homogêneas, umas sobre as outras (nas figuras, representadas por cores diferentes, ou seja, cada camada mostrada em determinada cor, representando uma modalidade de lipossoma/microcápsula, contendo um tipo diferente de droga), imersas em uma matriz que forma cadeias ou redes de macromoléculas de proteínas, ou outros tipos de biomoléculas, de forma que propiciem suficiente sustentabilidade e uma ideal taxa de fixação. Cada camada será formada por uma matriz de sustentação de composição química diversa, uma da outra, objetivando propiciar a especificidade e seletividade de liberação de determinado fármaco, contido nos lipossomas/microcápsulas, de acordo com o tipo de medicação administrada pelo paciente, que, ao cair na corrente sanguínea, atingindo a superfície do stent, será responsável por interagir com a determinada matriz de sustentação de determinada camada, para a qual é programada, dissolvendo-a e liberando, de forma seletiva e específica, determinado tipo de fármaco, objetivando não somente o controle da reestenose vascular, mas também modulando a resposta inflamatória e proliferativa da parede miointimal, adversidade que frequentemente ocorria no implante dos stents farmacológicos poliméricos, de um modo geral.

[038] As **FIGURAS 7 e 8** são ilustrações perspectivas do referido dispositivo protético tubular cilíndrico, tipo estentor padronizado, expansível intraluminalmente, com sua matriz interna de liberação de fármacos, e a representação esquemática da substância

administrada por via oral, via implante intradérmico, venosa, entre outras, atingindo gradativamente a superfície do stent, onde será responsável por interagir nos sítios específicos, para os quais é programada, dissolvendo a matriz de sustentação do determinado fármaco a ser liberado, processo este que ocorre das camadas mais altas (externas) para as mais baixas (profundas).

[039] As **FIGURAS 9 e 10** são uma ilustração perspectiva do mesmo dispositivo protético da **FIGURA 1**, em que retratam a chegada das substâncias/medicações administradas para que, atingindo a luz do vaso em que se encontra o dispositivo protético, interagem com a matriz de sustentação das camadas que formam e preenchem a cavidade interna de cada célula hexagonal da plataforma de liberação. Por óbvio, estas substâncias vão interagir com as primeiras camadas da matriz de sustentação localizadas em direção à luz do vaso, ou seja, somente e especificamente com aquelas camadas cujos constituintes químicos sejam reativos à ação destas substâncias, propiciando assim a liberação das microcápsulas/lipossomas armazenados e sustentados por esta matriz. Desta forma, é patente a possibilidade de efetuar uma seletividade e diversidade no mecanismo de liberação de fármacos aplicados intra-stent ou intra-dispositivo protético. Em apresentações esquemáticas à cor, as diversas representações de cada espécie de medicação administrada são diferenciadas por cada cor, e esta também aplicada nas microcápsulas/lipossomas programados para serem liberados, a partir da camada específica (matriz de sustentação da célula hexagonal).

[040] As **FIGURAS 11 a 16** representam

sequencialmente a ilustração perspectiva do mecanismo de interação da substância/medicação, que atinge o stent, com a sua superfície interna em que conjuga as camadas de sustentação dos lipossomas/microcápsulas, e estes progressivamente liberados para atuação na parede vascular. Microcápsulas/lipossomas nos quais drogas antimetastáticas, antiaterogênicas e antitrombogênicas serão embebidas isoladamente ou conjugadas a substrato biológico de liberação lenta controlada, e veículo de liberação controlada temporalmente, disperso entre as mesmas microcápsulas, em qualquer apresentação, seja sólida, líquida, gel, etc.

[041] As **FIGURAS 17 a 24** representam em visão perspectiva um novo processo de chegada de uma diferente substância administrada até a superfície interna do stent, culminando, de maneira igual ao descrito no último parágrafo, com a liberação de outros tipos de medicamentos intra-stent, compatíveis e programados para liberação conforme a ação da substância administrada pelo paciente.

[042] As **FIGURAS 25 a 29** demonstram em visão perspectiva o mesmo sistema de liberação de fármacos intraluminal das figuras anteriores, em que, numa etapa seguinte de nova administração de outro tipo de substância, já atinge, interage e libera outro tipo de medicação intra-stent, contida em microcápsulas/lipossomas agregados e sustentados em diferente camada, constituída por matriz compatível de sustentação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA MODALIDADE PREFERIDA

[043] De modo mais específico, certas referências são apresentadas a seguir, em relação às **FIGURAS 1, 2, 3 e 4**, as quais ilustram uma primeira

modalidade de um dispositivo protético tubular cilíndrico intraluminal expansível, ou dispositivo protético tipo estentor, ou simplesmente prótese, ou ainda stent, construído de acordo com as normas da presente invenção. Deve-se entender que os referidos termos "dispositivo protético tubular cilíndrico intraluminal expansível", "dispositivo protético tipo estentor", stent ou simplesmente "prótese" são aplicados de maneira simultânea para denominar a presente invenção, assim como esta última pode ter sua utilização atribuída a segmentos vasculares de um modo geral, como também a ductos orgânicos, com o intuito de corrigir estenoses ou estreitamentos e sustentar o tônus dos mesmos.

[044] A **FIGURA 1** apresenta o dispositivo protético tipo estentor **31**, em suporte metálico ou em resina biocompatível, com sua estrutura espacial disposta em células hexagonais, coaptadas umas às outras, em conformação de casa de abelha, favo de mel, dispostas em sentido longitudinal da prótese, pormenorizado às **FIGURAS 2, 3 e 4**, associado ou em conjunto com sua matriz interna de liberação, "coating" interno descrito, que é representado por membrana biológica artificial, biocompatível, podendo ser constituída de fosfolipídeos e proteínas, ou semelhante substrato, podendo ser microporosa, ou não, contanto que permita boa capacidade de difusão e liberação de drogas **32**.

[045] Em referência às **FIGURAS 1, 2, 3 e 4** o dispositivo protético tipo estentor **31** é constituído em sua superfície por diagrama tubular fenestrado, sem apresentar articulação mediana, de formato regular cilíndrico, multifilamentar, associado a "coating" interno para

liberação de fármacos **32**, podendo ser um dispositivo auto-expansível ou balão-expansível.

[046] Observando-se agora com maiores detalhes, com referência à **FIGURA 4**, que ilustra o dispositivo protético tipo estentor **31**, evidenciando, de um foco aproximado, as microcápsulas ou lipossomas **33**, contidos no interior das células hexagonais **34** que formam a membrana biológica de sustentação, e que se dispõem agregadas e sustentadas, imersas em uma matriz que forma cadeias ou redes de macromoléculas de proteínas **35**, ou estas conjugadas a outras moléculas orgânicas como fosfolipídeos, em forma de filme biológico ou gel, de forma que propiciem suficiente sustentabilidade e uma ideal taxa de fixação.

[047] As **FIGURAS 5 e 6** são ilustrações perspectivas do referido dispositivo protético tubular cilíndrico, tipo estentor padronizado, expansível intraluminalmente **31**, com sua matriz interna de liberação de fármacos **32**, em um corte aproximado que mostra como esta matriz se dispõe, quer seja, em células também hexagonais **34**, que advêm do prolongamento da prótese de sustentação, ou seja, das próprias células que compõem a conformação espacial da prótese, propriamente dito, abertas, em toda superfície interna do estentor **31**, ou seja, em direção à luz vascular. Vê-se que as microcápsulas ou lipossomas **33**, contidos no interior das células hexagonais **34**, que formam a membrana biológica de sustentação, se dispõem agregadas e sustentadas, em camadas homogêneas, umas sobre as outras (nas figuras, representadas por cores diferentes, ou seja, cada camada mostrada em determinada cor, representando uma modalidade de lipossoma/microcápsula, contendo um tipo

diferente de droga), imersas em uma matriz que forma cadeias ou redes de macromoléculas de proteínas **35**, ou outros tipos de biomoléculas, de forma que propiciem suficiente sustentabilidade e uma ideal taxa de fixação. Cada camada será formada por uma matriz de sustentação de composição química diversa, uma da outra, objetivando propiciar a especificidade e seletividade de liberação de determinado fármaco, contido nos lipossomas/microcápsulas, de acordo com o tipo de medicação administrada pelo paciente, que, ao cair na corrente sanguínea, atingindo a superfície do stent, será responsável por interagir com a determinada matriz de sustentação de determinada camada, para a qual é programada, dissolvendo-a e liberando, de forma seletiva e específica, determinado tipo de fármaco, objetivando não somente o controle da reestenose vascular, mas também modulando a resposta inflamatória e proliferativa da parede miointimal, adversidade que frequentemente ocorria no implante dos stents farmacológicos poliméricos, de um modo geral.

[048] As **FIGURAS 7 e 8** são ilustrações perspectivas do referido dispositivo protético tubular cilíndrico, tipo estentor padronizado **31**, expansível intraluminalmente, com sua matriz interna de liberação de fármacos **32**, e a representação esquemática da substância administrada **36** por via oral, via implante intradérmico, venosa, entre outras, atingindo gradativamente a superfície do stent, onde será responsável por interagir nos sítios específicos, para os quais é programada, dissolvendo a matriz de sustentação do determinado fármaco a ser liberado **35**, processo este que ocorre das camadas mais altas (externas) para as mais baixas (profundas).

[049] As **FIGURAS 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16** são uma ilustração perspectiva do mesmo dispositivo protético da **FIGURA 1**, com sua matriz interna de liberação de fármacos **32**, em um corte aproximado que mostra como esta matriz se dispõe, quer seja, em células também hexagonais **34**, que advêm do prolongamento da prótese de sustentação, ou seja, das próprias células que compõem a conformação espacial da prótese, propriamente dita, abertas, em toda superfície interna do estentor, ou seja, em direção à luz vascular, com as microcápsulas ou lipossomas **33**, contidos no interior das células hexagonais que formam a membrana biológica de sustentação, e se dispõem agregadas e sustentadas, em camadas homogêneas, umas sobre as outras; tais **FIGURAS** retratam a chegada das substâncias/medicações administradas para que, atingindo a luz do vaso em que se encontra o dispositivo protético, interagem com a matriz de sustentação das camadas **35** que formam e preenchem a cavidade interna de cada célula hexagonal da plataforma de liberação. Por óbvio, estas substâncias vão interagir com as primeiras camadas da matriz de sustentação localizadas em direção à luz do vaso, ou seja, somente e especificamente com aquelas camadas cujos constituintes químicos sejam reativos à ação destas substâncias, propiciando assim a liberação das microcápsulas/lipossomas armazenados e sustentados por esta matriz. Desta forma, é patente a possibilidade de efetuar uma seletividade e diversidade no mecanismo de liberação de fármacos aplicados intra-stent ou intra-dispositivo protético. Em apresentações esquemáticas à cor, as diversas representações de cada espécie de medicação administrada são diferenciadas por cada cor, e esta também aplicada nas

microcápsulas/lipossomas programados para serem liberados, a partir da camada específica (matriz de sustentação da célula hexagonal) **35**.

[050] As **FIGURAS 17 a 24** representam em visão perspectiva um novo processo de chegada de uma diferente substância administrada **36** até a superfície interna do stent, culminando, de maneira igual ao descrito no último parágrafo, com a liberação de outros tipos de medicamentos intra-stent **33**, compatíveis e programados para liberação conforme a ação da substância administrada **36** pelo paciente.

[051] As **FIGURAS 25 a 29**, de forma análoga, demonstram em visão perspectiva o mesmo sistema de liberação de fármacos **33**, intraluminal, das figuras anteriores, em que numa etapa seguinte de nova administração de outro tipo de substância **36**, já atinge, interage e libera outro tipo de medicação intra-stent, contida em microcápsulas/lipossomas **33** agregados e sustentados em diferente camada, constituída por matriz compatível de sustentação **35**.

[052] A **FIGURA 30** resume, por fim, em ilustração perspectiva do mesmo dispositivo protético da **FIGURA 1, 2 e 3**, em conjunto com sua matriz interna de liberação, "coating" interno descrito **32**, que é representado por membrana biológica artificial, biocompatível, disposto em células hexagonais que advêm do prolongamento da prótese de sustentação, ou seja, das próprias células que compõem a conformação espacial do stent propriamente dito, contendo as microcápsulas ou lipossomas **33**, e estes agregados e sustentados, imersos em uma matriz que forma cadeias ou redes de macromoléculas de proteínas **35**, de forma que

propiciem suficiente sustentabilidade e uma ideal taxa de fixação.

[053] Dezenas de milhões de pacientes em todo o mundo são submetidos anualmente a procedimentos intervencionistas coronarianos, e os stents vasculares representam, nesse caso, o maior avanço na área, sendo rotineiramente utilizados em mais de 90% dos casos. Um razoável número de vantagens e aplicabilidade pode ser constatado como:

- Tratamento da doença aterosclerótica multivascular;
- Dilatação de ductos orgânicos, como no sistema urogenital, respiratório e trato biliar, assim como estenoses congênitas de origem vascular;
- O "coating" biológico tem sua aplicação aceitável como revestimento de válvulas cardíacas artificiais e naturais, de filtros intravasculares, e dispositivos intra-orgânicos, como o DIU.
- De forma pioneira, é o único dispositivo a oferecer uma ideal plataforma de sustentação para depósito e liberação de células-tronco, objetivando a promoção do processo de remodelamento e resolução fisiológica equilibrados da parede vascular acometida.

REIVINDICAÇÕES

1. DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO, fenestrado, metálico, ou de constituição de resina biológica flexível ou cartilaginosa, de alta biocompatibilidade, tipo "stent", caracterizado por ser liberado em vias intravasculares e ductos orgânicos.

2. DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO segundo reivindicação 1, caracterizado por apresentar estrutura espacial disposta em células hexagonais, coaptadas umas às outras, em conformação de casa de abelha, favo de mel, dispostas em sentido longitudinal da prótese.

3. DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO segundo reivindicação 2, caracterizado por estrutura que contenha plataforma de liberação de drogas, ou seja, matriz interna de liberação, "coating" interno, que seja representado por membrana biológica artificial, biocompatível, podendo ser constituída de fosfolipídeos, ou semelhante substrato, podendo ser microporosa, ou não, contanto que permita boa capacidade de difusão e liberação de drogas.

4. DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO segundo reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a matriz interna de liberação de drogas apresente projeto geométrico espacial que se disponha em células também hexagonais, que advêm do prolongamento da prótese de sustentação, ou seja, das próprias células que compõem a conformação espacial do stent propriamente dito, abertas, em toda superfície interna do estentor, ou seja, em direção à luz vascular.

5. DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO segundo reivindicações 3 e 4, caracterizado pelo fato de

que as microcápsulas ou lipossomas, contidos no interior das células hexagonais que formam a membrana biológica de sustentação, se dispõem agregadas e sustentadas, imersas em uma matriz que forma cadeias ou redes de macromoléculas de proteínas, ou estas conjugadas a outras moléculas orgânicas como fosfolipídeos, em forma de filme biológico ou gel, de forma que propiciem suficiente sustentabilidade e uma ideal taxa de fixação.

6. DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO segundo ainda reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que as drogas situadas no interior das microcápsulas apresentem coeficiente de liberação controlada, podendo ser preparadas na forma líquida, sólida ou gel, permitindo boa capacidade de difusão e liberação na luz vascular.

7. DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO segundo reivindicações 3 e 4 caracterizado pelo fato de que a matriz interna de liberação de drogas, além de apresentar múltiplas camadas, possa conter orifícios ou lacunas de interconexão entre as suas células, visando permitir uma maior difusão e acessibilidade das drogas liberadas também em relação à parede vascular "protegida" pela prótese.

8. DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO segundo reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de ser auto-expansível ou por catéter-balão.

9. DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO segundo reivindicação 5, caracterizado por apresentar matriz interna de liberação de drogas, disposta em células hexagonais, contendo microcápsulas ou lipossomas que, neste sentido, seriam gradualmente e seletivamente liberadas através de uma ação de combinação e reação farmacológicas, em cada camada de sustentação das microcápsulas ou

lipossomas, pela substância administrada pelo paciente, via exógena ou endógena (implantes biológicos).

10. DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO segundo reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que cada camada de sustentação das microcápsulas ou lipossomas será formada por uma matriz de sustentação de composição química diversa, uma da outra, objetivando propiciar a especificidade e seletividade de liberação de determinado fármaco, contido nos lipossomas/microcápsulas, de acordo com o tipo de medicação administrada pelo paciente.

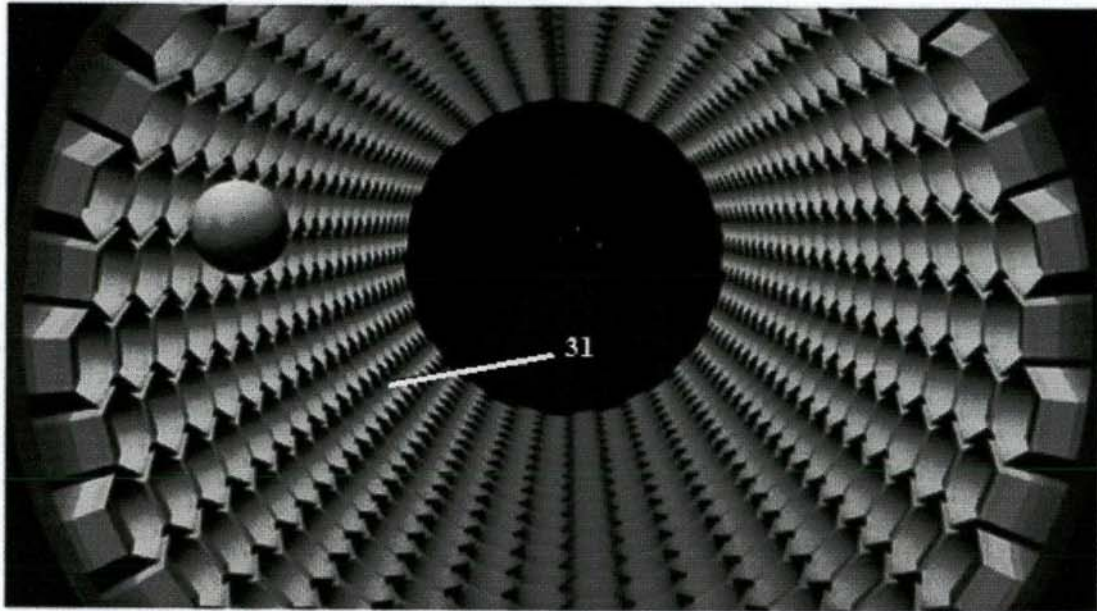


FIGURA 1

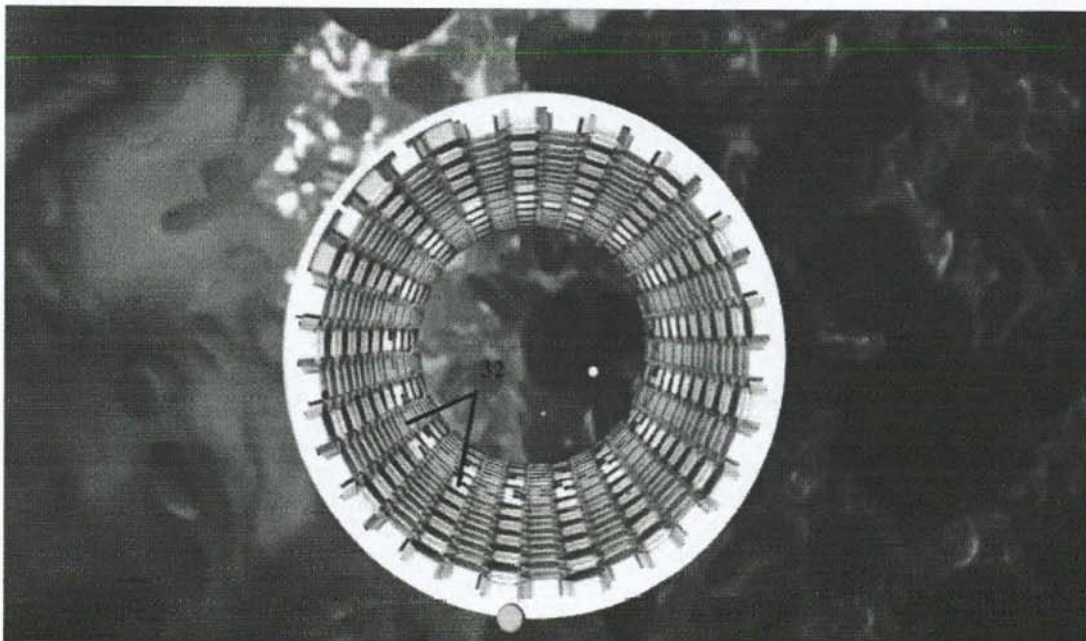


FIGURA 2

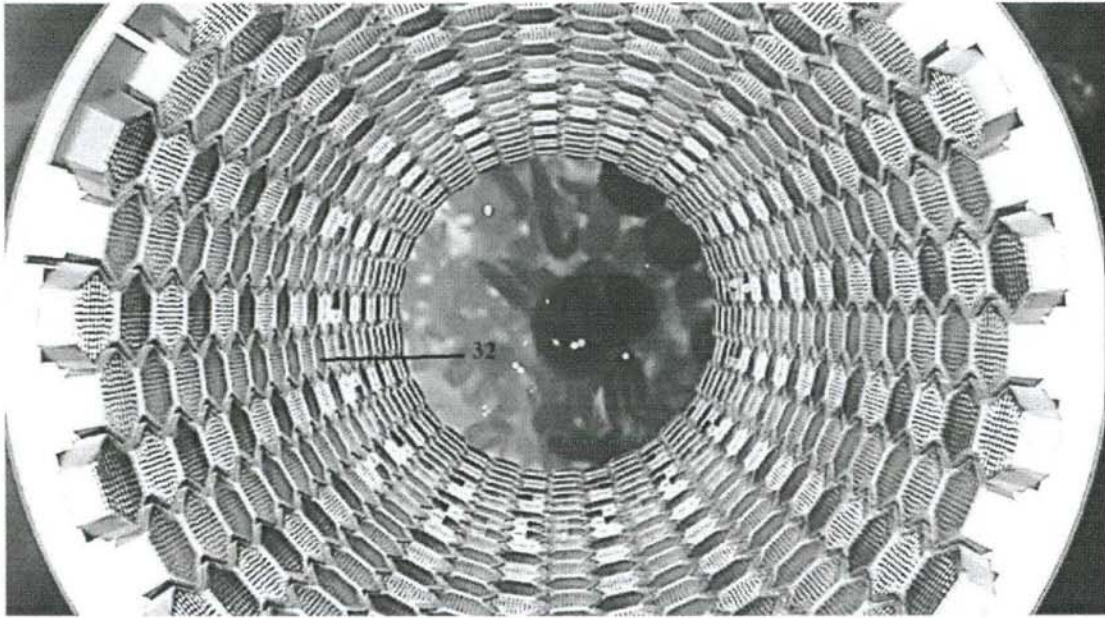


FIGURA 3

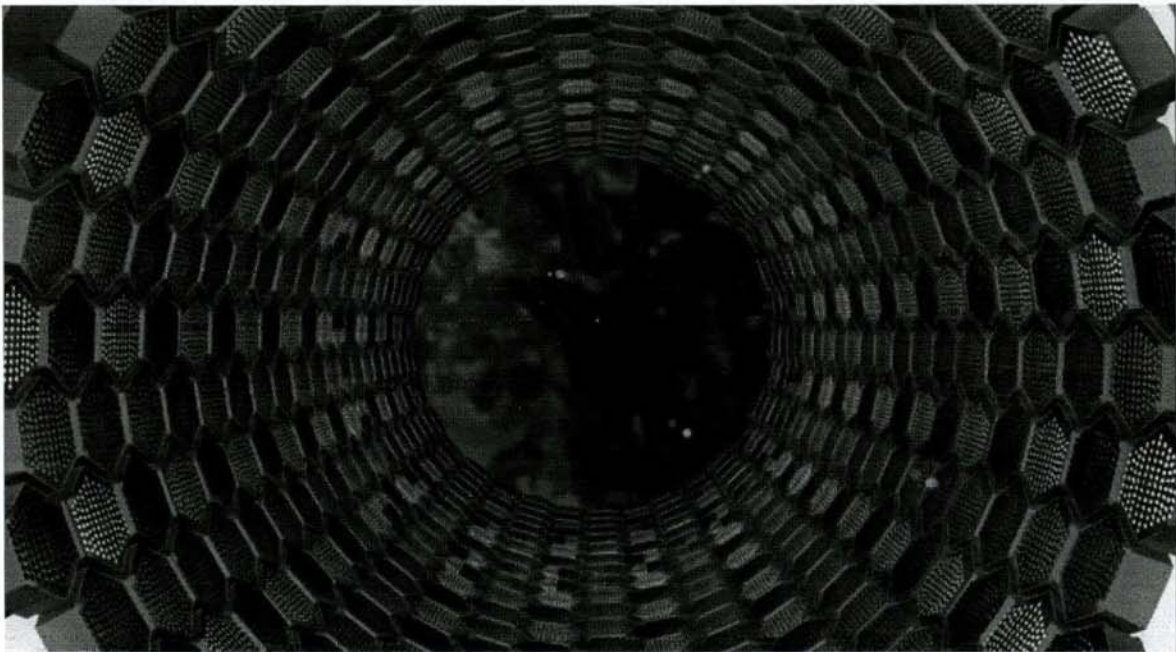


FIGURA 4

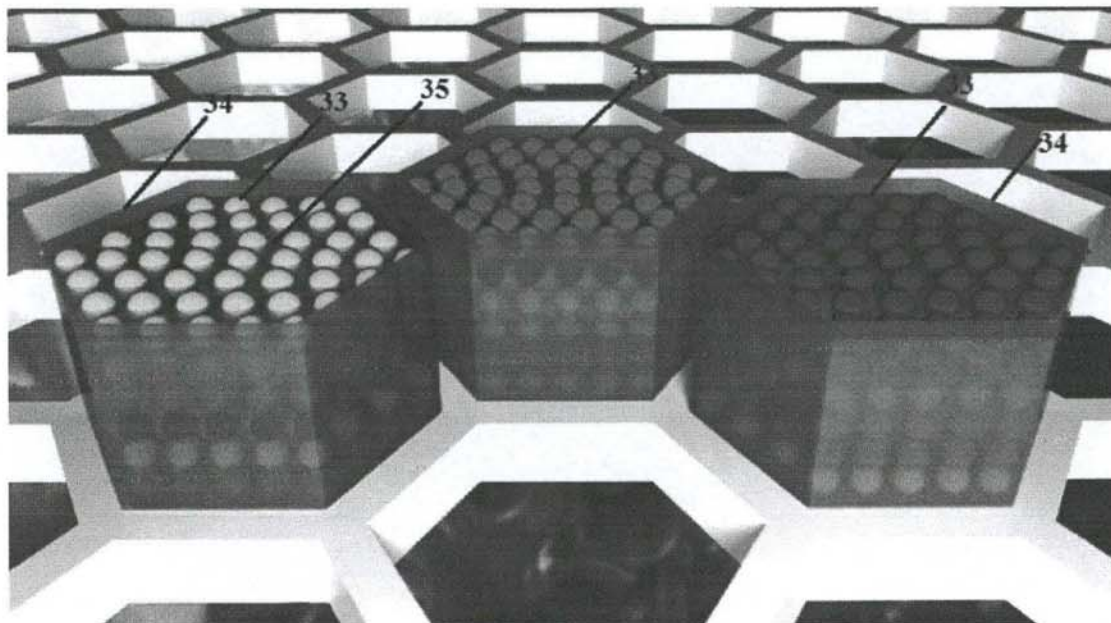


FIGURA 5

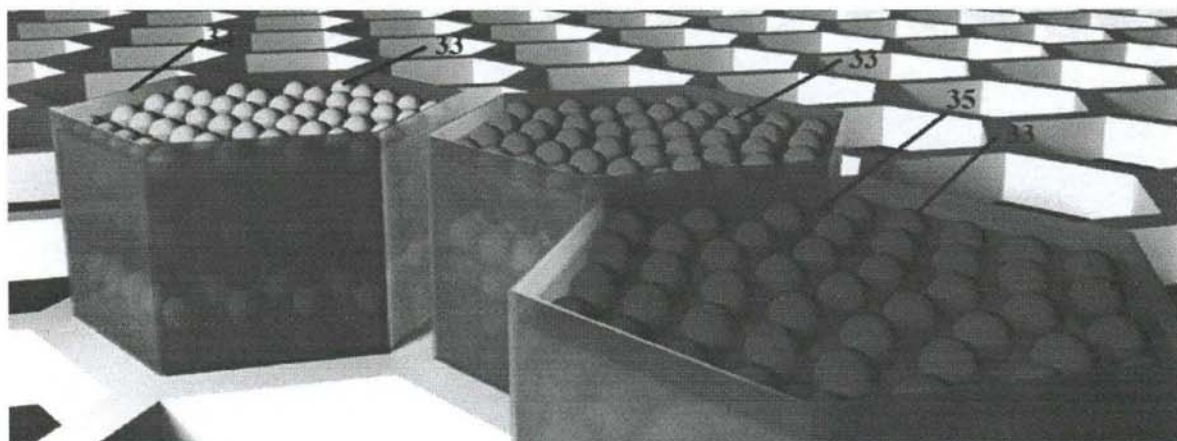


FIGURA 6

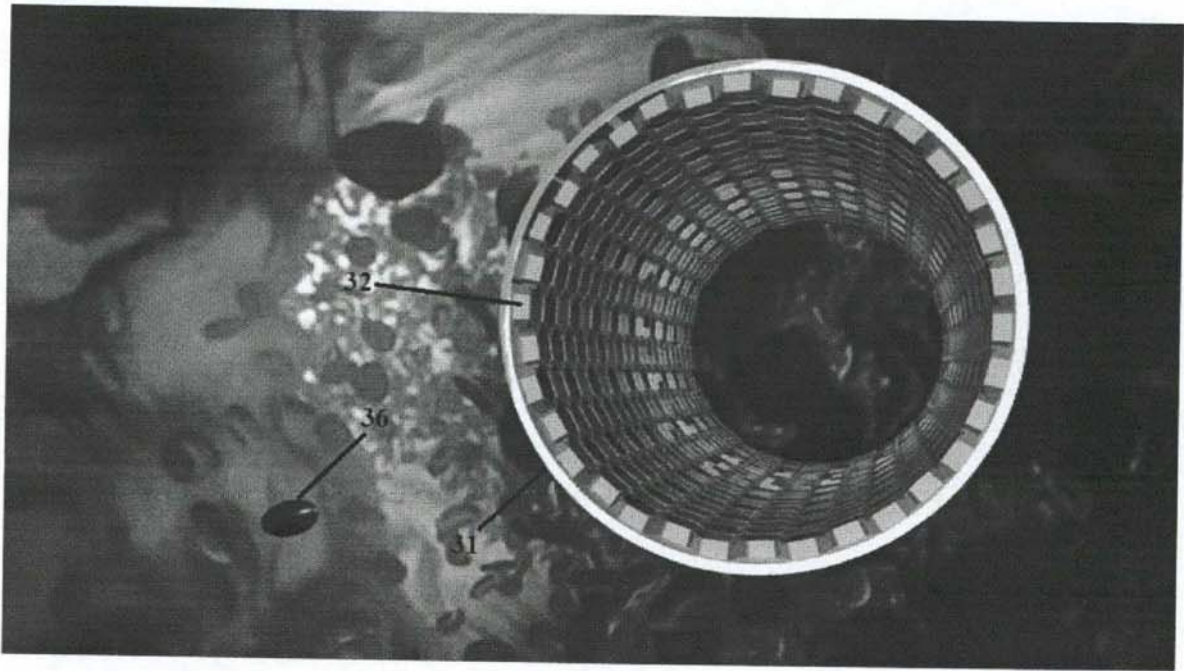


FIGURA 7

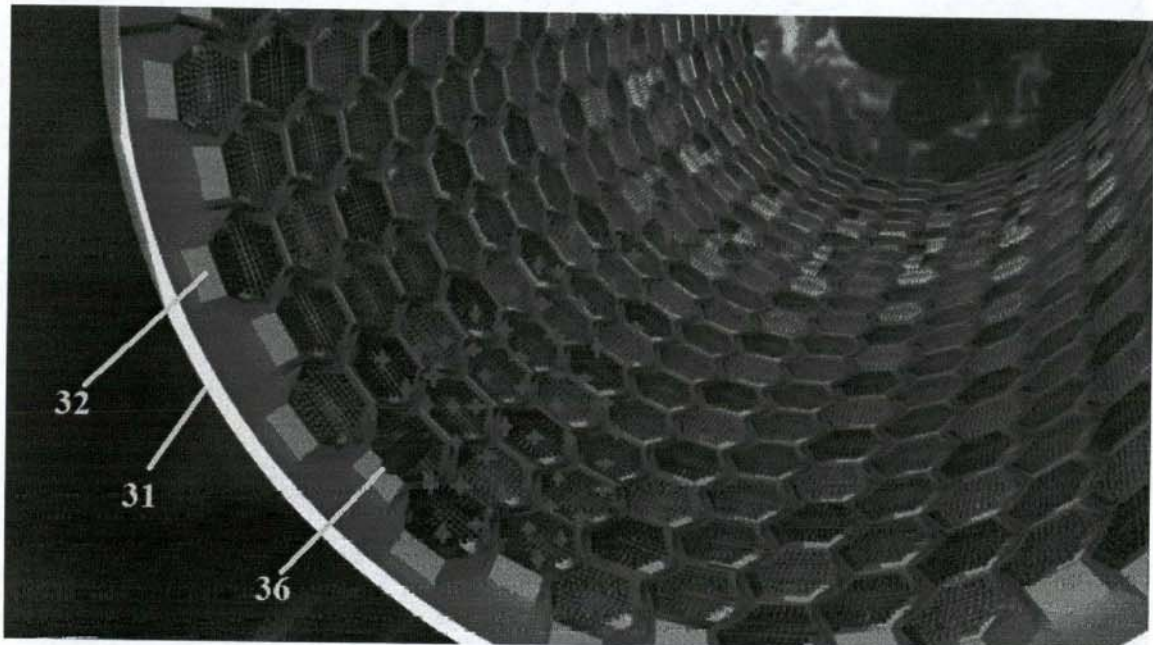


FIGURA 8

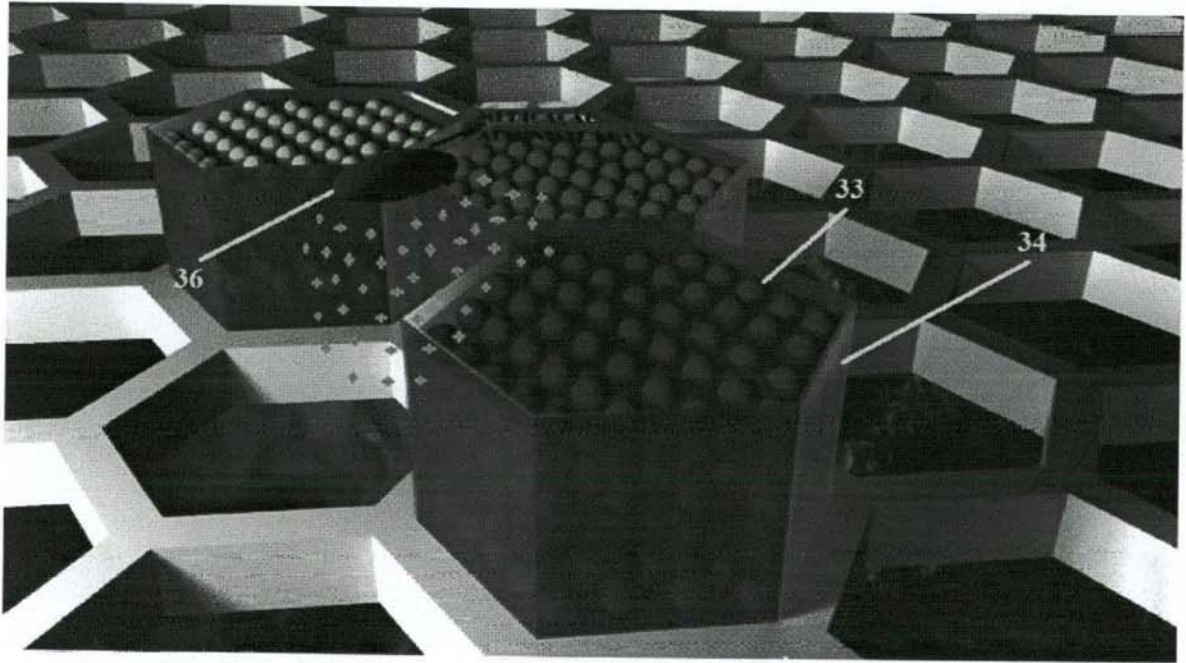


FIGURA 9

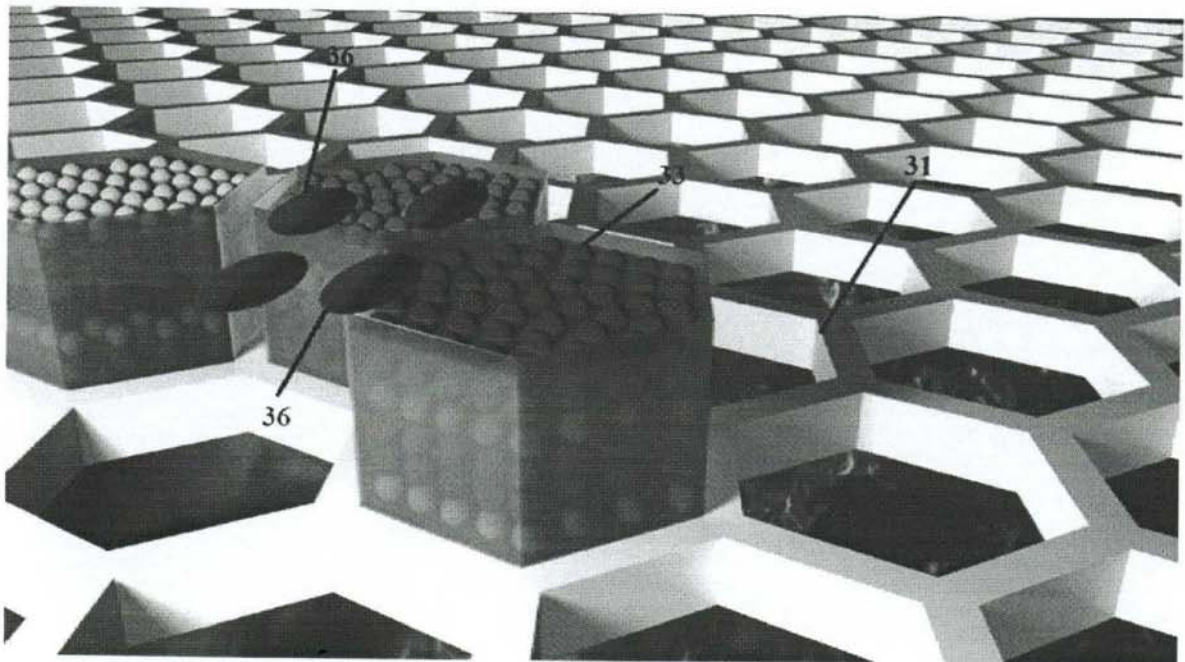


FIGURA 10

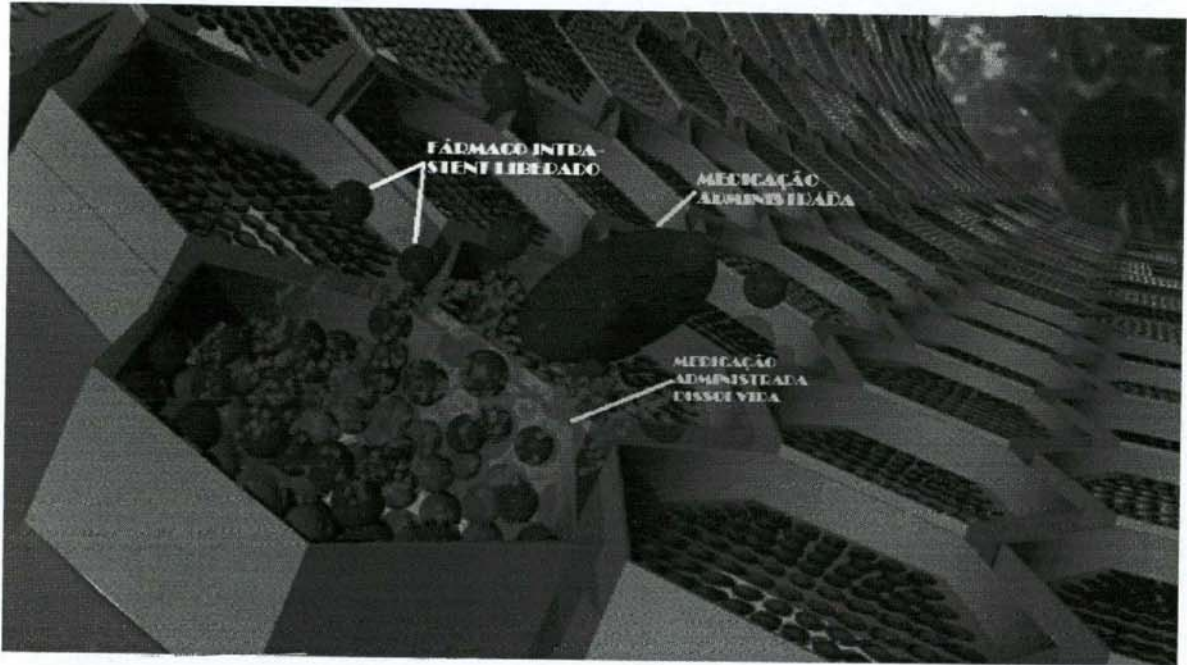


FIGURA 11

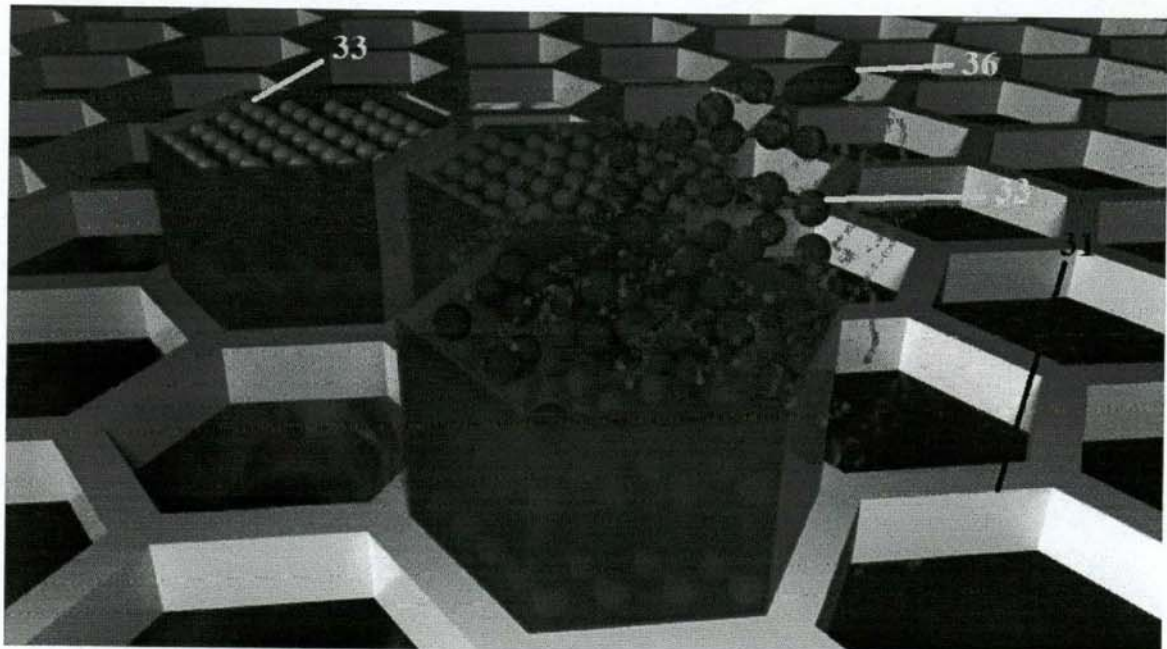


FIGURA 12

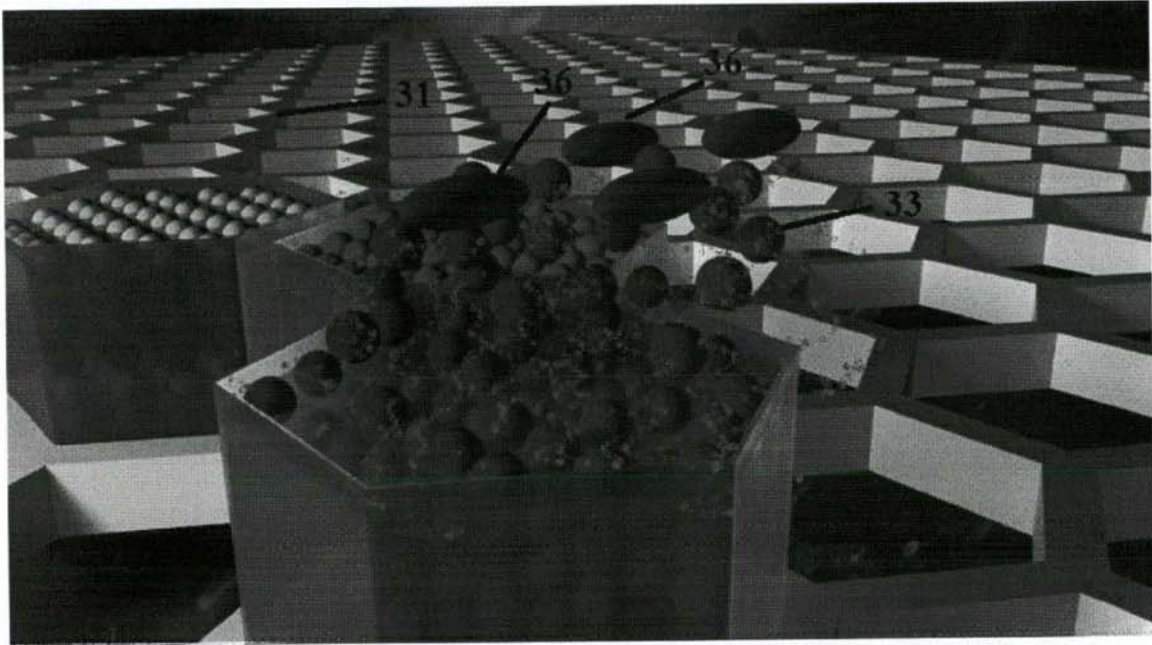


FIGURA 13

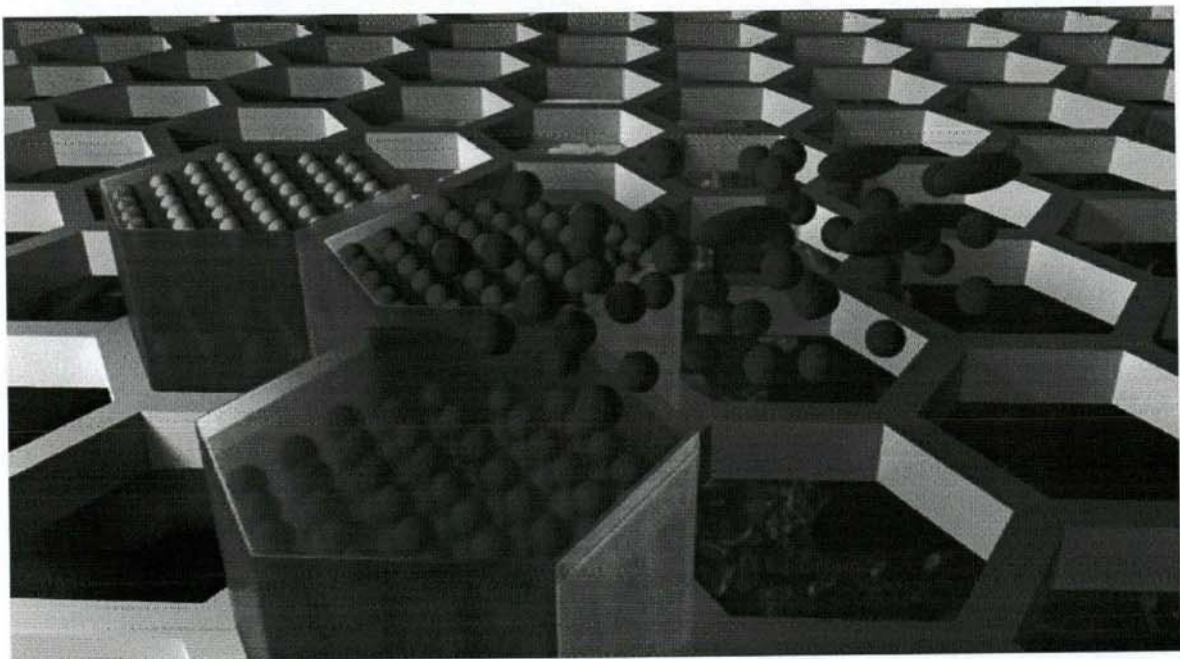


FIGURA 14

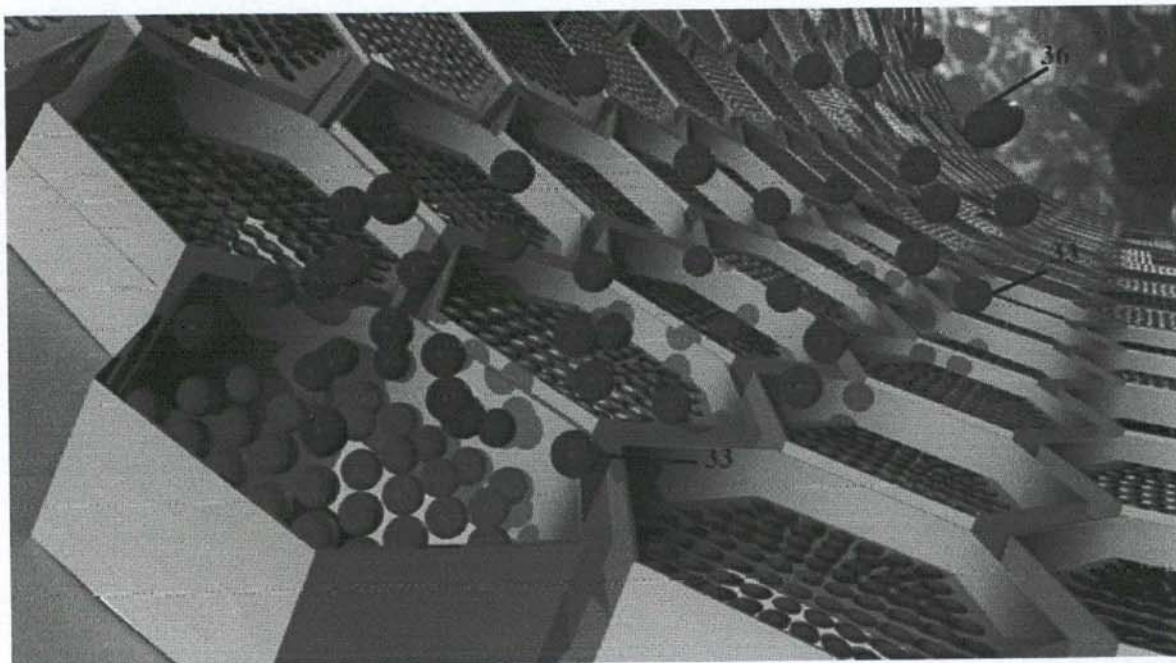


FIGURA 15

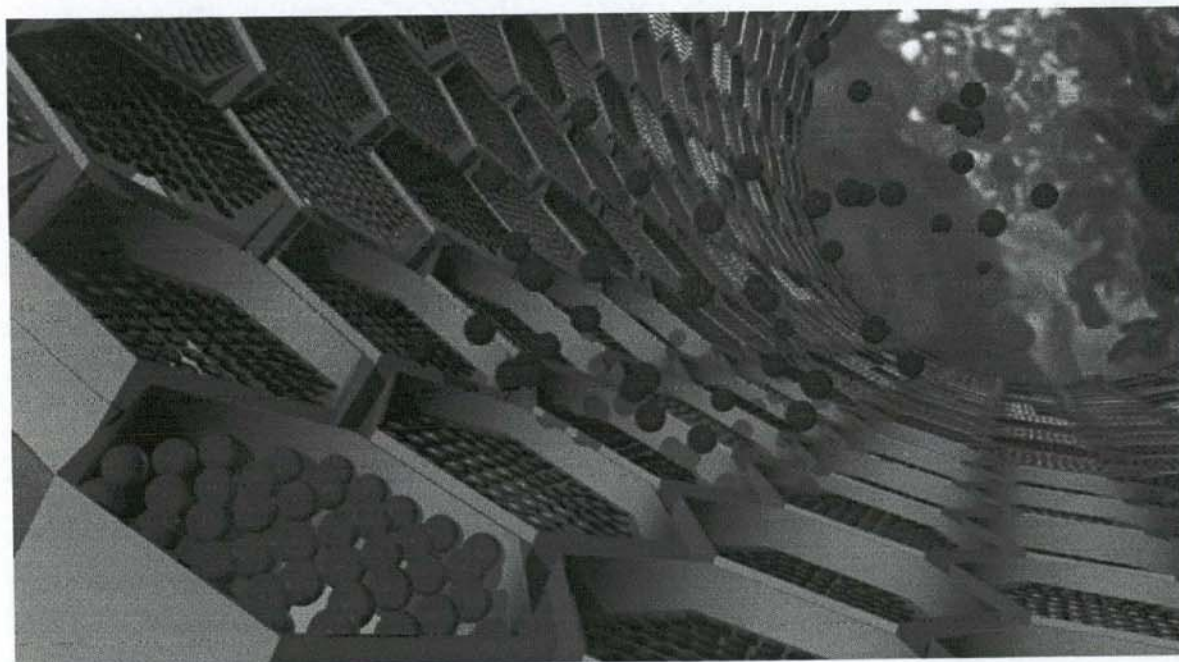


FIGURA 16

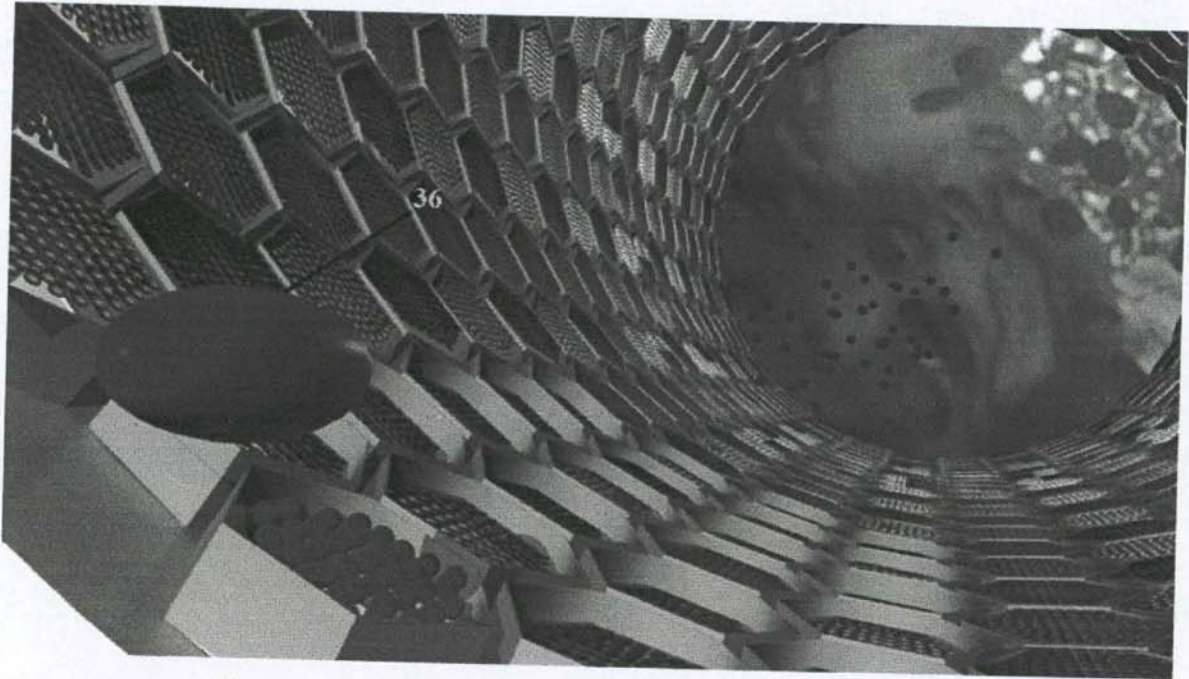


FIGURA 17



FIGURA 18

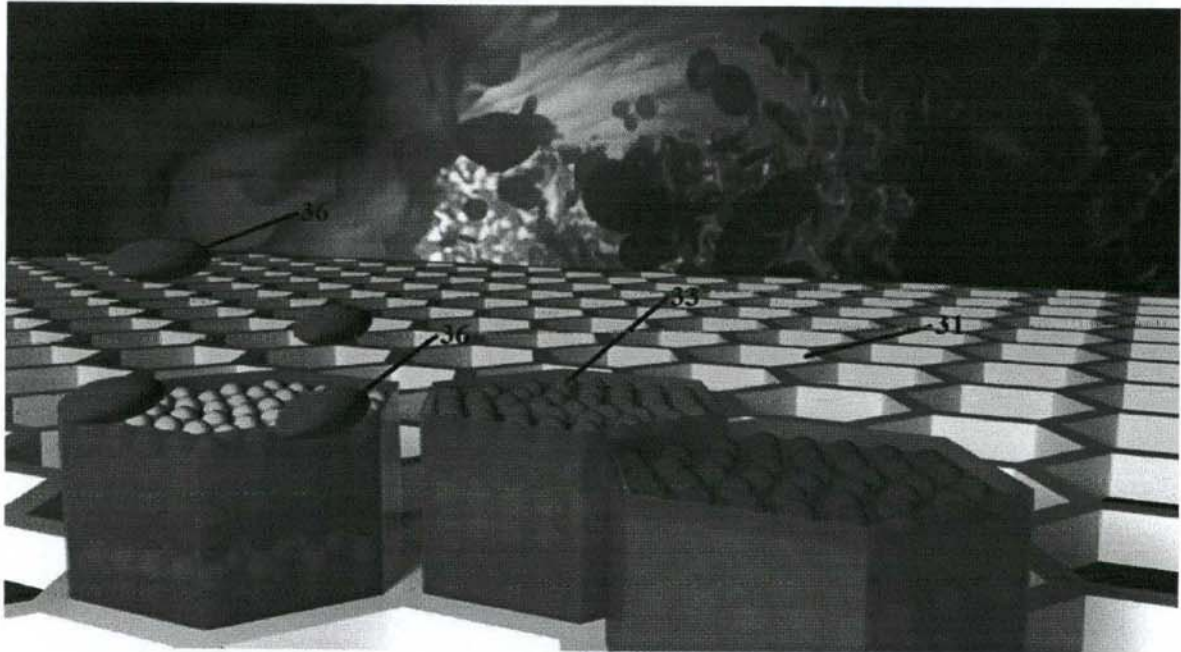


FIGURA 19

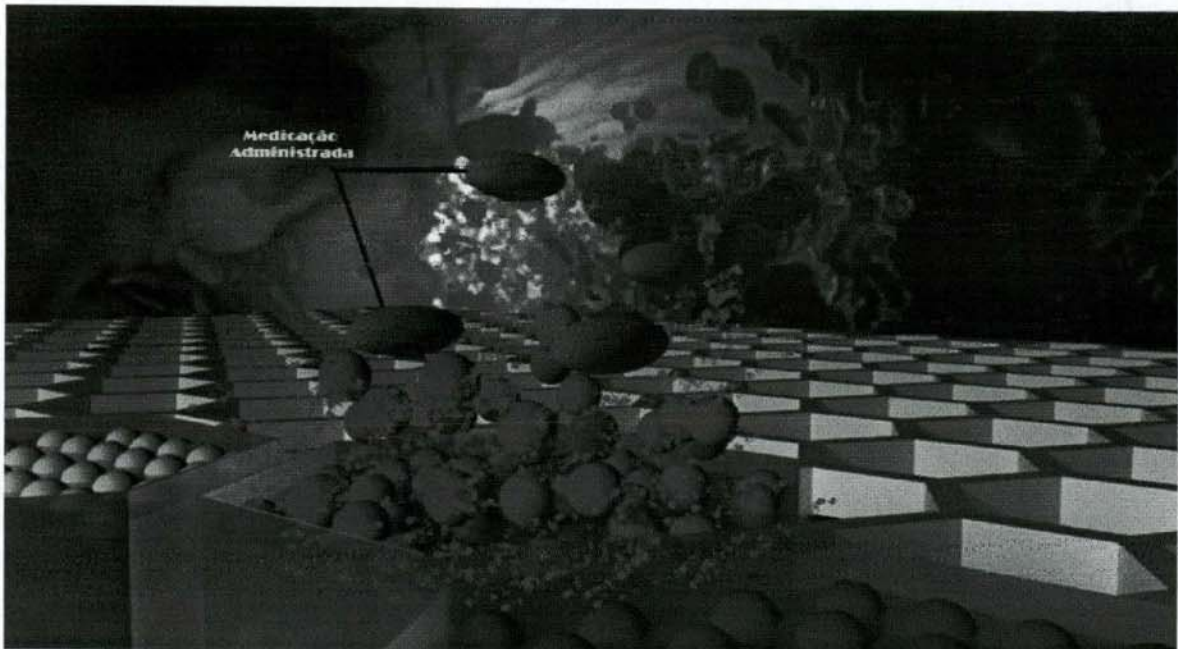


FIGURA 20

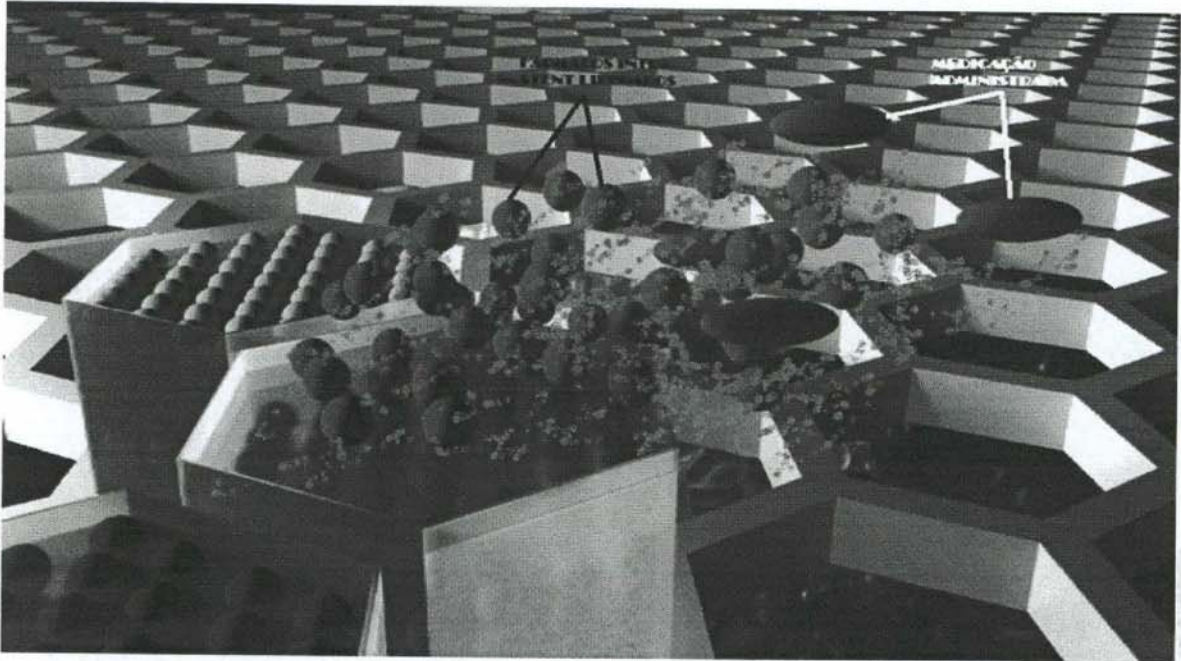


FIGURA 21



FIGURA 22



FIGURA 23



FIGURA 24

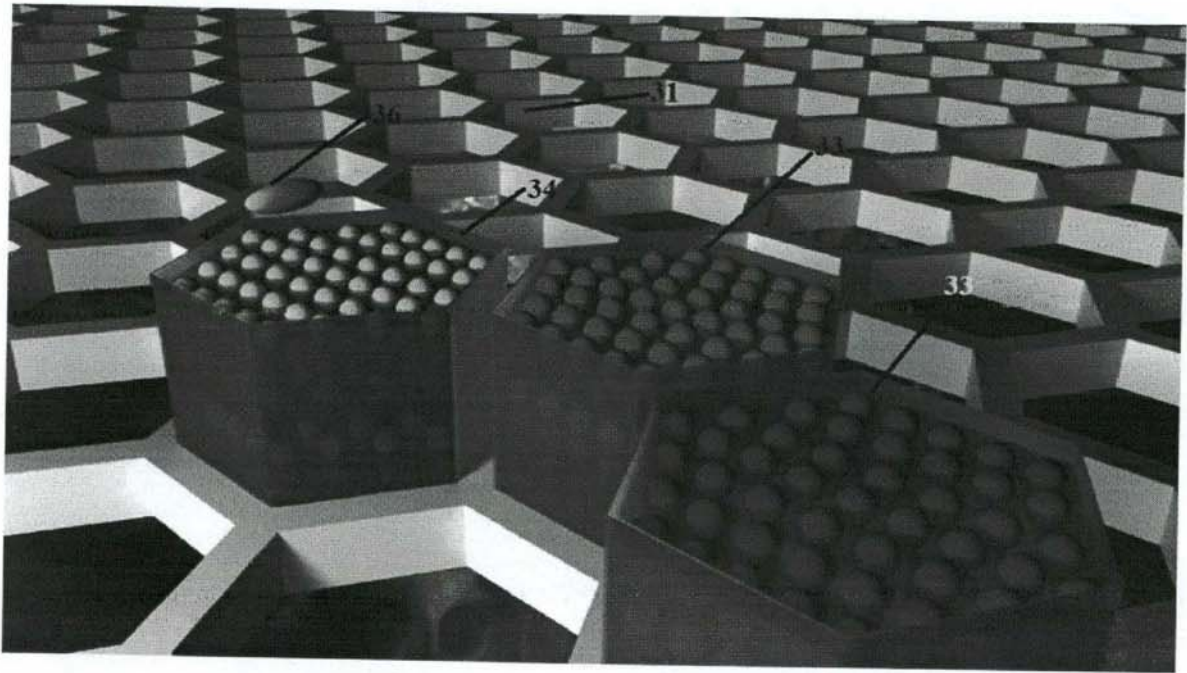


FIGURA 25

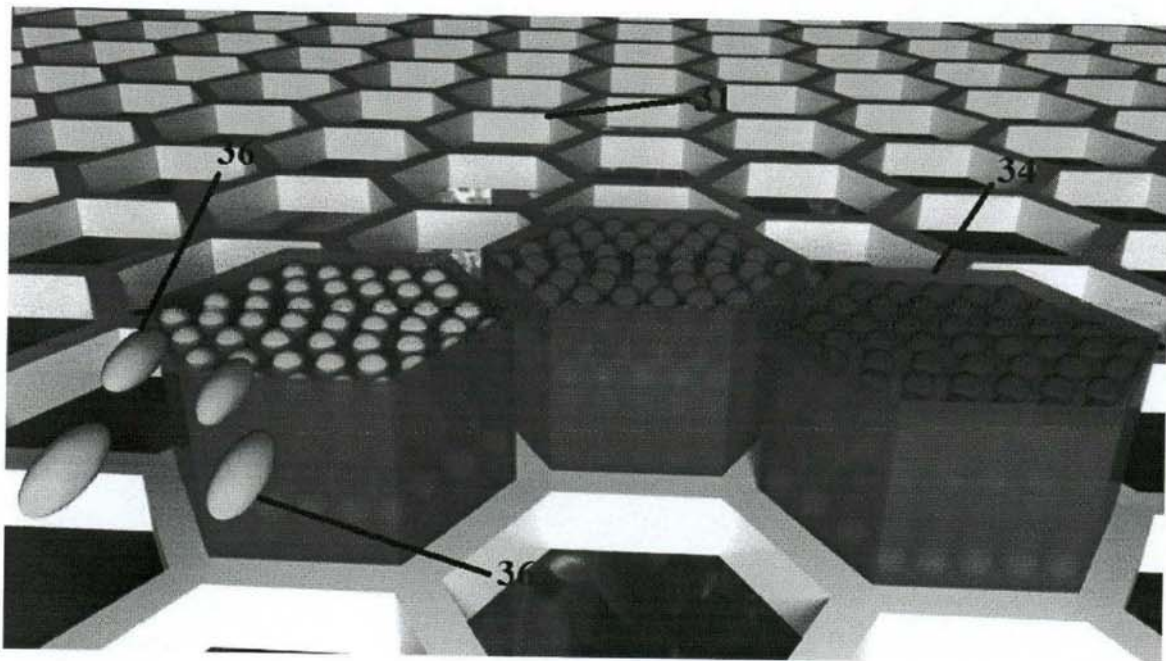


FIGURA 26

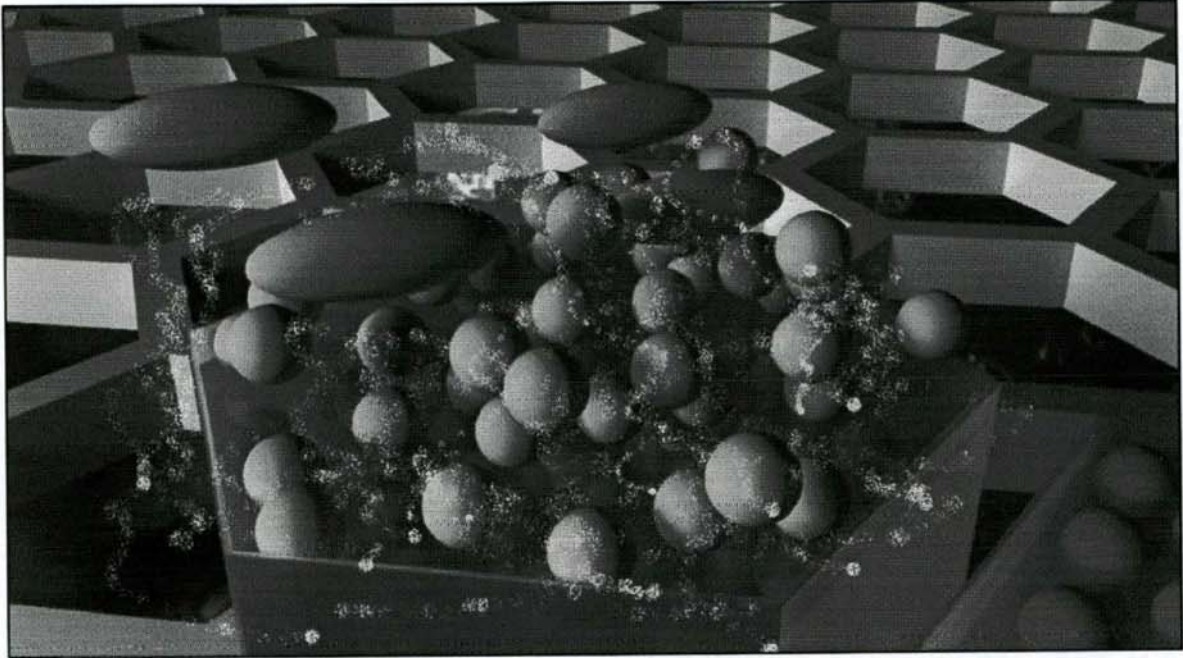


FIGURA 27

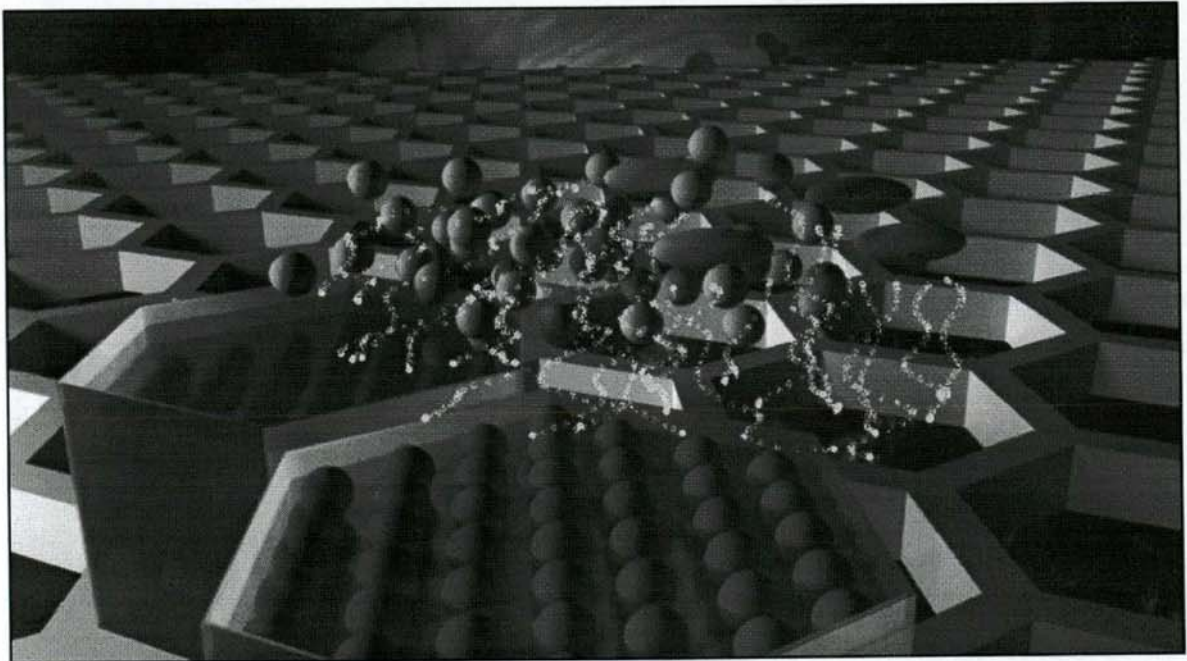


FIGURA 28

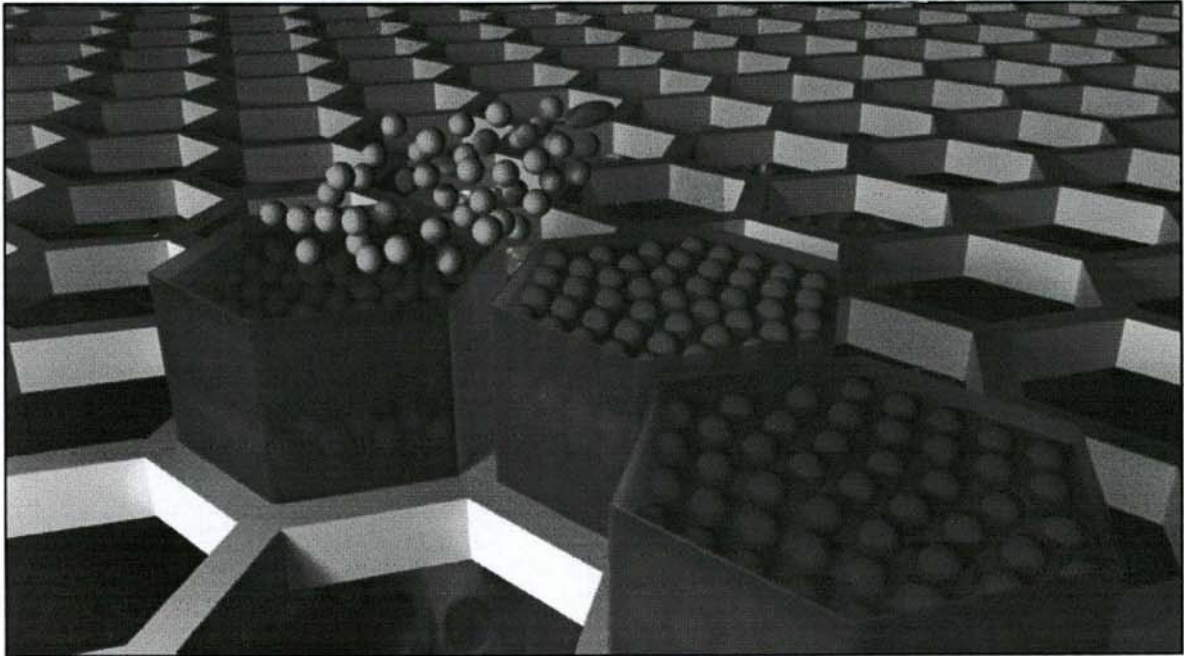


FIGURA 29

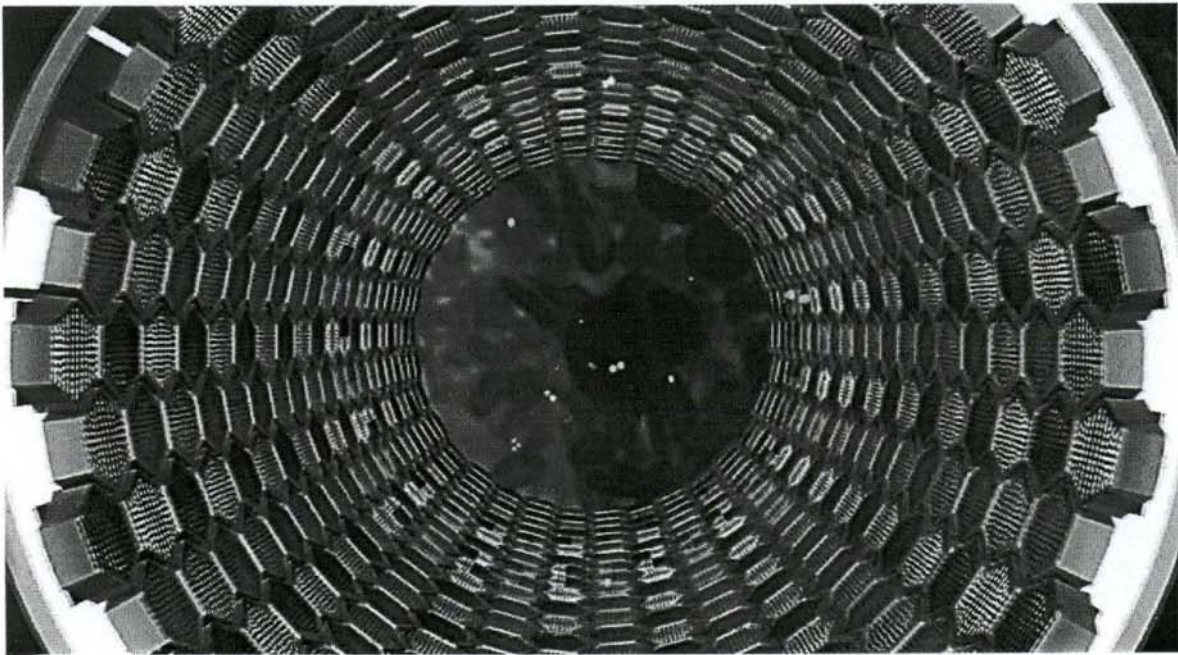


FIGURA 30

RESUMO**DISPOSITIVO PROTÉTICO TUBULAR CILÍNDRICO; E DISPOSITIVO PROTÉTICO COM MATRIZ BIOLÓGICA DE SUPORTE PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS; COM OU SEM POLÍMEROS**

Descreve-se um dispositivo protético **31**, expansível, metálico ou em resina biocompatível, cuja estrutura espacial é disposta em células hexagonais, coaptadas umas às outras, dispostas em sentido longitudinal da prótese, em conjunto com sua matriz interna de liberação **32**.

Esta é representado por membrana biológica artificial, cuja disposição espacial se dá em células hexagonais **34**, que advêm das próprias células que compõem o estentor propriamente dito, abertas, em toda superfície interna do mesmo.

As microcápsulas ou lipossomas **33**, contidos no interior das células hexagonais que formam a membrana biológica de sustentação **32**, são agregados e sustentados em uma matriz intracelular. Neste sentido, as microcápsulas/lipossomas serão gradualmente e seletivamente liberados através de uma ação de combinação farmacológica, dissolvendo a matriz **35** de uma camada específica.